



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ ΣΤΗΝ
ΕΛΛΑΔΑ"**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γ. ΡΑΠΤΗ

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2020

Επιβλέπουσα:

Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, *Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - *(Επιβλέπουσα)*
2. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής – Ενδοαγγειακής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τις μεταπτυχιακές μου σπουδές, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την αμέριστη και πολύτιμη βοήθειά της στην επιτυχή περάτωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών με την παραχώρηση επιστημονικού υλικού και ερευνητικών δεδομένων και με τις σημαντικές υποδείξεις της και επισημάνσεις της και την εν γένει καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια τόσο της πειραματικής διαδικασίας όσο και της συγγραφής της παρούσας εργασίας.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, Καθηγητή Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ο οποίος μέσα από την αέναη διδασκαλία και καθοδήγησή του άνοιξε τους ορίζοντές μου στην ιατρική έρευνα και συνεχίζει να με εμπιστεύεται, να με συμβουλεύει, να με ενθαρρύνει, και να με στηρίζει ενεργά στις ερευνητικές αναζητήσεις μου και στην επίτευξη των στόχων μου.

Επίσης, θερμές ευχαριστίες στον Διευθυντή του ΠΜΣ κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την επιτυχή διοργάνωση του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών και τη συνεχή και πολύπλευρη υποστήριξη και καθοδήγησή του.

Τέλος, δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω ολόψυχα τους γονείς μου και την αδερφή μου, ιατρό, που με παρότρυναν, με συμβούλευσαν και με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Πίνακας περιεχομένων

| | |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Περίληψη | 7 |
| Abstract | 9 |
| Εισαγωγή | 11 |
| Ορισμός – Επιδημιολογία | 11 |
| Παθοφυσιολογία – Παράγοντες Κινδύνου | 12 |
| Κλινική Εικόνα | 14 |
| Διάγνωση | 15 |
| Εκτίμηση κλινικής πιθανότητας για ΠΕ | 15 |
| Ηλεκτροκαρδιογράφημα | 17 |
| Ακτινογραφία θώρακος | 17 |
| Αέρια αίματος | 18 |
| Δ-διμερή | 18 |
| Αξονική/Υπολογιστική Τομογραφία Πνευμονικών Αγγείων | 19 |
| Σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης των πνευμόνων (V/Qscanning) | 20 |
| Πνευμονική αγγειογραφία | 21 |
| Υπερηχογράφημα καρδιάς | 21 |
| Υπερηχογράφημα φλεβών | 22 |
| Διαφορική διάγνωση | 22 |
| Θεραπεία | 23 |
| Σκοπός | 28 |
| Μεθοδολογία | 30 |
| Στατιστική ανάλυση | 32 |
| Αποτελέσματα | 33 |
| Συζήτηση | 43 |
| Βιβλιογραφία | 49 |
| Παράρτημα | 59 |

Ευρετήριο Πινάκων

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Πίνακας 1: Κλίμακα εκτίμησης κλινικής πιθανότητας για ΠΕ της Γενεύης (Geneva score) | 17 |
| Πίνακας 2: Κλίμακα εκτίμησης κλινικής πιθανότητας για ΠΕ Wells (Wells score) | 17 |
| Πίνακας 3: Επίπτωση της ΠΕ ανά γεωγραφική περιοχή της δύο χρονικές περιόδους, 1999-2008 (πριν την οικονομική κρίση) και 2009-2012 (μετά την οικονομική κρίση). Η επίπτωση είναι υπολογισμένη ανά 100.000 πληθυσμού. [#] $p = 0,002$ | 37 |
| Πίνακας 4: Ετήσια συχνότητα εμφάνισης ΠΕ κατά τα έτη από το 1999 έως το 2007 για γυναίκες και άνδρες με ηλικιακή κατανομή. Η μέση επίπτωση αντιστοιχεί στη μέση ετήσια επίπτωση ανά ηλικιακή ομάδα καθ 'όλη τη διάρκεια των ετών που μελετήθηκαν | 42 |
| Πίνακας 5: Αριθμός θανάτων και θνησιμότητα ΠΕ κατά τα έτη 1999 – 2007 | 41 |

Ευρετήριο Εικόνων

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Εικόνα 1: Ετήσια επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στην Ελλάδα τα έτη από το 1999 έως το 2012 | 35 |
| Εικόνα 2: Επίπτωση πνευμονικής εμβολής στην Ελλάδα από το 1999 έως το 2008 (Α) και από το 2009 έως το 2012 (Β) | 35 |
| Εικόνα 3: Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών με ΠΕ από το 1999 έως το 2007 | 37 |
| Εικόνα 4: Μέση επίπτωση ΠΕ τα έτη 1999-2007 ανά ηλικιακή ομάδα για γυναίκες και άνδρες..... | 39 |
| Εικόνα 5: Κατανομή της ΠΕ ανάμεσα στα δύο φύλα τη χρονική περίοδο 1999-2007 | 39 |
| Εικόνα 6: Επίπτωση ΠΕ σε γυναίκες (Α) και άνδρες (Β) ανά ηλικιακή ομάδα τα έτη 1999-2007 | 40 |
| Εικόνα 7: Ημέρες Νοσηλείας (Μέσος Όρος) ανά ασθενή τα έτη 1999 – 2007..... | 41 |
| Εικόνα 8: Θνησιμότητα ΠΕ στην Ελλάδα | 41 |

Περίληψη

Εισαγωγή: Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι ένα νόσημα με σημαντικό αντίκτυπο στη δημόσια υγεία. Ωστόσο τα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα είναι ασαφή και εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση της επίπτωσης της ΠΕ στον ελληνικό πληθυσμό και των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών με ΠΕ.

Υλικό και Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με ΠΕ από το 1999 έως το 2012 σε ελληνικά νοσοκομεία βάσει των δεδομένων από την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ). Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία για την ηλικία, το φύλο, τις ημέρες νοσηλείας και τους θανάτους από ΠΕ κατά τα έτη 1999 έως 2007. Ο υπολογισμός της επίπτωσης έγινε με δεδομένα από την απογραφή του ελληνικού πληθυσμού των ετών 1991, 2001 και 2011.

Αποτελέσματα: Η επίπτωση της ΠΕ στην Ελλάδα ανά 100.000 πληθυσμού, κυμαίνεται από 14 το 1999 έως 30 το 2012 (Μ.Ο.: $18,5 \pm 5$). Κατά τη σύγκριση της επίπτωσης της ΠΕ πριν και μετά την οικονομική κρίση που αντιμετώπισε η Ελλάδα το 2008, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($14,49 \pm 4,36$ το διάστημα 1999-2008 έναντι $23,06 \pm 5,28$ το διάστημα 2009-2012, $p=0,002$). Οι γυναίκες έχουν ελαφρώς αυξημένη επίπτωση σε σχέση με τους άνδρες ($16,48 \pm 2,69$ έναντι $13,69 \pm 3,12$ αντίστοιχα, $p=0,031$). Παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης της ΠΕ με την αύξηση της ηλικίας με ανώτερες τιμές να έχει κατά την ηλικιακή ομάδα των «80-89» ετών.

Συμπεράσματα: Η επίπτωση της ΠΕ στην Ελλάδα, αν και αυξάνεται με την πάροδο των ετών, παραμένει μικρότερη από ότι αναφέρεται σε διεθνές επίπεδο. Πιθανά η αυξημένη διαθεσιμότητα διαγνωστικών εργαλείων (CTPA) και η μεγάλη

ευαισθητοποίηση των ιατρών να δικαιολογεί εν μέρει την αύξηση της επίπτωσης της στα έτη.

