

The significance of laboratory parameters in predicting short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism

Význam laboratórnych parametrov v predikcii krátkodobej mortality pacientov s akútnou pľúcnou embóliou

Čambál D¹, Petruš P¹, Haršány J², Klepanec A², Hromec J³

¹Oddelenie kardiológie, FN Trnava, Slovenská republika

Cambal D, Petrus P, Harsany J, Klepanec A, Hromec J. **The significance of laboratory parameters in predicting short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism.** Cardiology Letters 2023;32(5):301–312

Abstract. *Introduction:* Pulmonary embolism (PE) is a relatively common disease with diverse prognoses. The success of treatment is conditioned by rapid diagnosis and accurate risk stratification. Risk stratification is crucial not only from the perspective of therapeutic strategies but also from the perspective of patient management, which is reflected primarily in the economic costs of treatment. In this work, we have focused on identifying laboratory markers of unfavourable prognosis in patients with PE.

Methodology: We prospectively followed patients with PE for 30 days. We analyzed selected laboratory markers as D-dimer, high sensitivity troponin I (hs-TnI), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP) and arterial lactate (LAK) for their prognostic potential. The markers were collected at the time of PE diagnosis and processed using standard procedures in the local laboratory. We subsequently investigated their significance in determining short-term (30-day) mortality.

Results: 105 patients with PE were included in the prospective study, with a median age of 69 years, with women accounting for 60% of the patients. According to the sPESI clinical score, 51.4% of the patients had low mortality risk and 64.8% of the patients had right ventricular dysfunction. Within 30 days of diagnosis, 11 (10.5%) patients died. Patients who died within 30 days had significantly higher levels of D-dimer (20.110 vs 6.785 mg/LFEU, $p = 0.035$), NT-proBNP (3146 vs 700.0 pg/ml, $p = 0.022$), CRP (82.44 vs 32.42 mg/ml, $p = 0.031$) and LAK (3.410 vs 1.795 mmol/l, $p = 0.002$). Hs-TnI did not show a difference in terms of short-term mortality (124.81 vs 57.340 ng/l, $p = 0.234$). Subsequently, based on the set of independent predictors, an application formula was developed to derive the mean probability of short-term mortality

Z ¹Oddelenia kardiológie, FN Trnava, ²Rádiologickej kliniky, FN Trnava a ³Trnavskej univerzity v Trnave, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 19. septembra 2023; prijaté dňa 25. októbra 2023

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Daniel Čambál, PhD., Oddelenie kardiológie, FN Trnava Andreja Žarnova 11, 917 01 Trnava, Slovenská republika, e-mail: daniel.cambal@fntt.sk

in patients with PE. We identified a threshold value ($p_{\text{mortality}} \geq 0.1$), which indicates a significant risk of mortality. In our own cohort the short-term mortality of patients ($p_{\text{mortality}} \geq 0.1$) was 35.7%. Patients with low mortality risk ($p_{\text{mortality}} < 0.1$) had a short-term mortality rate of 1.2%. **Conclusion:** Despite advances in the diagnosis and treatment, the mortality rate of PE remains high. In our study, we confirmed the significance of laboratory parameters in predicting short-term prognosis in patients with PE. The clinical significance lies in the evaluation of multiple laboratory parameters simultaneously, which can refine risk stratification and improve the management of patients with PE. Fig. 3, Tab. 5, Ref. 18, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: pulmonary embolism – risk stratification – troponin – lactate – D-dimer

Čambál D, Petruš P, Haršány J, Klepanec A, Hromec J. **Význam laboratórných parametrov v predikcii krátkodobej mortality pacientov s akútnou pľúcnou embóliou.** Cardiology Letters 2023;32(5):301–312

Abstrakt. *Úvod:* Pľúcna embólia (PE) je relatívne časté ochorenie s rôznorodou prognózou. Úspešnosť liečby je podmienená rýchlou diagnostikou a presnou stratifikáciou rizika. Stratifikácia rizika je kľúčová nielen z pohľadu terapeutických stratégií, ale aj z pohľadu manažmentu pacienta, čo má vplyv najmä na ekonomické náklady liečby. V práci sme sa zamerali na identifikáciu laboratórných markerov nepriaznivej prognózy u pacientov s PE.

Metodika: Prospektívne sme počas 30 dní sledovali pacientov s akútnou PE. Analyzovali sme vybrané laboratórne markery ako D-dimér, vysoko senzitívny troponín I (hs-TnI), N-terminálny fragment prekursora nátriuretického peptidu typu B (NT-proBNP), laktát z artériovej krvi (LAK) a C-reaktívny proteín (CRP), pri ktorých sme predpokladali prognostický potenciál. Markery boli odobraté v čase stanovenia diagnózy PE a spracované štandardnými postupmi v lokálnom laboratóriu. Následne sme zisťovali ich význam v determinácii krátkodobej (30 dní) mortality. *Výsledky:* Do prospektívneho sledovania bolo zaradených 105 pacientov s PE. Medián veku bol 69 rokov a 60 % pacientov tvorili ženy. Podľa klinického skóre sPESI bolo v súbore 51,4 % pacientov s nízkym rizikom mortality a 64,8 % pacientov malo dysfunkciu pravej komory (PK). Do 30 dní od stanovenia diagnózy zomrelo 11 (10,5 %). Z laboratórných parametrov mali pacienti, ktorí zomreli do 30 dní, signifikantne vyššie hodnoty D-diméru (20.110 vs. 6.785 mg/LFEU, $p = 0,035$), NT-proBNP (3146 vs. 700,0 pg/ml, $p = 0,022$), CRP (82,44 vs. 32,42 mg/ml, $p = 0,031$) a aLAK (3.410 vs. 1.795 mmol/l, $p = 0,002$). Hs-TnI nevykazoval vzhľadom na krátkodobú mortalitu štatisticky významný rozdiel (124.81 vs. 57.340 ng/l, $p = 0,234$). Následne sme na základe setu zistených nezávislých prediktorov vytvorili aplikačný vzorec na odvodenie strednej hodnoty pravdepodobnosti krátkodobej mortality pacientov s PE. Identifikovali sme hraničnú hodnotu ($p_{\text{mortalita}} \geq 0,1$), ktorá indikuje signifikantné riziko mortality. Vo vlastnom súbore bola krátkodobá mortalita pacientov ($p_{\text{mortalita}} \geq 0,1$) 35,7 %. Pacienti s nízkym rizikom ($p_{\text{mortalita}} < 0,1$) mali krátkodobú mortalitu 1,2 %. *Záver:* Napriek pokrokom v diagnostike a liečbe zostáva mortalita PE vysoká. V práci sme potvrdili význam laboratórných parametrov v predikcii krátkodobej prognózy u pacientov s PE. Klinický význam prináša hodnotenie viacerých laboratórných parametrov súčasne, čo môže spresniť stratifikáciu rizika a zlepšiť manažment pacientov s PE. Obr. 3, Tab. 5, Lit. 18, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: pľúcna embólia – stratifikácia rizika – troponín – laktát – D-dimér

