

Un nuovo modello predittivo per la diagnosi dell'embolia polmonare

Caterina Cenci, Domenico Prisco

Keywords: embolia polmonare; D-dimero; diagnosi; modelli predittivi; tromboembolismo venoso.

La diagnosi di embolia polmonare (EP) rappresenta una sfida per i medici nella pratica clinica quotidiana sia nel dipartimento di emergenza e nei reparti di degenza che nell'attività ambulatoriale poiché la manifestazione clinica dell'EP è ampia e variegata e la malattia non ha segni e sintomi specifici. Pertanto, diventa cruciale la stratificazione del rischio di EP mediante l'utilizzo di semplici algoritmi basati sull'anamnesi, l'esame obiettivo e il dosaggio del D-dimero. Secondo quanto suggerito dalle linee guida ESC (1), nei pazienti con una probabilità clinica bassa o intermedia e un D-dimero inferiore ai limiti di riferimento, l'EP può essere esclusa e uno studio di imaging può essere evitato. Dall'altro lato, in una discreta percentuale di pazienti con sospetta EP che hanno una probabilità clinica non bassa e livelli elevati di D-dimero e che vengono correttamente sottoposti all'imaging, l'EP non viene diagnosticata, a dimostrare che gli attuali algoritmi hanno limiti importanti. Pertanto, un gruppo di ricercatori coordinati da Nick van Es ha indetto uno studio (2) con l'obiettivo di sviluppare un modello di previsione clinica che fornisca una stima personalizzata e accurata della presenza di EP acuta sulla base di elementi clinici facilmente disponibili e della concentrazione plasmatica del D-dimero. Gli autori hanno eseguito una meta-analisi dei dati dei singoli pazienti sulla base di sedici studi trasversali o prospettici condotti su 28305 pazienti adulti con sospetto clinico di EP provenienti da vari contesti clinici. È stato ricavato e validato un modello di regressione logistica multilivello comprendente nove predittori di EP selezionati a priori sulla base delle associazioni precedentemente stabilite con la presenza o assenza di EP in letteratura. Le seguenti variabili misurate al basale, sono state considerate come candidati predittori: età, sesso, precedente TEV, recente intervento chirurgico o immobilizzazione, emottisi, cancro, segni clinici di TVP, ospedalizzazione, livello di D-dimero (in $\mu\text{g/L}$). Limitatamente a quest'ultima variabile, poiché è noto che i livelli di D-dimero hanno una specificità inferiore nei pazienti anziani, è stata prevista inoltre un'interazione con l'età.

L'endpoint primario per il modello di previsione era rappresentato da una diagnosi di EP confermata mediante imaging al basale o una diagnosi di tromboembolia venosa (TEV) durante un follow-up da 30 a 90 giorni, incluse le morti attribuibili ad EP. L'accuratezza del modello è stata successivamente confrontata con gli algoritmi basati sul punteggio di Wells e sul test del D-dimero, comunemente utilizzati.

I risultati dimostrano che il nuovo modello ha buone prestazioni di discriminazione in tutti gli studi di validazione con una statistica c aggregata di 0,87 (IC 95%, 0,85–0,89; PI 95%, 0,77–0,93); anche le prestazioni complessive della calibrazione sono state eccellenti. La discriminazione del nuovo modello si è rivelata migliore di quella del punteggio di Wells combinato con test del D-dimero aggiustato per età (c statistica: 0,73; IC al 95%, 0,70–0,75) o per la probabilità clinica pre-test (c statistica 0,79; IC al 95%, 0,76–0,81). Infatti, prendendo in considerazione i soggetti in cui l'EP veniva esclusa senza procedere al test di imaging mediante i vecchi algoritmi, la percentuale di pazienti con una probabilità stimata superiore al 2% (ritenuto attualmente il limite di "sicurezza") secondo il nuovo modello era del 28% nel gruppo in cui l'EP era considerata esclusa in base a test del D-dimero aggiustato per età, e

del 44% nel gruppo in cui l'EP era considerata esclusa in base al test del D-dimero aggiustato per la probabilità clinica.

In conclusione, il nuovo modello di stratificazione fornisce una probabilità assoluta e individualizzata della presenza dell'EP in un'ampia popolazione di pazienti con sospetto clinico di malattia con discriminazione e calibrazione molto buone. In particolare, è in grado di identificare una percentuale sostanziale di pazienti con un'elevata probabilità individuale di EP (cioè superiore al 2%) tra i soggetti classificati come "imaging non necessario" dagli attuali algoritmi diagnostici.

Uno dei punti di forza di questo studio è rappresentato dal grande numero di pazienti ed eventi analizzati, che hanno fornito una potenza statistica sufficiente per sviluppare e validare il modello. Inoltre, lo studio utilizza dati provenienti da più casistiche in diverse parti del mondo e in contesti sanitari diversi, aspetto che ne favorisce l'applicabilità. Tra i vantaggi del nuovo modello vi sono il fatto che esso non include alcun elemento clinico soggettivo, incorpora la concentrazione di D-dimero come variabile continua (che è più informativa di un risultato di test dicotomizzato) e permette di variare la soglia di probabilità per i diversi contesti sanitari, consentendo ai medici di prendere decisioni gestionali personalizzate (3). Gli svantaggi del modello includono la necessità di misurare e inserire più variabili rispetto ai precedenti algoritmi, aspetto che può essere gravoso nell'attività di Pronto Soccorso, la necessità di dosare il D-dimero in tutti i pazienti e la necessità di un sito web o un'applicazione per smartphone per calcolare la probabilità assoluta, anche se quest'ultimo aspetto non rappresenta di fatto un ostacolo nell'attuale era digitale.

Il nuovo modello diagnostico dovrebbe quindi sostituire gli attuali algoritmi? I punteggi attualmente disponibili sono facili da usare, efficienti e sicuri, e anche questo studio ha confermato che il punteggio di Wells combinato con il test del D-dimero aggiustato per età ha una buona performance, rinforzando le attuali raccomandazioni delle linee guida ESC. Pertanto, il nuovo modello di previsione non dovrebbe essere considerato come un sostituto degli algoritmi attualmente in uso, ma piuttosto come uno strumento complementare che può aiutare il clinico a comunicare in modo efficace con i pazienti e facilitare il processo decisionale (3). Il modello è disponibile online al sito https://pred-model.shinyapps.io/App_IPD_PE.

Bibliografia

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
2. van Es N, Takada T, Kraaijpoel N, et al. Diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prediction model based on a patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2023;44:3073–3081.
3. Zelniker TA, Lang IM. A novel prediction model for pulmonary embolism: from dichotomizing algorithms to personalized likelihood. *Eur Heart J* 2023; 44: 3082–3084.