Λέξεις- Κλειδιά: Πνευμονική Εμβολή, Επίπτωση, Θνησιμότητα, Επιδημιολογία

Abstract

Background

Although the impact of Pulmonary Embolism (PE) on public health significant, the existing epidemiological data are not yet clear and show considerable heterogeneity. The objective of the present study is to investigate both the incidence of PE among the Greek population and the associated demographic characteristics of patients with PE.

Methods

The Hellenic Statistical Authority of Greece provided the data concerning admissions to hospitals for PE between 1999 and 2012. They also provided data on age, gender and days of hospitalization from 1999 to 2007. The records of the 1991, 2001 and 2011 Censuses held by the National Statistical Service of Greece were used in order for the total population in each region to be cited.

Results

During the study period PE had a mean annual incidence of 18.5 per 100.000 population. There was an upward trend of the annual incidence of PE between 14 (in 1999) and 30 (in 2012), per 100.000 population. Statistically significant differences of PE were observed for the years before (1999 – 2008) and after (2009 – 2012) the financial crisis Greece went through, namely, 14.49 vs. 23.06 respectively ($p = 0.002$). According to the existing data there was a female predominance (16.48 cases of females per 100.000 population vs. 13.69 cases of males per 100.000 population, $p = 0.031$). Incidence rate increased with age with a higher incidence in the “80–89” age group.

Conclusions

The incidence of PE showed an upward trend in Greece during the study period, while this is not the case internationally where it remains below the expected trend. This may be attributed to the availability of Computed Tomography Pulmonary Angiography and/or the PE awareness among health-care professionals.

Key words: Pulmonary Embolism, Incidence, Mortality, Epidemiology

Εισαγωγή

Ορισμός - Επιδημιολογία

Η Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) και η εν τω βάθει Φλεβική Θρόμβωση (ΕΒΦΘ) αποτελούν εκδηλώσεις μίας νοσολογικής οντότητας, της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕ). Η ΠΕ ορίζεται ως η ενσφήνωση θρόμβου ή θρόμβων (σπανιότερα λίπους ή αέρα), που σχηματίζονται πρωτογενώς σε άλλη θέση του κυκλοφορικού συστήματος, εντός της πνευμονικής κυκλοφορίας. Κατά την ΕΒΦΘ οι θρόμβοι σχηματίζονται στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο, κυρίως σε σημεία των βαλβίδων των φλεβών και σε άλλα σημεία που μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη ροή του αίματος. Κατά την ΠΕ το έμβολο αποκολλάται και μεταφέρεται μέσω των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και αποφράσει έναν ή και περισσότερους κλάδους των πνευμονικών αγγείων [1]. Ειδικότερα, για την ΠΕ το έμβολο μπορεί να προέρχεται από τμήματα θρόμβων τα οποία αποσπώνται από τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων, από τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, τις πυελικές φλέβες καθώς και τις καθετηριασμένες κεντρικές φλέβες. Σε ασθενείς με ΠΕ που εμφανίζουν συμπτώματα, παρατηρήθηκε ότι το 20% αφορούσε απόφραξη στους τμηματικούς κλάδους των πνευμονικών αγγείων, ενώ το 50% αφορούσε λοβαίους ή / και στελεχιαίους κλάδους των πνευμονικών αγγείων [2, 3].

Η ΠΕ αποτελεί την τρίτη συχνότερη καρδιαγγειακή νόσο παγκοσμίως με συνολική ετήσια επίπτωση 100-200 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους, με μεγαλύτερη επίπτωση να παρατηρείται σε ηλικίες άνω των 80 ετών [4]. Η ΦΘΕ μπορεί να είναι θανατηφόρος στην οξεία φάση ή να οδηγήσει σε χρόνια νόσο και αναπηρία, αλλά συχνά μπορεί να προληφθεί [5]. Η επιδημιολογία της ΠΕ είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επειδή μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική ή η

διάγνωσή της μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα [6] ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις η πρώτη εμφάνιση της ΠΕ μπορεί να είναι ξαφνικός θάνατος [7, 8]. Συνολικά, η ΠΕ αποτελεί κύρια αιτία θνησιμότητας, νοσηρότητας και νοσηλείας στην Ευρώπη. Δεδομένου ότι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς και ο κίνδυνος διπλασιάζεται περίπου σε κάθε επόμενη δεκαετία, αναμένεται ότι θα διαγνωσθεί (και ενδεχομένως θα οδηγηθεί στο θάνατο) με ΠΕ στο μέλλον όλο και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών [9].

Παθοφυσιολογία – Παράγοντες Κινδύνου

Οι κυριότεροι παράγοντες που οδηγούν στη δημιουργία των θρόμβων με αποτέλεσμα την εμφάνιση της ΠΕ είναι η φλεβική στάση, η βλάβη του έσω χιτώνα του αγγείου και η αυξημένη γλοιότητα του αίματος. Αυτοί οι τρεις παράγοντες, που συμβάλουν στην δημιουργία της ΠΕ, αποτελούν την τριάδα του Virchow [10].

Διάφορα ερεθίσματα όμως απαιτούνται για να πυροδοτήσουν τους παραπάνω παράγοντες και να δημιουργηθούν θρόμβοι. Αυτά τα ερεθίσματα αποτελούν τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου και σε κάθε ασθενή με ΠΕ είναι αναγκαίο να αναζητούνται. Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται κάποιος παράγοντας κινδύνου και σε αυτή την περίπτωση η ΠΕ ονομάζεται απρόκλητη [10].

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΠΕ διακρίνονται σε ισχυρούς παράγοντες με σχετικό κίνδυνο > 10 , ενδιάμεσου κινδύνου παράγοντες με σχετικό κίνδυνο 2 - 9 και σε μικρού κινδύνου παράγοντες με σχετικό κίνδυνο < 2 . Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται το κάταγμα κάτω άκρου, η αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή κολπική μαρμαρυγή (τους

προηγούμενους 3 μήνες), το ιστορικό ΦΘΕ νόσου, ένα μεγάλο τραύμα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου (τους προηγούμενους 3 μήνες) και ο τραυματισμός της σπονδυλικής στήλης. Στους παράγοντες κινδύνου μέτριας έντασης περιλαμβάνονται το αρθοσκοπικό χειρουργείο γόνατος, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η μετάγγιση αίματος, η χημειοθεραπεία, η συμφορητική καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, η εξωσωματική γονιμοποίηση, ο καρκίνος (υψηλότερος ο κίνδυνος της μεταστατικής νόσου), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η περίοδος της λοχείας, οι λοιμώξεις (κυρίως αναπνευστικού και ουροποιητικού συστήματος), η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η επιπολής φλεβική θρόμβωση, οι ενδοφλέβιοι καθετήρες, οι κεντρικές φλεβικές γραμμές και οι θρομβοφιλικές καταστάσεις. Στους παράγοντες κινδύνου μικρής έντασης συγκαταλέγονται ο κλινοστατισμός > 3 ημέρες, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η ακινητοποίηση (παρατεταμένο ταξίδι με αυτοκίνητο ή αεροπλάνο), η αυξημένη ηλικία, τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία, η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη και οι κηρσοί [10, 11].