Pacienti s akútnou PE predstavujú vzhľadom na prognózu heterogénnu populáciu. Hodnotné stratifikačné algoritmy by nemali byť len prognosticky prínosné, ale mali by umožniť citlivý výber pacientov, ktorí sú vhodní na ambulantnú liečbu, ústavnú liečbu alebo

intenzívne monitorovanie s perspektívou agresívnej reperfúznej stratégie. K dispozícii je viacero klinických, laboratórných a zobrazovacích indikátorov nepriaznivej prognózy. V klinickej praxi posúdenie jedného parametra individuálne nie je dostatočne citlivé a pozornosť sa

upriamuje na integrovaný prístup. Rozšírené a často využívané je klinické skóre tzv. index závažnosti pľúcnej embólie (PESI, z angl. pulmonary embolism severity index) alebo jeho zjednodušená verzia sPESI (2). Zo zobrazovacích metód sa využíva transtorakálna echokardiografia (TTE) alebo počítačová tomografia (CT) na posúdenie veľkosti a funkcie PK. Z laboratórných metód ESC odporúča najmä stanovenie vysokosenzitívneho troponínu (hs-Tn) (1). Ďalšie laboratórne parametre, ako je D-dimér, N-terminálny fragment prekursora nátriuretického peptidu typu B (NT-proBNP), laktát z artériovej krvi (LAK) alebo zápalové markery, sú často predmetom výskumu. Ich miesto v stratifikácii PE však ešte nie je definitívne určené. **Primárnym cieľom** vlastnej práce bolo prospektívne posúdiť význam vybraných laboratórných parametrov v predikcii 30-dňovej mortality u pacientov s PE. **Sekundárnym cieľom** bolo preskúmať využitie laboratórných, klinických a zobrazovacích parametrov v predikcii 30-dňovej mortality u pacientov s PE.

Metódy

Do prospektívneho sledovania boli zaradení pacienti s potvrdenou diagnózou PE, ktorí boli hospitalizovaní vo Fakultnej nemocnici Trnava. Nábor pacientov prebiehal od decembra 2020 do júna 2021. Medzi **inklúzne** kritériá zaradenia do sledovania patrili: diagnóza akútnej PE potvrdená pomocou CTPA alebo ventilačno-perfúznej scintigrafie; vek > 18 rokov; podpísaný informovaný súhlas s biomedicínskym sledovaním. Medzi **exklúzne** kritériá patrili: nejednoznačná diagnóza PE pomocou zobrazovacích metód (izolovaná subsegmentálna PE); laboratórne parametre odobraté > 12 hodín od stanovenia diagnózy PE. Prácu povolila Etická komisia Fakultnej nemocnice Trnava. U všetkých zaradených pacientov sme kalkulovali prognostické skóre sPESI a realizovali zobrazovacie vyšetrenia za účelom posúdenia funkcie a veľkosti PK. Doplnili sme laboratórne markery, o ktorých sme predpokladali súvislosť s prognózou ako D-dimér, hs-TnI, NT-proBNP, C-reaktívny proteín (CRP) a aLAK.

Klinické parametre

Tachykardia bola definovaná ako srdcová frekvencia ≥ 110 za minútu a hypoxémia ako periférna saturácia krvi kyslíkom < 90 %. Aktívne onkologické ochorenie bolo

definované ako známa malignita, liečba anti-tumoróznou terapiou posledných šesť mesiacov, metastatické štádium alebo hematologická malignita v inkompletnej remisii. Skóre podľa prognostického modelu sPESI bolo kalkulované na základe údajov získaných v čase prezentácie pacienta. Na základe výsledku boli pacienti zaradení do nízkeho alebo vysokého rizika 30-dňovej mortality (**tabuľka 1**) (2). Nábor pacientov do sledovania prebiehal počas druhej vlny pandémie ochorenia Covid-19. Každý pacient bol vstupne testovaný antigénovým testom (Ag test) a následne aj PCR testom na vylúčenie alebo potvrdenie infekcie Covid-19.

Zobrazovacie prognostické parametre

Dysfunkcia PK bola v analýze stanovená pomocou TTE alebo CT vyšetrenia. Echokardiograficky bola dysfunkcia PK vo vlastnej práci definovaná prítomnosťou aspoň jedného nižšie uvedeného parametra: 1. dilatácia PK (end-diastolický rozmer pravej komory > 30 mm z parasternálnej dlhej projekcie, end-diastolický pomer rozmerov pravej a ľavej komory > 0,9 z apikálnej projekcie alebo end-diastolický priečny rozmer na úrovni bázy PK > 42 mm, priečny rozmer v strednej časti > 35 mm a pozdĺžny rozmer > 86 mm z apikálnej projekcie), 2. hypokinéza voľnej steny PK, 3. zvýšená vrcholová rýchlosť trikuspidálneho regurgitačného toku (> 2,8 m/s). Ak výsledok TTE nebol v dokumentácii dostupný, alebo vyšetrenie nebolo realizované v danom časovom intervale, bola dysfunkcia PK hodnotená zo záznamov CTPA. V priečnej rovine bol stanovený interný rozmer PK a ľavej komory (ĽK). Za dysfunkciu PK sa považoval pomer interných rozmerov pravej a ľavej komory > 1.

Stanovenie laboratórných markerov

Vzorky venóznej a artériovej krvi boli odobraté v čase diagnózy PE a procesované použitím štandardných ope-

Tabuľka 1 Kalkulácia sPESI skóre

Vek > 80 rokov	+1 bod
Anamnéza onkologického ochorenia	+1 bod
Anamnéza chronického kardiopulmonálneho ochorenia	+1 bod
Srdcová frekvencia > 110/min	+1 bod
Systolický tlak krvi < 100 mmHg	+1 bod
Saturácia krvi kyslíkom < 90 %	+1 bod
0 bodov = nízke riziko 30-dňovej mortality	
≥ 1 bod = vysoké riziko 30-dňovej mortality	

račných postupov. Plazmatické koncentrácie **D-diméru** boli analyzované imunoturbidimetrickou metódou na prístroji CS-2500 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonsko). D-dimér bol stanovený u každého pacienta do 12 hodín od určenia diagnózy. Normálna hodnota D-diméru bola < 0,5 mg/LFEU. **Hs-TnI** bol v práci stanovený systémom pracujúcim na princípe heterogénnej imunoanalýzy s chemiluminiscenčnou detekciou (ADVIA Centaur XP, Siemens, Erlangen, Nemecko). Hladina hsTnI > 46,48 ng/l (99. percentil) sa považovala za marker myokardiálneho poranenia, či už akútneho alebo chronického. Hladina **NT-proBNP** bola stanovená elektrochemoluminiscenčnou metódou (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Fyziologická hladina bola definovaná ako hodnota < 125 pg/ml. Marker **LAK** bol v práci stanovený princípom spektrofotometrie na analyzátoe ADVIA 1800 (Siemens, Erlangen, Nemecko). Fyziologické hladiny aLAK sú 0,5 – 2,22 mmol/l. Stanovenie koncentrácie **CRP** sa realizovalo fotometrickým posúdením reakcie antigén-protilátka (protilátka proti ľudskému CRP). Používali sme analyzátor ADVIA 1800 (Siemens, Erlangen, Nemecko). Fyziologické koncentrácie u dospelých sú < 5 mg/l. Sériové vyšetrenie prognostických markerov sa rutinne nevykonávalo.