Σε ό,τι αφορά τις θρομβοφιλικές καταστάσεις, σύμφωνα με τις οδηγίες της Βρετανικής Θωρακικής Εταιρείας (British Thoracic Society, BTS), είναι καλό να αναζητούνται σε περιπτώσεις ασθενών μικρής ηλικίας, με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΠΕ ή σε ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [11]. Μία ισχυρή θρομβοφιλική κατάσταση αποτελεί το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, με τα θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα να ανιχνεύονται στο 2 – 4% του γενικού πληθυσμού. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι μία αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές φλεβικές ή / και αρτηριακές θρομβώσεις, αυξημένη θνητότητα κύησης και θρομβοπενία, με άγνωστο μέχρι σήμερα μηχανισμό πρόκλησης θρομβώσεων [12]. Επιπλέον, έχουν αναγνωριστεί 20

με 30 γενετικοί παράγοντες κινδύνου για θρομβορρομβολική νόσο. Οι συχνότερες στο γενικό πληθυσμό κληρονομικές αιτίες υπερπηκτικότητας είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (ανευρίσκεται 3% – 5% στο γενικό πληθυσμό) και της προθρομβίνης, οι οποίες εμφανίζονται στο 50% - 60% των περιπτώσεων θρομβοφιλίας. Στις λιγότερο συχνές γενετικές διαταραχές ανήκουν η ανεπάρκεια των πρωτεϊνών C, S και αντιθρομβίνης III. Πολλές φορές οι κληρονομικές διαταραχές συνυπάρχουν και έτσι αυξάνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ΦΘΕ [13].

Κλινική Εικόνα

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΠΕ εμφανίζουν μη ειδικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, πλευριτικού τύπου θωρακικό άλγος, ταχύπνοια, αιμόπτυση και συγκοπτικό επεισόδιο, τα οποία απαντώνται και σε άλλες παθήσεις του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από την έκταση και τη θέση της απόφραξης και το μέγεθος των εμβόλων αλλά και την προηγούμενη καρδιοαναπνευστική κατάσταση του ασθενούς [14].

Τα συχνότερα συμπτώματα και σημεία της ΠΕ που έχουν παρατηρηθεί είναι το πλευριτικού τύπου θωρακικό άλγος, η αιμόπτυση, η ανεξήγητη ταχύπνοια και ταχυκαρδία, η δύσπνοια, το συγκοπτικό επεισόδιο, πυρετική κίνηση. Η θέση του εμβόλου μπορεί να επηρεάσει τα συμπτώματα και τα σημεία της ΠΕ, για παράδειγμα σε κεντρικά έμβολα παρουσιάζεται συχνότερα δύσπνοια και θωρακικό άλγος με χαρακτηριστικές στηθάγχης, ενώ σε περιφερικά έμβολα συχνότερα παρουσιάζεται αιμόπτυση [15]. Η αιμοδυναμική αστάθεια και τα συγκοπτικά επεισόδια αποτελούν κυρίως πιθανές εκδηλώσεις που συνοδεύουν μία εκτεταμένη πνευμονική εμβολή με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Σε ηλικιωμένους ασθενείς συχνά παρατηρούνται μόνο συμπτώματα που υποδύονται καρδιακή ανεπάρκεια ή παρόξυνση

προϋπάρχουσας πνευμονικής νόσου. Σε κάποιες περιπτώσεις η ΠΕ μπορεί να είναι ασυμπτωματική και να ανευρίσκεται ως τυχαίο εύρημα (incidental PE). Γίνεται αντιληπτό ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της ΠΕ μπορούν μόνο να θέσουν την υποψία της ύπαρξης ΠΕ και δεν μπορούν ούτε να επιβεβαιώσουν ούτε να αποκλείσουν τη νόσο [10].

Διάγνωση

Εκτίμηση κλινικής πιθανότητας για ΠΕ

Η ετερογένεια και η μη ειδικότητα των συμπτωμάτων και των κλινικών σημείων της ΠΕ μπορεί να οδηγήσει σε υποδιάγνωση ή / και υπερδιάγνωση της νόσου μαζί με την άσκοπη, σε πολλές περιπτώσεις, χρήση απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων. Είναι αναγκαία λοιπόν η ανάπτυξη κλινικών κανόνων για την αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας ο ασθενής να πάσχει από τη νόσο. Οι δημοφιλέστεροι είναι η κλίμακα του Wells (Wells score) και η κλίμακα της Γενεύης (Geneva score) (Πίνακας 1 και Πίνακας 2). Οι κλίμακες αυτές στηρίζονται στη συνεκτίμηση στοιχείων από το ιστορικό και τα κλινικά συμπτώματα και σημεία που εμφανίζει ο ασθενής. Οι κλίμακες συνυπολογίζουν την παρουσία συμπτωμάτων και ενδείξεων αλλά και την ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για την ύπαρξη ΠΕ, ώστε να κατηγοριοποιηθεί ο ασθενής, αναλόγως της πιθανότητας που παρουσιάζει να εμφανίσει τη νόσο[16-20]. Η χρήση των κανόνων αυτών επιτρέπει την ταξινόμηση των ασθενών σε τρεις ομάδες κλινικής πιθανότητας: α) χαμηλή, η πιθανότητα για ΠΕ είναι μικρότερη του 10% (κλίμακα Wells 0 - 1 και Geneva 0 - 3), β) μέτρια, η πιθανότητα για ΠΕ είναι μικρότερη του 30% (κλίμακα Wells 2 - 6 και Geneva 4 - 10) και γ) υψηλή, η πιθανότητα για ΠΕ είναι έως και 65% (κλίμακα Wells ≥ 7 και Geneva

≥ 11) [21]. Η συνδυασμένη αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας και των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών χειρισμών οδηγεί με περισσότερη ακρίβεια στην επιβεβαίωση ή στον αποκλεισμό της διάγνωσης της ΠΕ.

Πίνακας 1: Κλίμακα εκτίμησης κλινικής πιθανότητας για ΠΕ της Γενεύης (Geneva score)

| | Κλίμακα Γενεύης | |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| | Αρχική μορφή | Απλοποιημένη μορφή |
| Παράγοντες κινδύνου | | |
| Ηλικία > 65 ετών | +1 | +1 |
| Προηγούμενη ΕΒΦΘ ή ΠΕ | +3 | +1 |
| Χειρουργείο ή κάταγμα τον τελευταίο μήνα | +2 | +1 |
| Ενεργός κακοήθεια | +2 | +1 |
| Συμπτώματα | | |
| Μονόπλευρο άλγος άκρου | +3 | +1 |
| Αιμόπτυση | +2 | +1 |
| Κλινικά σημεία | | |
| Καρδιακός ρυθμός 75-94/ λεπτό | +3 | +1 |
| ≥ 95/ λεπτό | +5 | +2 |
| Πόνος στην ψηλάφηση του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου και μονόπλευρο οίδημα | +4 | +1 |
| Κλινική Πιθανότητα | | |
| Χαμηλή | 0-3 | 0-1 |
| Ενδιάμεση | 4-10 | 2-4 |
| Υψηλή | ≥11 | ≥5 |
| Κλινική Πιθανότητα | | |
| Απίθανη ΠΕ | 0-5 | 0-2 |
| Πιθανή ΠΕ | ≥6 | ≥3 |

Πίνακας 2: Κλίμακα εκτίμησης κλινικής πιθανότητας για ΠΕ Wells (Wells score)

| | Κλίμακα Wells | |
|--------------------------------|---------------|--------------------|
| | Αρχική μορφή | Απλοποιημένη μορφή |
| Παράγοντες κινδύνου | | |
| Προηγούμενη ΕΒΦΘ ή ΠΕ | +1,5 | +1 |
| Πρόσφατο χειρουργείο ή κάταγμα | +1,5 | +1 |
| Ενεργός κακοήθεια | +1 | +1 |

| | | |
|-------------------------------------------------|------|-----|
| Συμπτώματα | | |
| Αιμόπτυση | +1 | +1 |
| Κλινικά σημεία | | |
| Καρδιακός ρυθμός >100 / λεπτό | +1,5 | +1 |
| Κλινικά σημεία ΕΒΦΘ | +3 | +1 |
| Κλινική εκτίμηση | | |
| Εναλλακτική διάγνωση λιγότερο πιθανή από την ΠΕ | +3 | +1 |
| Κλινική Πιθανότητα | | |
| Χαμηλή | 0-1 | |
| Ενδιάμεση | 2-6 | |
| Υψηλή | ≥7 | |
| Κλινική Πιθανότητα | | |
| Απίθανη ΠΕ | 0-4 | 0-1 |
| Πιθανή ΠΕ | >4 | >2 |

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα σε ασθενείς με ΠΕ εμφανίζει ευρήματα τα οποία είναι όμως μη ειδικά σε ποσοστό 90%, ενώ στο υπόλοιπο 10% είναι φυσιολογικό. Το πιο συχνό εύρημα είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία (40% των ασθενών με ΠΕ) αλλά και η κολπική μαρμαρυγή. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις μπορεί να έχουμε ευρήματα ενδεικτικά επιβάρυνσης δεξιάς καρδιάς (όπως πνευμονικά επάρματα P, δεξιός άξονας, RBBB), σύνδρομο McGinn – White (S_I, Q_{III}, T_{III}), ενίοτε μόνον αρνητικά επάρματα T στις προκάρδιες ακολουθίες V₁–V₄, καθώς και ύπαρξη επάρματος Q ή πτώση του διαστήματος ST στις ακολουθίες II, III, αVF [22].

Ακτινογραφία θώρακος

Συχνά η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική, παρά τη σοβαρή δύσπνοια του ασθενούς. Τα παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος (παρατηρούνται σε > 50% των περιπτώσεων)

περιλαμβάνουν την ατελεκτασία, την καρδιομεγαλία, μία περιφερική σφηνοειδούς σχήματος πύκνωση πάνω από το διάφραγμα, την ανύψωση του ημιδιαφράγματος και τη πλευριτική συλλογή. Τα παραπάνω ευρήματα είναι μη ειδικά για την ΠΕ, ωστόσο, βοηθούν στη διαφορική διάγνωση με τον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων [23, 24].

Αέρια αίματος

Στο βασικό έλεγχο κάθε ασθενή που προσέρχεται με συμπτώματα συμβατά με πιθανή ΠΕ ανήκει η λήψη αερίων αρτηριακού αίματος. Στα αέρια του αρτηριακού αίματος παρατηρείται, συνήθως, υποξαιμία, υποκαπνία και πιο σπάνια αναπνευστική αλκάλωση. Ωστόσο, τα φυσιολογικά αέρια αίματος (περίπου το 40% των ασθενών με ΠΕ έχουν φυσιολογική οξυγόνωση) δεν μπορούν να αποκλείσουν τη διάγνωση [25].

Δ-διμερή

Η μέτρηση των επιπέδων των Δ-διμερών (D-Dimers) του πλάσματος, η οποία ανιχνεύει την ενδογενή θρομβόλυση, είναι μία εξέταση που τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται σε όλους σχεδόν τους διαγνωστικούς αλγόριθμους της ΠΕ. Όμως, η μέτρηση αυτή είναι μη ειδική, καθώς τα επίπεδα των Δ-διμερών αυξάνονται και σε ασθενείς με άλλες καταστάσεις όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονία, σήψη, νεόπλασμα, μετεγχειρητική κατάσταση, κύηση και μεγάλη ηλικία. Επίσης, τα Δ-διμερή αυξάνονται και σε περιπτώσεις ΕΒΦΘ που μπορεί να μην έχει προκαλέσει ΠΕ. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των Δ-διμερών εξαρτάται από την αρχική κλινική πιθανότητα για ΠΕ και την εργαστηριακή μέθοδο μέτρησης που χρησιμοποιείται. Η μέθοδος μέτρησης με χρήση ELISA έχει υψηλή ($\geq 95\%$)

ευαισθησία και η αρνητική προγνωστική της αξία πλησιάζει το 99% [26, 27]. Σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ και φυσιολογικές τιμές Δ-διμερών (τιμή μικρότερη από 500 mg/lt με ELISA), δεν απαιτούνται περαιτέρω απεικονιστικές εξετάσεις, διότι η πιθανότητα να υπάρχει ΠΕ είναι μικρότερη του 1%. Σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα, η μέτρηση των Δ-διμερών δεν είναι χρήσιμη, καθώς στην περίπτωση που είναι αρνητικά δεν αποκλείεται η ΠΕ. Οι απεικονιστικές μέθοδοι θα πρέπει να αποτελούν τη μόνη διαγνωστική επιλογή σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Σε ασθενείς με ενδιάμεση κλινική πιθανότητα, η μέτρηση των Δ-διμερών είναι χρήσιμη. Όμως ο κλινικός ιατρός είναι σημαντικό να γνωρίζει τη μέθοδο που χρησιμοποιείται στο εργαστήριο, καθώς οι διαφορετικές μέθοδοι μέτρησής τους δεν έχουν την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα [28-30]. Επειδή, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η αύξηση της ηλικίας επηρεάζει την ειδικότητα της μεθόδου, χρησιμοποιούμε προσαρμοσμένο στην ηλικία όριο (cut – off) στη μέτρηση των Δ – διμερών (ηλικία x 10μg/L, σε ηλικίες μεγαλύτερες των 50 ετών), όπως επιβεβαιώθηκε και από μία πολυκεντρική μελέτη με 3346 ασθενείς [31].

Αξονική/Υπολογιστική Τομογραφία Πνευμονικών Αγγείων

Η χρήση της CT Πνευμονικής Αγγειογραφίας (CT Pulmonary Angiography - CTPA) αποτελεί σημαντική πρόοδο στη διάγνωση της ΠΕ. Η CTPA σήμερα αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της ΠΕ με ευαισθησία 83% και ειδικότητα 96% [32]. Σε αντίθεση με άλλες μεθόδους απεικόνισης η CTPA επιτρέπει την άμεση απεικόνιση των εμβόλων. Μπορεί, επιπρόσθετα, να απεικονίσει τη θέση και την έκταση των εμβόλων στις καρδιακές κοιλότητες και στα πνευμονικά αγγεία, την ηλικία τους και την επανασηράγωση του αυλού των αγγείων. Επίσης, ένα μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι επιτρέπει την ανίχνευση παρεγχυματικών

βλαβών, που είτε είναι συμβατές με τη διάγνωση της ΠΕ, είτε παρέχουν μια εναλλακτική διάγνωση για τα συμπτώματα του ασθενή. Το βασικό της, βέβαια, μειονέκτημα είναι ότι λόγω της χορήγησης σκιαγραφικής ουσίας και της υψηλής δόσης ακτινοβολίας, δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, γνωστή αλλεργία στα σκιαγραφικά μέσα κτλ [33].

Σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης των πνευμόνων (V/Qscanning)

Η τεχνική αυτή βασίζεται στην ενδοφλέβια χορήγηση μικροσφαιριδίων ανθρώπινης λευκωματίνης, τα οποία έχουν επισημανθεί με ραδιενεργά στοιχεία που εκπέμπουν γ-ακτινοβολία και τα οποία παγιδεύονται στο τριχοειδικό δίκτυο των πνευμόνων. Υψηλής πιθανότητας σπινθηρογράφημα πνευμόνων για ΠΕ χαρακτηρίζεται εκείνο στο οποίο διαπιστώνεται η ύπαρξη δύο ή περισσότερων τμηματικών ελλειμμάτων αιμάτωσης με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αερισμού. Η συνεκτίμηση της κλινικής πιθανότητας και των ευρημάτων του σπινθηρογραφήματος βελτιώνει πολύ τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου. Έτσι, όταν το σπινθηρογράφημα είναι φυσιολογικό, η ΠΕ ως διάγνωση αποκλείεται, αντίθετα το υψηλής πιθανότητας σπινθηρογράφημα επιβεβαιώνει την ΠΕ. Σε περιπτώσεις χαμηλής κλινικής πιθανότητας η διαγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος μειώνεται σημαντικά [34, 35]. Στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από χρόνια καρδιοαναπνευστική νόσο ή εμφανίζει παθολογική ακτινογραφία θώρακος, η ερμηνεία των ευρημάτων της εξέτασης γίνεται ακόμα δυσκολότερη και γι' αυτό προτείνεται ως αρχική απεικονιστική εξέταση η CTPA [11]. Σε πολλά κέντρα η CTPA έχει αντικαταστήσει επί της ουσίας το σπινθηρογράφημα αιματώσεως. Το σπινθηρογράφημα αερισμού – αιμάτωσης χρησιμοποιείται κυρίως σε άτομα με

αλλεργία σε σκιαγραφικά μέσα καθώς και σε νεαρούς ασθενείς και εγκυμονούσες λόγω της μικρότερης ακτινοβολίας που έχει συγκριτικά με την CTPA. Βέβαια, το βασικό του μειονέκτημα είναι ότι πολλές φορές δεν είναι διαγνωστικό και χρειάζεται περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος [35-38].

Πνευμονική αγγειογραφία

Η πνευμονική αγγειογραφία αποτελούσε για πολλά χρόνια τον κύριο τρόπο απεικονιστικής διάγνωσης της ΠΕ, όμως σήμερα αντικαταστάθηκε σχεδόν τελείως από την CTPA η οποία έχει παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια με την πνευμονική αγγειογραφία. Η τελευταία είναι μια επεμβατική μέθοδος με κίνδυνο θνητότητας 0,5%, μειζόνων επιπλοκών 1% και ελασσόνων επιπλοκών 5% [39].

Υπερηχογράφημα καρδιάς

Στο υπερηχογράφημα καρδιάς, ευρήματα συμβατά με οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, όπως η διάταση και η υποκινησία της δεξιάς κοιλίας, η επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή η προβολή του στο χώρο της αριστερής κοιλίας, η πνευμονική υπέρταση, η διάταση της κάτω κοίλης φλέβας, βοηθούν τον κλινικό ιατρό στη διάγνωση της ΠΕ. Κινητοί θρόμβοι στις δεξιές κοιλότητες ανευρίσκονται σε < 4% των ασθενών, ωστόσο η επίπτωσή τους αυξάνει σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και σχετίζονται με αυξημένη πρόιμη θνητότητα [40-42]. Παράλληλα, με τη χρήση του υπερηχογραφήματος της καρδιάς παρέχεται η δυνατότητα αποκλεισμού άλλων διαγνώσεων που είναι δυνατόν να παρουσιαστούν με παρόμοια κλινική εικόνα με την ΠΕ όπως ο καρδιακός

επιπωματισμός και η ρήξη αορτικού ανευρύσματος. Επιπλέον, το υπερηχογράφημα μας είναι απαραίτητα και στην σταδιοποίηση της βαρύτητας της ΠΕ [10].

Υπερηχογράφημα φλεβών

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ΠΕ, η προέλευση των θρόμβων είναι το εν τω βάθει φλεβικό αγγειακό δίκτυο των κάτω άκρων. Το υπερηχογράφημα φλεβών έχει ευαισθησία > 90% και ειδικότητα 95% στη διάγνωση της ΕΒΦΘ και έχει αντικαταστήσει τη φλεβογραφία [43, 44]. Σε ασθενείς με συμπτώματα συμβατά με ΕΒΦΘ (ετερόπλευρο οίδημα, τοπική ευαισθησία και άλγος) πρέπει να διενεργείται υπερηχογράφημα φλεβών, όπως και σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΠΕ καθώς έχει σημαντικό ρόλο στη κατάταξη της σοβαρότητας της νόσου και περαιτέρω αντιμετώπιση. Το υπερηχογράφημα φλεβών είναι θετικό στο 10–20% των ασθενών με υποψία ΠΕ και στο 50% των ασθενών με επιβεβαιωμένη ΠΕ. [45].

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ΠΕ από άλλες παθολογικές καταστάσεις του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος είναι δύσκολη, κυρίως λόγω των ειδικών συμπτωμάτων και σημείων της. Παρόλα αυτά με την βοήθεια όλων των παραπάνω μεθόδων αλλά και με τη χρήση εργαστηριακών αιματολογικών εξετάσεων, ο κλινικός ιατρός μπορεί να διαγνώσει τη νόσο. Στη διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνονται παθήσεις όπως η πνευμονία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής, η περικαρδίτιδα, η μυοκαρδιοπάθεια, ο πνευμοθώρακας, η υπεζωκοτική συλλογή, η μετεγχειρητική ατελεκτασία, η

μεσοπλεύρια νευραλγία και η παρόξυνση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας [46].

Θεραπεία

Η θεραπεία της ΠΕ περιλαμβάνει τρία στάδια: την οξεία φάση (5-10 ημέρες από τη διάγνωση), τη μακροχρόνια (10 ημέρες έως και 3 μήνες από τη διάγνωση) και την παρατεταμένη η οποία αφορά τους ασθενείς που θα συνεχίσουν να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο από τρεις μήνες. Είναι αναγκαίο όλοι οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία για το απαραίτητο διάστημα καθώς διαφορετικά υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής του θρομβωτικού επεισοδίου [10]. Σε κάποιους ασθενείς είναι απαραίτητο να πάρουν αντιπηκτική αγωγή για αόριστο χρονικό διάστημα όπως είναι οι ασθενείς με νοσήματα αυτοάνοσης αρχής. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αιτιολογικό παράγοντα που προκάλεσε το επεισόδιο και στοχεύει στην αποτροπή επόμενου θρομβοεμβολικού επεισοδίου.

Η θεραπεία της οξείας φάσης για την ΠΕ αποτελεί την αγωγή που θα λάβει ο ασθενής αμέσως μετά τη διάγνωση αλλά και για τις πρώτες 5 με 10 ημέρες. Η θεραπευτική αυτή αγωγή διαφέρει ανάλογα με τη διαστρωμάτωση κινδύνου για θάνατο από ΠΕ (όπως αιμοδυναμική αστάθεια), που πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς μετά τη διάγνωση της νόσου. Σε ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς, η αντιμετώπιση βασίζεται σε υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. χορήγηση οξυγονοθεραπείας) και στη λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Η αντιμετώπιση των αιμοδυναμικά ασταθών ασθενών περιλαμβάνει την προσπάθεια επαναιμάτωσης και τη χορήγηση αιμοδυναμικής και αναπνευστικής υποστήριξης. Η προσπάθεια επαναιμάτωσης περιλαμβάνει τη θρομβολυτική θεραπεία, τις διακαθετηριακές

μεθόδους (όπως η διακαθετηριακή θρομβόλυση με χρήση υπερήχων και η ρεολυτική εμβολεκτομή) και τη πνευμονική εμβολεκτομή [10].