Cieľový ukazovateľ

Cieľový ukazovateľ bol definovaný ako úmrtie z akejkoľvek príčiny. Pre potreby primárneho a sekundárneho cieľa sme výsledky hodnotili v rámci **krátkodobej mortality**, ktorú sme definovali ako úmrtie do 30 dní od stanovenia diagnózy PE. Ak bol pacient prepustený z ústavného zariadenia, tak na 30. deň od stanovenia diagnózy bol telefonicky kontaktovaný za účelom dokumentácie cieľového ukazovateľa.

Štatistická analýza

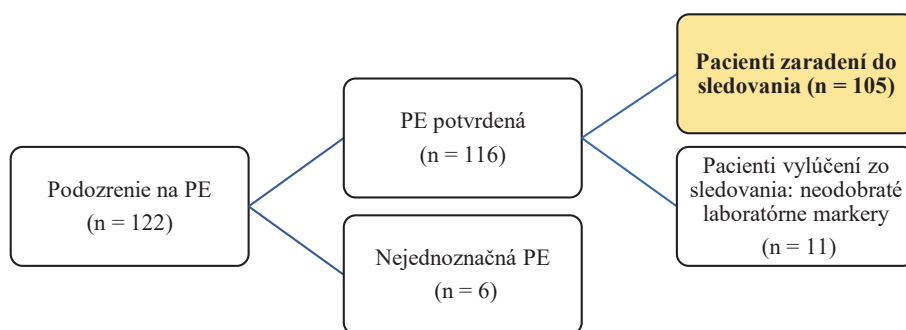
Výsledky prezentujeme vo forme tabuliek obsahujúcich absolútne (n), relatívne frekvencie (%) a stredné hodnoty s charakteristikami variability (priemer a štandardná odchýlka, IQR, rozsah). Každá premenná bola testovaná na prítomnosť normálneho rozdelenia pomocou Shapirovho-Wilkovho testu. V prípade, ak výsledná p-hodnota tohto testu klesla pod 0,05, objektívnejšou strednou hodnotou danej premennej bol medián a IQR. Porovnanie vybraných laboratórnych parametrov sme realizovali pomocou Wilcoxonovho testu. Kľúčová časť

analýzy vyžadovala využitie inferenčnej štatistiky na vytvorenie matematického modelu zameraného na predikciu 30-dňovej mortality u pacientov s PE na základe setu prediktorov. Využili sme teoretický rámec generalizovaných lineárnych modelov (GLM) a zostrojili kandidátsky binomiálny model, kde vystupovala „mortalita“ ako binárna závislá premenná a charakteristiky pacientov (D-dimer, hs-TnI, NT-proBNP atď.) ako nezávislé premenné. Kandidátsky model sa následne testoval pomocou analýzy deviance, ktorá odhalila vplyv jeho jednotlivých komponentov (hlavné efekty, dvojité interakcie) na objasnenie variability 30-dňovej mortality. Postupným odstraňovaním nesignifikančných komponentov s dodržaním pravidla marginality sme získali finálny model obsahujúci iba tie nezávislé premenné, ktoré význačne prispievajú k vysvetleniu variability závislej premennej (tzv. minimálny adekvátny model; MAM). Kvalita tohto MAM modelu je vyjadrená veľkosťou pseudo-koeficientu determinácie (pseudo- R^2), ktorý preukazuje predikčnú silu modelu. Predikcie pravdepodobnosti mortality pacientov získané z koeficientov finálneho modelu sa použili na analýzu optimálneho prahu binárneho klasifikátora (tzv. „cut-off“ analýza), ktorá dokáže pacientov triediť do dvoch skupín s vysokou senzitivitou a špecifitou. Všetky štatistické výpočty sa uskutočnili v prostredí programovacieho jazyka „R“ verzia 3.6.1 využitím knižnice „PropCI“ verzia 0.3-0.

Výsledky

V stanovenom období bolo diagnostikovaných 122 pacientov s akútnou PE. Šesť pacientov malo na CTPA popisovanú izolovanú subsegmentálnu PE, a preto boli z prospektívneho sledovania vyradení. Ďalších 11 pacientov bolo vyradených pre nekompletné odobraté požadované laboratórne markery (**obrázok 1**). Na základe inklúzných a exklúzných kritérií bolo do sledovania akceptovaných 105 pacientov s akútnou PE.

Medián veku pacientov s PE bol 69 (IQR 58 – 77) rokov. Medián dĺžky hospitalizácie bol 8 (IQR 6 – 10) dní. Najčastejšou pozorovanou komorbiditou v súbore bola **obezita**, ktorou trpelo takmer 40 % pacientov v súbore. Ďalšími významnými komorbiditami boli **onkologické ochorenie** a **infekcia Covid-19** (11,4 %, respektíve 38,6 %). Anamnézou VTE, známym trombo-



Obrázok 1 Diagram selekcie pacientov do prospektívneho sledovania. Pacienti s nejednoznačnou PE mali nález izolovanej subsegmentálnej PE a nedalo sa jednoznačne vylúčiť ani potvrdiť či nešlo o artefakt. Jedenásť pacientov v čase prezentácie nemalo realizované požadované laboratórne parametre za účelom analýzy
PE – pľúcna embólia

filným stavom alebo imobilitou trpelo 21,9 %, 3,8 %, 4,8 % respektíve. Nedávny chirurgický výkon malo v anamnéze osem pacientov a imobilitou trpelo päť (4,3 %) pacientov. Dýchavica bola najčastejšie dokumentovaný symptóm a udávalo ju 90 % pacientov. Iba päť (4,8 %) pacientov malo úplne asymptomatický priebeh. Dvaja pacienti (1,9 %) boli prijatí v kritickom stave v obštrukčnom šoku a vyžadovali resuscitačnú starostlivosť. Nízke saturácie krvi kyslíkom alebo tachykardiu malo v úvode 24,8 % a 28,6 % respektíve. Hypotenzné hodnoty krvného tlaku v čase prezentácie sme registrovali u 11 (10,5 %) pacientov. Vzhľadom na kalkulované klinické skóre sPESI malo 51 % pacientov nízke riziko, kým 49 % pacientov malo vysoké riziko mortality. Dysfunkcia PK identifikovaná zobrazovacími modalitami bola prítomná u 65 % pacientov s PE. Sonografia dolných končatín bola pozitívna v zmysle HŽT u 49 % pacientov. Výstupné dáta z 30-dňového sledovania sme získali u všetkých pacientov. V analyzovanom súbore zomrelo počas 30 dní od stanovenia diagnózy 11 (10,5 %) pacientov (tabuľka 2).