Οι φαρμακολογικές επιλογές για την οξεία φάση της θεραπείας της ΠΕ περιλαμβάνουν τη χορήγηση θρομβολυτικών, μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB), fondaparinux, αναστολέων του παράγοντα Χα ή αναστολέα της θρομβίνης ή κουμαρινικών αντιπηκτικών (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ). Στα μη φαρμακολογικά μέτρα περιλαμβάνονται η χειρουργική θεραπεία και η εφαρμογή φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας. Κατά την οξεία φάση μπορεί να χορηγηθεί στον ασθενή παρεντερικά ή από του στόματος (DOACs) αντιπηκτικά φάρμακα. Στην περίπτωση αυτή χορηγούνται άμεσα rivaroxaban και apixaban και όταν χορηγούνται παρεντερικά αντιπηκτικά τότε για πέντε μέρες τουλάχιστον αλληλεπικαλύπτονται με κουμαρινικά αντιπηκτικά. Τα dabigatran και edoxaban σε συνδυασμό με τα παρεντερικά αντιπηκτικά χορηγούνται για πέντε μέρες [10].

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας βασίζεται στη βαρύτητα του επεισοδίου, τις συνυπάρχουσες παθήσεις του ασθενή και στον αιμορραγικό κίνδυνο που διατρέχει. Βέβαια, σε κάθε περίπτωση η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά τη διάγνωση της ΠΕ καθώς η οποιαδήποτε καθυστέρηση αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου [47]. Υπό ορισμένες συνθήκες, η θεραπεία της ΠΕ μπορεί να ξεκινήσει ακόμη και πριν την ολοκλήρωση του διαγνωστικού αλγορίθμου σε ασθενείς υψηλής ή / και ενδιάμεσης κλινικής πιθανότητας ύπαρξης ΠΕ ανάλογα με τους υπόλοιπους παράγοντες.

Απαραίτητο στη φάση της οξείας θεραπείας της ΠΕ είναι να ολοκληρωθεί η διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών, η οποία έχει ήδη αρχίσει από τη φάση της διαγνωστικής διερεύνησης της νόσου, καθώς με αυτόν τον τρόπο θα κριθεί η

διάρκεια και το είδος της θεραπείας. Το πρώτο βήμα για την εκτίμηση της πρόγνωσης είναι η εντόπιση των ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου και απαιτούν άμεση θεραπεία. Στους αιμοδυναμικά σταθερούς η διαστρωμάτωση του κινδύνου βασίζεται σε κλινικά σκορ (όπως το PESI), στην παρουσία σημείων δεξιάς δυσλειτουργίας και στη μέτρηση του ενζύμου της τροπονίνης. Ανάλογα με τα παραπάνω αποτελέσματα οι ασθενείς ταξινομούνται σε κατηγορίες χαμηλού, ενδιάμεσου-χαμηλού και ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου. Ασθενείς ενδιάμεσου υψηλού κινδύνου βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και πρέπει να τίθενται σε παρακολούθηση με monitoring για πιθανή επιδείνωση. Σύμφωνα λοιπόν με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ΠΕ της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, συστήνεται διαφορετική φαρμακευτική αντιμετώπιση ανάλογα με την κατηγορία επικινδυνότητας του ασθενή. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς υψηλού κινδύνου χρειάζονται 1) άμεση χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, 2) συστηματική θρομβόλυση, ενώ σε περίπτωση αποτυχίας ή αντενδείξεων προτείνεται η επιβολή επεμβατικών μεθόδων επαναιμάτωσης και 3) αιμοδυναμική ενίσχυση με ινότροπα ή / και αγγειοσυσπαστικά. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς ενδιάμεσου ή χαμηλού κινδύνου έχουν ανάγκη 1) την άμεση εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής αν δεν έχει ολοκληρωθεί η διαγνωστική διερεύνηση (σε ασθενείς με ενδιάμεση ή υψηλή κλινική πιθανότητα, 2) για την παρεντερική αγωγή προτιμάται η λήψη HXMB ή fondaparinux εναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, 3) τα DOACs επιλέγονται αντί των κουμαρινικών αντιπηκτικών, 4) αν δοθούν στον ασθενή κουμαρινικά αντιπηκτικά παράλληλα χορηγούνται και παρεντερικά αντιπηκτικά μέχρι να επιτευχθεί INR 2 - 3 για 2 συνεχόμενες ημέρες, 5) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, έγκυες και λεχωίδες και με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αντενδίκνυται η χορήγηση των DOACs, 6) αν κατά τη νοσηλεία διαπιστωθεί αιμοδυναμική επιδείνωση παρά τη λήψη αντιπηκτικών, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν

συστηματική θρομβολυτική αγωγή, 7) σε ασθενείς ενδιάμεσου - υψηλού κινδύνου αντενδείκνυται η συστηματική λήψη θρομβόλυσης. Τέλος, κάποιοι επιλεγμένοι ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να λάβουν εξιτηριο νωρίς από το νοσοκομείο για κατ'οίκον αντιμετώπιση με την κατάλληλη φροντίδα και συμμόρφωση με την αντιπηκτική αγωγή [10].

Η εξατομικευμένη απόφαση παράτασης της αντιπηκτικής αγωγής μετά τους πρώτους τρεις μήνες στοχεύει στην δευτερογενή πρόληψη των υποτροπών του θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Αυτό μπορεί να συμβεί στη βάση του πολυπαραγοντικού χαρακτήρα της ΦΘΕ όπως είναι ο κίνδυνος υποτροπής ή αιμορραγίας και η προτίμηση του ασθενή για τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας. Η χορήγηση DOACs (σε μειωμένη δόση μετά το πρώτο εξάμηνο θεραπείας) εναλλακτικά με τα κουμαρινικά και τα παρεντερικά αντιπηκτικά επιλέγονται κατά την παράταση της αντιπηκτικής αγωγής. Στη συνέχεια παρατίθενται οι οδηγίες για τη συνέχιση ή διακοπή της αγωγής από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία.

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία [10] συστήνει ισχυρά:

- (1) τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για τουλάχιστον 3 μήνες σε όλους τους ασθενείς (σύσταση τάξης I / επίπεδο τεκμηρίωσης A),
- (2) τη διακοπή της αγωγής σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ΦΘΕ που σχετίζεται με μείζονα αναστρέψιμο/παροδικό παράγοντα κινδύνου μετά τους πρώτους 3 μήνες (I/B),

(3) τη συνέχιση των αντιπηκτικών σε ασθενείς με υποτροπή (ιστορικό τουλάχιστον 1 επεισοδίου που δεν σχετίζεται με μείζονα αναστρέψιμο ή παροδικό παράγοντα κινδύνου) (I/B),

(4) τη συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (με ανταγωνιστές βιταμίνης K) (I/A)

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία [10] προτείνει:

(1) Τη συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ΠΕ χωρίς παράγοντα κινδύνου (IIa/A)

(2) Τη συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ΠΕ που σχετίζεται με επίμονο παράγοντα κινδύνου εκτός του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου(IIa/C),

(3) Τη συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ΦΘΕ που σχετίζεται με ελάσσονα αναστρέψιμο ή παροδικό παράγοντα κινδύνου (IIa/C).