Význam vybraných laboratórnych parametrov v predikcii 30-dňovej mortality

Počas stanovenej doby sledovania zomrelo 11 (10,5 %) pacientov. Z vybraných laboratórnych parametrov sme hodnotili D-dimér, hs-TnI, NT-proBNP, CRP a aLAK. Objektívnejšou strednou hodnotou v prípade laboratórnych parametrov bol medián a IQR. Medián hodnoty D-diméru bol v celej sledovanej populácii 6,92 mg/LFEU. Zomrelí mali signifikantne vyššie hod-

noty D-diméru v porovnaní s preživšími pacientmi (20.110 vs. 6.785 mg/LFEU, $p = 0,035$). Marker myokardiálneho poškodenia hs-TnI je relatívne etablovaný

Tabuľka 2 Charakteristika pacientov v súbore

Charakteristika	Dáta k dispozícii	Súbor pacientov
Vek, roky (IQR)	105	69 (58 – 77)
Dĺžka hospitalizácie, dni (IQR)	105	8 (6 – 10)
Aktívne onkologické ochorenie, n (%)	105	12 (11,4)
Anamnéza VTE, n (%)	105	23 (21,9)
Srdcové zlyhávanie, n (%)	105	2 (1,9)
Známy trombofilný stav, n (%)	105	4 (3,8)
CHOCHP	105	5 (4,8)
Chirurgický/ortopedický výkon < 3 t	105	8 (7,6)
Imobilita	105	5 (4,8)
BMI > 30, n (%)	97	38 (39)
Covid-19	105	30 (28,6)
Dyspnoe, n (%)	105	95 (90,4)
Synkopa, n (%)	105	7 (6,7)
Bolesť na hrudníku, n (%)	105	24 (22,9)
Hemoptýza, n (%)	105	3 (2,9)
Asymptomatický priebeh, n (%)	105	5 (4,8)
KPR, n (%)	105	2 (1,9)
Hypotenzia (sTK < 90 mmHg), n (%)	105	11 (10,5)
Srdcová frekvencia > 110/min, n (%)	105	30 (28,6)
SatO ₂ < 90 %, n (%)	105	26 (24,8)
HŽT, n (%)	105	51 (49)
Dysfunkcia PK	105	68 (64,8)
Hs-TnI > 46,48 ng/l	105	58 (55,2)
sPESI = 0	105	54 (51,4)
30-dňová mortalita	105	11 (10,5)

IQR – medzikvartilové rozpätie, VTE – venózne tromboembolizmus, CMP – cievná mozgová príhoda, CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc, BMI – body mass index, KPR – kardiopulmonálna resuscitácia, SatO₂ – saturácia krvi kyslíkom, HŽT – hlboká žilová trombóza

marker nepriaznivej prognózy. Vo vlastnej práci hs-TnI nevykazoval významné rozdiely medzi populáciou preživších a zomrelých pacientov (57.340 vs. 124.81 ng/l, $p = 0,234$). Hodnoty NT-proBNP a CRP mali zomrelí signifikantne vyššie v porovnaní s preživšími pacientmi (700.0 vs. 3146 pg/ml, $p = 0,022$, respektíve 32,42 vs. 82,44 mg/ml, $p = 0,031$). Medián hodnoty LAK bol v súbore 1,88 mmol/l. Skupina pacientov, ktorá prežila 30 dní od stanovenia diagnózy PE, mala signifikantne nižšie hladiny LAK v arteriálnej krvi (1,795 vs. 3,410 mmol/l, $p = 0,002$) (tabuľka 3).

Predikcia krátkodobej mortality

Klinické (sPESI) a zobrazovacie parametre (dysfunkcia PK) vykazujú v našom súbore iba pomerne nízke parametre determinácie krátkodobej mortality pacientov s PE. Z tohto dôvodu sme sa pokúsili 30-dňovú mortalitu predikovať pomocou komplexného využitia sledovaných

laboratórnych relevantných klinických a zobrazovacích parametrov. Analýzou GLM sme identifikovali päť navzájom nezávislých premenných ako vhodných potenciálnych prediktorov krátkodobej prognózy pacientov s PE (D-dimér, NT-proBNP, CRP, LAK, Ccovid 19 [+]). Naopak, hodnoty hs-TnI (ng/l) a stratifikácia aplikovaním sPESI alebo pomocou dilatácie PK neposkytovali žiadnu predikčnú schopnosť ($p > 0,05$; tabuľka 4).

Následne boli z tohto modelu odstránené ne-signifikantné komponenty pomocou "step-by-step" procedúry, čo ustálilo počet komponentov modelu na päť (D-dimér, NT-proBNP, CRP, LAK, covid 19 [+]; tabuľka 5). Výsledný, tzv. minimálny adekvátny model (MAM), pozostávajúci z piatich nezávislých prediktorov, dokáže objasniť až 41 % variability krátkodobej mortality pacientov s PE.

Rozborom všetkých skúmaných laboratórnych, klinických a zobrazovacích parametrov sme extrahovali

Tabuľka 3 Vybrané laboratórne, klinické a zobrazovacie parametre v analyzovanom súbore pacientov s PE a ich vzájomné porovnanie medzi skupinou preživších a skupinou zomrelých pacientov

30-dňová mortalita			
parameter, n	preživší	zomrelí	p
	94	11	
	medián (IQR)	medián (IQR)	
D-dimér (mg/LFEU)	6.785 (3.833 – 11.480)	20.110 (6.86 – 29.19)	0,035
hs-TnI (ng/l)	57.340 (6.858 – 229.067)	124.81 (20.02 – 436.00)	0,234
NT-proBNP (pg/ml)	700.0 (238.8 – 3118.0)	3146 (1474 – 12800)	0,022
CRP (mg/ml)	32.42 (13.34 – 82.67)	82.44 (39.96 – 149.50)	0,031
LAK (mmol/l)	1.795 (1.377 – 2.683)	3.410 (2.71 – 5.440)	0,002

IQR – medzikvartilové rozpätie, hs-TnI – vysokosenzitívny troponín I, NT-proBNP – N-terminálny fragment prekurzora BNP, CRP – C-reaktívny proteín, LAK – artériový laktát

Tabuľka 4 Potencionálne laboratórne, klinické a zobrazovacie prediktory krátkodobej mortality u pacientov s PE analyzované pomocou GLM

	Deviance	Resid. Dev	p-value	
NULL		70.439		
D-dimér (mg/LFEU)	6.049	64.39	0,013	*
hs-TnI (ng/l)	0.568	63.821	0,450	ns
NT-proBNP pg/ml	7.433	56.388	0,006	**
CRP mg/ml	4.021	52.368	0,044	*
aLAK mmol/l	4.365	48.003	0,036	*
Covid-19 [+]	6.398	41.605	0,011	*
sPESI [+]	1.341	40.258	0,245	ns
DPK [+]	1.059	39.199	0,303	ns

hs-TnI – vysokosenzitívny troponín I, NT-proBNP – N-terminálny fragment prekurzora BNP, CRP – C-reaktívny proteín, aLAK – artériový laktát, sPESI – zjednodušená verzia indexu závažnosti pľúcnej embólie, DPK – dilatácia pravej komory, ns – nesignifikančný výsledok

Tabuľka 5 Identifikované nezávislé prediktory krátkodobej mortality pacientov s PE

	Deviance	Resid. Dev	p-value	
NULL		70.439		
D-dimér (mg/LFEU)	6.049	64.39	0,014	*
NT-proBNP pg/ml	7.769	56.62	0,005	**
CRP mg/ml	3.891	52.729	0,049	*
aLAK mmol/l	4.419	48.31	0,036	*
Covid-19 [+]	6.484	41.826	0,011	*
$pseudo-R^2 = (70.439 - 41.826)/70.439 = 0,406 = \sim 41 \%$				

NT-proBNP – N-terminálny fragment prekursora BNP, CRP – C-reaktívny proteín, aLAK – artériový laktát

signifikantné prediktory, ktoré nám umožnili vytvorenie aplikačného vzorca.

—Aplikačný vzorec—

$$\begin{aligned} \log(p_{\text{mortalita}}) &= \text{link} \\ \log(p_{\text{mortalita}}) &= -5.821 + 2.978 \times 10^{-2} \times \text{D-dimér (mg/LFEU)} \\ &\quad + 1.292 \times 10^{-4} \times \text{NT-proBNP pg/ml} \\ &\quad + 7.597 \times 10^{-3} \times \text{CRP mg/ml} \\ &\quad + 2.670 \times 10^{-1} \times \text{aLAK mmol/l} \\ &\quad + 2.399 \times \text{Covid-19 [if + !]} \\ p_{\text{mortalita}} &= \exp(\text{link}) \end{aligned}$$

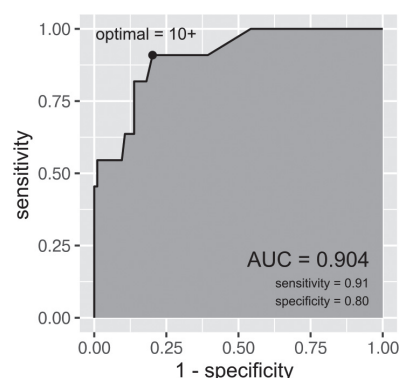
Na základe uvedeného aplikačného vzorca možno predikovať strednú hodnotu pravdepodobnosti krátkodobej mortality pacientov s PE, a to jednoduchým dosadením nameraných hodnôt pacienta do vzorca, výpočtom jeho pravej strany a následným prevedením výslednej hodnoty na exponenciálnu formu (t. j. reverzný logaritmus). Otázkou však zostáva, aká je vhodná hranica (prahová hodnota pravdepodobnosti), ktorá indikuje signifikantné riziko mortality. Realizovali sme tzv. "cutpoint" – ROC analýzu a identifikovali sme hraničnú hodnotu ($p_{\text{mortalita}} \geq 0,1 = \geq 10 \%$), ktorá už indikuje signifikantné riziko mortality s vysokou senzitivitou a špecifitou. Vo vlastnom súbore bola krátkodobá mortalita vysokorizikových pacientov ($p_{\text{mortalita}} \geq 0,1$) pomerne vysoká, a to až 35,7 %. Na druhej strane pacienti ($p_{\text{mortalita}} < 0,1$) mali krátkodobú mortalitu 1,2 % (obrázok 2).

Diskusia

Vlastná práca bola zameraná na prospektívne sledovanie pacientov s akútnou PE po dobu 30 dní s cieľom identifikovať laboratórne prediktory krátkodobej mor-

tality. Nábor pacientov a zber údajov sa uskutočňovali počas druhej vlny pandémie ochorenia Covid-19, ktorý sa už teraz považuje za významný provokujúci faktor VTE a jeho vplyv na prognózu pacientov s PE je podložený viacerými prácami (3, 4). Pacienti vo vlastnom súbore neboli selektovaní a dokumentovali sme vyššiu prevalenciu nízkorizikových pacientov podľa klinického skóre sPESI v porovnaní s publikáciami iných autorov (51,4 % vs. 22 – 40 %) (5). Predpokladáme, že pandémia Covid-19 mala výrazný vplyv na zvýšenie počtu indikácií na stanovenie hladiny D-diméru a vykonanie CT vyšetrení hrudníka, pričom došlo k častejšiemu zachytu aj menej významných tromboembolov v pľúcnych artériách. Okrem toho samotné ochorenie Covid-19 má protrombogénny efekt a výskyt PE sa výrazne zvýšil v období pandémie.

Cieľový ukazovateľ v podobe 30-dňovej (krátkodobej) mortality sa vyskytol u 11 pacientov (10,5 %).



Obrázok 2 Grafická vizualizácia "cutpoint" – ROC analýzy. Algoritmus naznačuje ako optimálnu hodnotu $p_{\text{mortalita}} = 10$, pričom senzitivita je na úrovni 0,91 a špecifická 0,80. Celková AUC – zachytávajúca kvalitu binárneho prediktora – je na úrovni 0,904

Vzhľadom na krátkodobú mortalitu boli naše zistenia v súlade so zisteniami iných autorov z „predcovidového obdobia“, keďže 30-dňová mortalita dosahovala podobné hodnoty (6). Vlastná práca prebiehala počas druhej vlny pandémie a v súčasnosti nie je k dispozícii dostatočné množstvo relevantných dát týkajúcich sa krátkodobej mortality pacientov s PE počas pandémie. Podobne zameraná práca bola publikovaná v Českej republike, kde retrospektívne hodnotili 30-dňovú mortalitu u pacientov s PE. Výber pacientov bol z obdobia 2010 až 2021, čiže do práce boli zaradení aj pacienti z pandemického obdobia. Autori práce reportovali relatívne nízku 4 % krátkodobú mortalitu. Išlo o pomerne selektovanú populáciu, kde 14 kriticky chorých pacientov vyradili zo štúdie, čo mohlo ovplyvniť konečný výsledok (7). Z týchto zistení vyplýva, že PE má stále vysokú krátkodobú mortalitu, a to aj v čase pandémie Covid-19, a to aj napriek vyššej prevalencii nízkoroztokových pacientov.