Σκοπός

Η εμφάνιση λοιπόν της ΠΕ επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η γήρανση, ο καρκίνος και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης [48, 49]. Η ετήσια επίπτωση της ΦΘΕ διαφέρει σημαντικά και κυμαίνεται από 62 έως 143 ανά 100.000 κατοίκους [50]. Δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) έδειξαν ότι η επίπτωση της ΦΘΕ αυξήθηκε κατά 82% από 73 σε 133 ανά 100.000 κατοίκους κατά την περίοδο 1985 - 2009, που οφείλεται κυρίως στην αύξηση της ΠΕ [51] και της χρήσης της CTPA στις ΗΠΑ [52].

Η συλλογή δεδομένων σχετικά με τις νοσηλείες ασθενών με ΠΕ είναι σημαντική σε εθνικό επίπεδο για την αξιολόγηση της έκβασης της υγείας του ασθενή αλλά και τον υπολογισμό της επίπτωσης της νόσου. Παρ' όλα αυτά, ένας μικρός αριθμός μελετών έχει γίνει για τη μελέτη της επίπτωσης της ΠΕ κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών. Στις ΗΠΑ, μελέτες έχουν δείξει αύξηση της επίπτωσης και σημαντική μείωση της θνησιμότητας [52, 53]. Ομοίως, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Αυστραλία, τα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο με αιτία εισόδου ΠΕ έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια [54, 55]. Αντίθετα, στην Κίνα, η επίπτωση της ΠΕ έχει παραμείνει σταθερή κατά την τελευταία δεκαετία, ενώ το ποσοστό θνησιμότητας μειώθηκε [56]. Η παρατηρούμενη διακύμανση μεταξύ των χωρών μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στις διαφορές των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση τη διάγνωση της ΠΕ.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επίπτωση της ΠΕ αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια. Γνωρίζουμε ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίπτωση της ΠΕ στον Ελληνικό πληθυσμό. Στην Ελλάδα, εκθέσεις για τις συνέπειες

της χρηματοπιστωτικής κρίσης έχουν δείξει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και κυρίως στην εμφάνιση αναπνευστικών νοσημάτων. [57].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση, σε εθνικό επίπεδο, δεδομένων σχετικά με τα εξιτήρια ασθενών με διάγνωση εξόδου ΠΕ από τα νοσοκομεία, από το 1999 έως το 2012. Αυτά τα στοιχεία χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της επίπτωσης της ΠΕ στην Ελλάδα για μία περίοδο 14 ετών.

Μεθοδολογία

Οι πληροφορίες σχετικά με τα εξιτήρια από όλα τα νοσοκομεία στη Ελλάδα, με διάγνωση εξόδου ΠΕ από το 1999 έως και το 2012 ήταν διαθέσιμα από την Ελληνική Στατιστική Αρχή. Η Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ) είναι ένας ανεξάρτητος οργανισμός που διαθέτει λειτουργική, διοικητική και οικονομική ανεξαρτησία ενώ συντονίζει τις λειτουργίες και άλλων οργανισμών του Ελληνικού Στατιστικού Συστήματος. Η λειτουργία του υπόκειται στον έλεγχο του Ελληνικού Κοινοβουλίου αλλά όχι στον έλεγχο κυβερνητικών οργάνων ή άλλων διοικητικών αρχών. Η ΕΛΣΤΑΤ συντονίζει όλους τους οργανισμούς που έχουν την ευθύνη ή την υποχρέωση να συλλέγουν τα επίσημα στατιστικά στοιχεία της χώρας και διαβιβάζει αυτά τα στατιστικά στοιχεία στην αντίστοιχη Ευρωπαϊκή Αρχή, τη Eurostat. Οι υπηρεσίες και οι οργανισμοί του δημόσιου τομέα, τα νομικά πρόσωπα ιδιωτικού δικαίου, οι ενώσεις ιδιωτών και φυσικών προσώπων υποχρεούνται να παρέχουν στην ΕΛΣΤΑΤ πρόσβαση σε όλες τις διοικητικές πηγές, τα δημόσια μητρώα και τα αρχεία που τηρούν, σε έντυπη, ηλεκτρονική ή άλλη μορφή, και να παρέχουν στην ΕΛΣΤΑΤ στατιστικά στοιχεία και πληροφορίες που απαιτούνται για την εκπλήρωση των καθηκόντων της. Τα στοιχεία που παρέχονται στην ΕΛΣΤΑΤ από κυβερνητικές και διοικητικές πηγές υποβάλλονται σε ελέγχους από την ΕΛΣΤΑΤ, προκειμένου να διαπιστωθεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία τους πριν χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή στατιστικών στοιχείων από την Ελληνική Στατιστική Αρχή. Ο ρόλος της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής είναι να διασφαλίζει και να βελτιώνει συνεχώς την ποιότητα των στατιστικών στοιχείων της χώρας, ακολουθώντας τα υψηλότερα ευρωπαϊκά και διεθνή πρότυπα στατιστικής ανάλυσης, καθώς και με την αμερόληπτη τήρηση των κανόνων και των ευθυνών που έχει αναλάβει [58].

Εκτός από τα εξιτήρια με διάγνωση ΠΕ, δόθηκαν από την ΕΛΣΤΑΤ δεδομένα σχετικά με την ηλικία, το φύλο και τις ημέρες νοσηλείας για το διάστημα από το 1999 έως το 2007. Από το σύνολο των στοιχείων υπήρχαν στοιχεία και για τους θανάτους, όπου η ΠΕ αναφέρθηκε ως κύρια αιτία θανάτου στο πιστοποιητικό θανάτου. Η ετήσια επίπτωση της ΠΕ υπολογίστηκε από τον αριθμό των εξιτηρίων με διάγνωση εξόδου ΠΕ σε 1 έτος (συμπεριλαμβανομένων των θανάτων από ΠΕ) προς το συνολικό πληθυσμό και εκφράζεται ως ο αριθμός των συμβάντων ανά 100.000 πληθυσμού. Οι διαγνώσεις των εξιτηρίων καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας το σύστημα ICD 9 και ICD 10, ανάλογα με το ισχύον σύστημα κατά τη χρονική στιγμή έκδοσης του κάθε εξιτηρίου. Συγκεκριμένα, ο υπολογισμός της επίπτωσης της ΠΕ προέκυψε από το πηλίκο των νέων περιπτώσεων (εξιτηρίων) κατά τη διάρκεια ενός έτους σε μια περιοχή προς το συνολικό πληθυσμό του ίδιου έτους στην περιοχή αυτή, εκφραζόμενη ανά 100.000 κατοίκους. Οι κωδικοί ICD 10 που χρησιμοποιήθηκαν για περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής ήταν I26 (I26.0 και I26.9) και οι κωδικοί ICD 9 ήταν 415.1. Ο συνολικός πληθυσμός σε κάθε περιοχή προέκυψε από την Απογραφή του Ελληνικού πληθυσμού κατά τα έτη 1991, 2001, 2011 σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή [58].