Primárnym cieľom vlastnej práce bolo posúdiť význam vybraných laboratórnych parametrov v predikcii 30-dňovej mortality u pacientov s PE. **D-dimér** sa dominantne využíva pri diagnostike akútnej PE a jeho úloha v stratifikácii rizika je nejasná. V našej vlastnej práci sme zistili štatisticky významnú koreláciu medzi hodnotou D-diméru a krátkodobou mortalitou. Súčasné smernice ESC však neodporúčajú používať D-dimér na predikciu mortality. V literatúre sa vyskytujú publikácie s ambivalentnými výsledkami. Niektorí autori zistili spojenie medzi hodnotou D-diméru a mortalitou (8), avšak iné publikácie vzhľadom na úmrtnosť nemali pozitívne výsledky (9). V našom vlastnom súbore sme identifikovali D-dimér ako významný nezávislý prediktor 30-dňovej mortality, aj po zohľadnení interakcií s ostatnými laboratórnymi, klinickými a zobrazovacími parametrami.

Podobne ako D-dimér, aj koncentrácia **NT-proBNP** bola v našej práci signifikantne zvýšená u zomrelých pacientov. V súčasnosti neexistuje pevne odporúčaná hraničná hodnota, ktorá by spoľahlivo rozlíšila pacientov s nízkym alebo vysokým rizikom úmrtia. Zaujímavá bola práca holandských autorov, ktorí pomocou hodnoty NT-proBNP nižšou ako 500 pg/ml identifikovali pacientov s nízkym rizikom vhodných pre ambulantnú liečbu (10). Vo vlastnej práci zistili, že dvaja pacienti s hodnotami NT-proBNP nižšími ako 500 pg/ml (179 a 463 pg/

ml) zomreli do 30 dní od stanovenia diagnózy. Preto sa k tejto hraničnej hodnote staviame rezervovane a myslíme si, že by nemala byť jediným kritériom pre ambulantnú liečbu. Rovnako ako hraničná koncentrácia určujúca nízke riziko neexistuje ani exaktná a najmä spoľahlivá hodnota určujúca vysoké riziko mortality, ktorá by slúžila ako dostatočný dôkaz na indikáciu reperfúzne liečby. Nielen na základe vlastných výsledkov môžeme konštatovať, že zvýšené koncentrácie NT-proBNP poukazujú na vyššie riziko krátkodobej mortality per se, ale stratifikácia pacientov na základe jednej hodnoty NT-proBNP nie je postačujúca. Navyše treba mať na pamäti, že hodnoty NT-proBNP môžu byť ovplyvnené aj inými faktormi, ako sú napríklad súčasná srdcová insuficiencia, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie, či renálna dysfunkcia.

Ďalším skúmaným parametrom bola koncentrácia **CRP**. Všeobecne je známe, že tromboembolické ochorenie súvisí so zvýšenou zápalovou odpoveďou. Zároveň platí, že riziko VTE sa zvyšuje pri zápalových stavoch, ako je napríklad nešpecifické zápalové ochorenie tráviaceho traktu, Covid-19 alebo sepsa. CRP je relatívne lacný a dobre dostupný biochemický marker. Napriek tomu je počet štúdií, ktoré skúmajú vzťah medzi koncentráciou tohto markera a prognózou PE, obmedzený a výsledky sú protichodné (11, 12). Vlastný súbor ukázal, že pacienti, ktorí zomreli v priebehu 30 dní, mali v čase stanovenia diagnózy PE výrazne vyššie hodnoty CRP. Medián hodnoty CRP v našom súbore bol 35 mg/ml, čo bolo v súlade s výsledkami iných štúdií (64 a 14 mg/ml). Avšak nie je možné jednoznačne vylúčiť vplyv infekčného ochorenia Covid-19 na konečné hodnoty CRP, keďže takmer 29 % pacientov bolo v čase prezentácie pozitívnych na toto ochorenie. Preto by bolo užitočné skúmať závislosť medzi hodnotami CRP a prognózou PE u pacientov bez ochorenia Covid-19. Okrem toho by bolo zaujímavé skúmať, ako sa menia hodnoty CRP po zavedení antikoagulačnej liečby a ako súvisia s prognózou pacienta. Tieto otázky si však vyžadujú ďalšie štúdie.

Relatívne presný a univerzálny prediktor nepriaznivej prognózy u kriticky chorých pacientov je **LAK**, ktorý reflektuje hypoperfúziu tkanív aj za podmienok normotenzie. Jeho zvýšenú koncentráciu možno detekovať ešte pred klinicky zjavnou hemodynamickou nestabilitou. Podľa Vanniho a jeho kolegov je plazmatická hladina $aLAK > 2 \text{ mmol/l}$ asociovaná so zvýšenou krátkodo-

bou mortalitou u pacientov s PE, a to nezávisle od prítomnosti dysfunkcie PK alebo hypotenzie (13). Tieto zistenia naznačujú, že monitorovanie hladiny LAK môže byť užitočným nástrojom pri hodnotení rizika a prognózy pacientov s PE. Navyše hladinu venózneho laktátu možno zakomponovať do stratifikačného ESC algoritmu s cieľom spresniť stratifikáciu stredného rizika krátkodobej mortality. U pacientov s nižším stredným rizikom bola hodnota vLAK < 2,3 mmol/l asociovaná s vysokou negatívnou prediktívnou hodnotou (0,99 [95 % CI 0,97 – 1,00]) pre nepriaznivý priebeh hospitalizácie. Naopak u pacientov s vyšším stredným rizikom bola hodnota vLAK > 3,3 mmol/l spojená s 27,5 % prevalenciou nepriaznivého priebehu hospitalizácie (14). Naše zistenia potvrdzujú výsledky predchádzajúcich štúdií a ukazujú, že u pacientov s vyššou koncentráciou LAK je výrazne zvýšené riziko krátkodobej mortality.

Vzhľadom na predikciu krátkodobej mortality sme tiež analyzovali ESC odporúčaný marker myokardiálneho poškodenia – **hsTnI**. Avšak ako jediný zo skúmaného setu laboratórných parametrov nedosiahol štatisticky významný rozdiel medzi populáciou preživších a populáciou zomrelých pacientov. Tento výsledok je prekvapivý, osobitne ak zvážime doterajšie štúdie na neselektovaných populáciách pacientov s PE, ktoré sa zaoberali hs-TnI. Prevalencia pacientov so zvýšenou koncentráciou hs-TnI bola podobná ako v prácach iných autorov (15), pričom preživší mali celkovo nižšie hodnoty, ale rozdiel v porovnaní so zomrelými nebol význačný. Naš výsledok je v kontraste s výsledkami iných autorov. Pomerne recentná a veľká metaanalýza, ktorá zahrnula 46 štúdií a celkovo 10 842 pacientov zistila, že zvýšená hladina hsTnI je spojená s význačne vyššou krátkodobou mortalitou pacientov s PE (16). Aby sme lepšie porozumeli našim negatívnym výsledkom, bolo potrebné sa pozrieť na práce autorov, ktoré boli realizované počas pandémie Covid-19. Spomínaná metaanalýza zahŕňala len originálne práce z obdobia rokov 2000 až 2018, teda pred vypuknutím pandémie Covid-19. V súčasnosti máme dostatok dôkazov, že takmer 25 % pacientov s Covid-19, ktorí boli hospitalizovaní, malo myokardiálne poškodenie, čo sa prejavuje zvýšenou koncentráciou hs-Tn (17). Príčiny sú rôzne a PE tvorí len malú časť z nich. Najčastejšie sa vyskytuje akútna myokarditída, septický stav alebo IM, alebo na základe in situ trombózy v epikardiálnych cievach, alebo na

základe nedostatočného prísunu kyslíka do myokardu (spôsobeného hypoxémiou alebo hypotenziou). Na základe našich získaných dát sme nevedeli identifikovať Covid-19 pozitívnych pacientov v našom súbore, ktorí mali zvýšené hodnoty hs-TnI na základe inej príčiny ako PE. Nerealizovali sme magnetickú rezonanciou srdca ani CT koronarografiu za účelom definitívneho doriešenia zvýšenej koncentrácie hs-TnI u týchto pacientov. Táto skutočnosť mohla skresliť celkové výsledky v kontexte 30-dňovej mortality. Okrem toho, už máme dostatok informácií, že Covid-19 je silným prediktorom nepriaznivej prognózy u pacientov s PE nezávisle od iných faktorov (3, 4). Napríklad sme vo vlastnom súbore registrovali pacientov, ktorí sa pôvodne prezentovali ako PE s nízkym rizikom a s pozitívnou testu na Covid-19. Postupne počas hospitalizácie u nich však vznikla závažná Covid pneumónia a zomreli na respiračné zlyhanie. To, že je Covid-19 nezávislý prediktor mortality, sme dokumentovali aj vo vlastnej práci. Obe príčiny, či už rôznorodá etiológia myokardiálneho poškodenia u pacientov s PE a silná prediktívna hodnota Covid-19 pre úmrtie nezávisle od iných faktorov, mohli ovplyvniť výsledky hs-TnI v kontexte 30-dňovej mortality.

Nielen na základe našich vlastných výsledkov môžeme tvrdiť, že v súčasnosti nepoznáme jeden univerzálny laboratórny marker, ktorý by dokázal optimálne stratifikovať pacientov s PE. Hľadanie ideálneho stratifikačného modelu pokračuje a využívajú sa čoraz sofistikovanejšie spôsoby. V našej vlastnej práci sme ako **sekundárny cieľ** skúmali využitie laboratórných, klinických a zobrazovacích markerov na predikciu krátkodobej mortality. Identifikovali sme štyri laboratórne markery (D-dimér, NT-proBNP, CRP a LAK) a jeden klinický parameter (Covid-19) ako nezávislé prediktory krátkodobej mortality. Rozborom jednotlivých prediktorov sme vytvorili aplikačný vzorec. Na základe vyššie uvedeného aplikačného vzorca sme schopní predikovať strednú hodnotu pravdepodobnosti krátkodobej mortality pacientov s PE. Vytvorili sme užívateľsky relatívne pohodlnú aplikáciu pre klinických lekárov. Jednoduchým dosadením koncentrácií požadovaných laboratórných parametrov a informácie o tom, či pacient má ochorenie Covid-19, získame strednú hodnotu pravdepodobnosti krátkodobej mortality (**obrázok 3**). Identifikovali sme hraničnú hodnotu ($p_{\text{mortalita}} \geq 0,1$), ktorá už indikuje signifikantné riziko mortality s vysokou senzitivitou a špecificitou. Vo

“User-Friendly” aplikačný vzorec:
GLM: binomial / MAM
účel: predikcia rizika krátkodobej mortality pacientov s PE

	hodnota (doplniť ↓)	koeficient	estimate
		α	-5,8207662
D-dimer (mg/LFEU)	19,19	β_1	0,0297811
NT-proBNP pg/ml	2878	β_2	0,0001292
CRP mg/ml	210,78	β_3	0,0075972
aLAK mmol/l	6,3	β_4	0,2670334
covid19	1	β_5	0,2670334
[0=negat.; 1=posit.]			
		log(p)	-1,326747655
		p	0,265
sensitivita = 0.909		riziko*	27
špecificita = 0.797			ak riziko ≥ 10 , tak JIS
AUC = 0.904			

* - $p \times 100$ (zaokr.)

Obrázok 3 Uživateľsky jednoduchšia forma aplikačného vzorca za účelom kalkulácie strednej hodnoty pravdepodobnosti 30-dňovej mortality. Jednoduchým dosadením koncentrácií požadovaných laboratórnych klinických parametrov získame hodnotu strednej hodnoty pravdepodobnosti krátkodobej mortality

vlastnom súbore bola krátkodobá mortalita vysokorizikových pacientov ($p_{\text{mortalita}} \geq 0,1$) až 35,7 %. Vzhľadom na významné riziko nepriaznivého priebehu by bolo vhodné takto stratifikovaných pacientov intenzívne sledovať na JIS a v prípade potreby intenzifikovať liečbu. Pacientov s nízkym rizikom mortality ($p_{\text{mortalita}} < 0,1$) by bolo možné liečiť na štandardných lôžkach s menej intenzívnym režimom sledovania a mohli by vyžadovať kratšiu dobu hospitalizácie. Vo vlastnom súbore pacienti ($p_{\text{mortalita}} < 0,1$) mali krátkodobú mortalitu 1,2 %. Pre porovnanie, podľa klinického skóre sPESI nízkorizikovní pacienti vykazujú 30-dňovú mortalitu na úrovni 1,1 %, kým u vysokorizikových pacientov dosahuje 8,9 %. Sensitivita skóre sPESI dosahuje 100 %, ale špecificita je len 20 % (2). Keďže predikcia krátkodobej mortality u pacientov s PE je dôležitým aspektom ich manažmentu, viaceré štúdie sa venujú validácii a porovnávaní rôznych prognostických skórovacích modelov. Jedna z nedávnych publikácií sa zaoberala post-hoc analýzou na vzorke 868 pacientov s PE, pričom validovala ESC 2019 model, BOVA a FAST skóre. Výsledky tejto štúdie ukázali, že ESC 2019 model vykazoval najlepšie predikčné schopnosti na posúdenie krátkodobej mortality s 59 % senzitivitou a 80 % špecificitou. BOVA a FAST skóre na druhej strane dosiahli nižšiu senzitivitu (25 % a 53 %) a špecificitu (79 % a 66 %), s AUC 0,62, respektíve 0,65 (18).

Podobné analýzy sú dôležité nielen na overenie presnosti existujúcich modelov, ale aj na vytvorenie nových a vylepšených prognostických skórovacích modelov. Autori práce potvrdili vysokú prediktívnu hodnotu ESC 2019 modelu, ktorý využíva jednoduché klinické parametre na predikciu hospitalizačnej mortality u pacientov s PE. Nami vytvorený model dosiahol ešte vyššiu senzitivitu (91 %) a podobnú špecificitu (80 %) s AUC 0,904, čo naznačuje jeho potenciál ako nástroja na predikciu krátkodobej mortality u pacientov s PE. Všetky tieto zistenia sú veľmi dôležité pre klinickú prax a môžu pomôcť lekárom pri rozhodovaní o vhodnej liečbe a manažmente pacientov s PE. Je dôležité brať do úvahy aj možné obmedzenia týchto skórovacích modelov a výsledky by mali byť validované na ďalších vzorkách pacientov.

Naša práca je poznačená určitými limitáciami, ktoré sú charakteristické pre observačné štúdie. Možno najvýznamnejšou limitáciou je obmedzená veľkosť vzorky pacientov, ktorých sme študovali. Hoci sme sledovali niektoré parametre, ktoré preukazovali pomerne významné numerické rozdiely, nedosiahli sme hladinu významnosti. Okrem toho, údaje z dokumentácie mohli byť niekedy neúplné alebo nepresné, čo mohlo spôsobiť chybnú kalkuláciu výsledkov a následné zaradenie pacientov do nesprávnej rizikovej kategórie pomocou sPESI skóre. Ďalšou limitáciou je, že stanovenie dysfunkcie PK nebolo

prísne obmedzené na určitú vyšetrovaciu modalitu, či už CT alebo TTE. V našej práci sme však dominantne posudzovali dysfunkciu PK z CT nálezov a len malé percento pacientov malo dysfunkciu PK stanovenú pomocou TTE. Okrem toho, nezisťovali sme exaktnú príčinu smrti u každého z pacientov, najmä v prípadoch, kde došlo k úmrtiu mimo indexovej hospitalizácie. Tieto limitácie by mali byť zohľadnené pri interpretácii výsledkov našej štúdie. Môže to byť podnetom pre budúce štúdie, ktoré sa budú zameriavať na rozšírenie nášho poznania o prognóze pacientov s PE.

Záver

Práca nám priniesla niekoľko zaujímavých poznatkov a získali sme dáta o pacientoch s PE v regióne počas pandémie. Napriek pokrokom v diagnostike a liečbe musíme konštatovať, že mortalita ochorenia zostáva vysoká. Potvrdili sme význam laboratórných parametrov v predikcii krátkodobej prognózy, ale klinicky prínosné je hodnotenie viacerých laboratórných parametrov súčasne, čo môže spresniť stratifikáciu rizika a zlepšiť manažment pacientov s PE.

Literatúra

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54:1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019. PMID: 31473594.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al; RIETE Investigators. 2010. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383-1389. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199. PMID: 20696966.
- Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al; Critical Covid-19 France Investigators. 2020. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:3058-3068. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa500. PMID: 32656565; PMCID: PMC7528952.
- Bobadilla-Rosado LO, Mier Y Teran-Ellis S, Lopez-Pena G, Anaya-Ayala JE, Hinojosa CA. 2021. Clinical Outcomes of Pulmonary Embolism in Mexican Patients With COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211008988. doi: 10.1177/10760296211008988
- Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. 2011. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124:2716-2724. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22082681.
- Bach AG, Taute BM, Baasai N, Wienke A, Meyer HJ, Schramm D, et al. 2016. 30-Day Mortality in Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Value of Clinical Scores and Anamnestic Features. *PLoS One*. 2016;11:e0148728. doi: 10.1371/journal.pone.0148728. PMID: 26866472; PMCID: PMC4750907.
- Vojtickova L, Kleissner M, Kettner J, Kautzner J, Sramko M. 2022. Time trends in 30-day mortality in patients with pulmonary embolism, *Eur Heart J. Acute Cardiovascular Care*, 2022;11(Supplement), <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac041.106>
- Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. 2015. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early postpulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. 2015;147:1043-1062.
- Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, Haberl S, Gruetzner S, Kroencke T, et al. 2019. D-Dimer Predicts Disease Severity but Not Long-Term Prognosis in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619863495. doi: 10.1177/1076029619863495. PMID: 31298057; PMCID: PMC6714905.
- Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, et al. 2010. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1235-1241. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20230418.
- Büyüksirin M, Anar C, Polat G, Karadeniz G. 2021. Can the Level of CRP in Acute Pulmonary Embolism Determine Early Mortality? *Turk Thorac J*. 2021;22:4-10. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2020.19048. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33646097; PMCID: PMC7919427.
- Ohigashi H, Haraguchi G, Yoshikawa S, Sasaki T, Kimura S, Inagaki H, et al. 2010. Comparison of biomarkers for predicting disease severity and long-term respiratory prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Int Heart J*. 2010;51:416-420. doi: 10.1536/ihj.51.416. PMID: 21173518.
- Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. 2013. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013;61:330-338. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.022. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23306454.
- Ebner M, Pagel CF, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, et al. 2021. Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2021;86:25-31. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.021. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33558162.
- Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al 2015. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off

- value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2015;45:1323–1331. doi: 10.1183/09031936.00174514. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25614162.
16. El-Menyar A, Sathian B, Al-Thani H. 2019. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2019;157:26–35. doi: 10.1016/j.rmed.2019.08.011. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31476570.
17. Moll-Bernardes R, Mattos JD, Schaustz EB, Sousa AS, Ferreira JR, Tortelly MB, et al. 2022. Troponin in COVID-19: To Measure or Not to Measure? Insights from a Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;11:5951. doi: 10.3390/jcm11195951. PMID: 36233816; PMCID: PMC9570932.
18. Mirambeaux R, Rodríguez C, Muriel A, González S, Briceño W, Durán D, et al. 2023. Comparison of various prognostic scores for identification of patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2023;223:61–68. doi: 10.1016/j.thromres.2023.01.019. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36708691.