Η επίπτωση της ΠΕ (ανά 100.000 κατοίκους) υπολογίστηκε για κάθε έτος από το 1999 έως και το 2012 σε κάθε μια από τις 10 γεωγραφικές περιοχές της Ελλάδας αλλά και συνολικά στον Ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον, τα 14 χρόνια της μελέτης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με ορόσημο το 2008, το έτος που θεωρήθηκε ως η έναρξη της οικονομικής κρίσης. Αναλυτικά, δημιουργήθηκαν δύο ομάδες, μία ομάδα από το 1999 έως και το 2008 και μία από το 2009 έως και το 2012 και υπολογίστηκε η μέση επίπτωση της ΠΕ για κάθε ομάδα. Για την ανάλυση της ηλικίας, χρησιμοποιήθηκαν ηλικιακές ομάδες των δέκα ετών από την ηλικία των 10 ετών μέχρι την ηλικία > 100

ετών, οπότε και σχηματίστηκαν 10 ηλικιακές ομάδες. Δεδομένα σχετικά με την ταυτότητα ασθενών δεν παρασχέθηκαν προκειμένου να διασφαλιστούν τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών. Το πρωτόκολλο μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

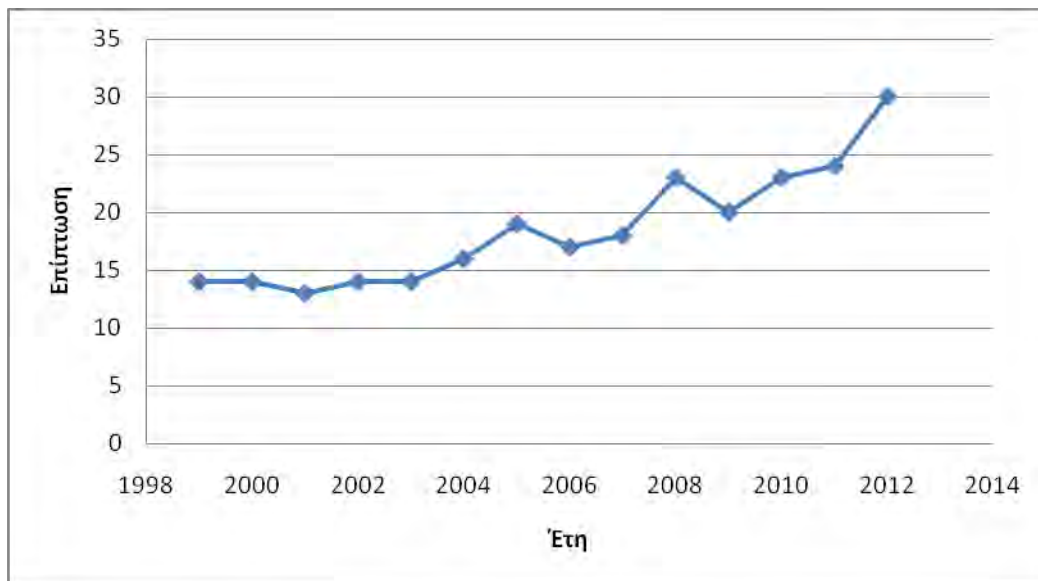
Στατιστική ανάλυση

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά αναγράφονται ως η μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation). Όλα τα δεδομένα ελέγχθηκαν για την κατανομή κανονικότητάς τους χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Komogorov - Smirnov. Η σύγκριση των επιπτώσεων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τον παραμετρικό έλεγχο t-test. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% που αντιστοιχεί στην τιμή p value 0,05. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS, έκδοση 22 (Statistical Package for Social Sciences Inc., 2003, Chicago, USA).

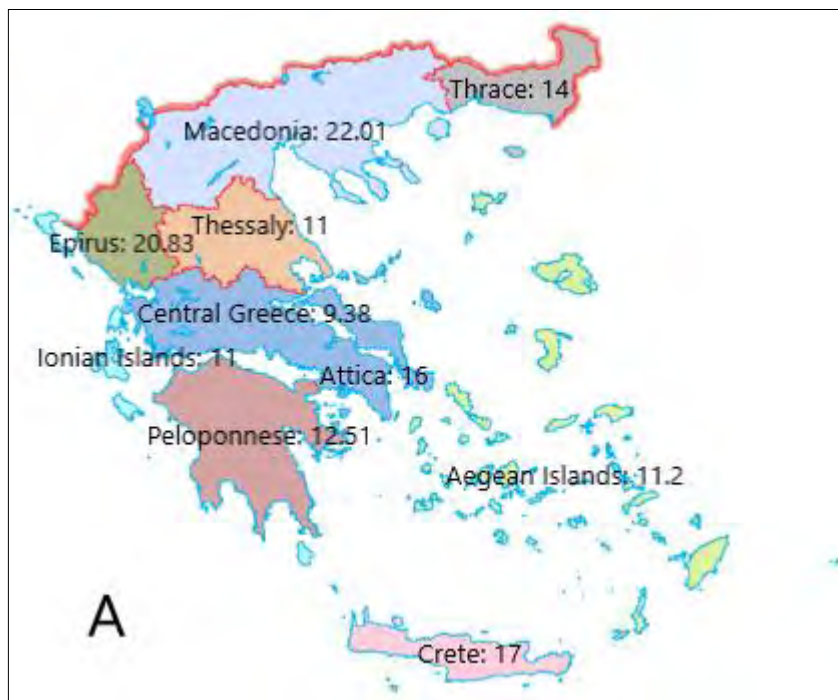
Αποτελέσματα

Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, στην Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας αναφέρθηκαν συνολικά 27.347 περιστατικά ΠΕ στην Ελλάδα, με την επίπτωση ανά 100.000 πληθυσμού να κυμαίνεται από 13 έως 30 ετησίως (Εικόνα 1). Η μέση ετήσια επίπτωση της ΠΕ στην Ελλάδα για τα 14 χρόνια της μελέτης είναι 18,5 ανά 100.000 κατοίκους (95% CI: 15,61- 21,39). Παρατηρήθηκε μια ανοδική τάση στην επίπτωση της ΠΕ κατά την περίοδο από το 1999 έως το 2012. Η ΠΕ παρουσίασε υψηλότερη επίπτωση το 2012 σε σύγκριση με τα προηγούμενα χρόνια, με μια μέση ετήσια επίπτωση 30 ανά 100.000 πληθυσμού (αριθμός περιστατικών: 3096). Ο πίνακας 3 παρουσιάζει την επίπτωση της ΠΕ στην Ελλάδα ανά γεωγραφική περιοχή κατά τα έτη πριν και μετά την οικονομική κρίση που αντιμετώπισε η χώρα (το έτος 2008). Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της ΠΕ για τις δύο χρονικές περιόδους (1999 - 2008 έναντι 2009 - 2012, 14,49 έναντι 23,06, αντίστοιχα, $p = 0,002$). Κατά τη σύγκριση των 10 γεωγραφικών περιοχών τα χρονικά διαστήματα 1999 - 2008 και 2009 - 2012, παρατηρήθηκε ότι υπήρχαν περιοχές με μεγάλη αύξηση της επίπτωσης, ενώ μόνο σε μία παρέμεινε σταθερή (Εικόνα 2). Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι η Θεσσαλία και τα Ιόνια νησιά παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη αύξηση της επίπτωσης, η Ήπειρος έχει μικρή αύξηση, ενώ η Μακεδονία έχει πολύ μικρή μείωση ($p < 0,001$).

Εικόνα 1: Ετήσια επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στην Ελλάδα τα έτη από το 1999 έως το 2012



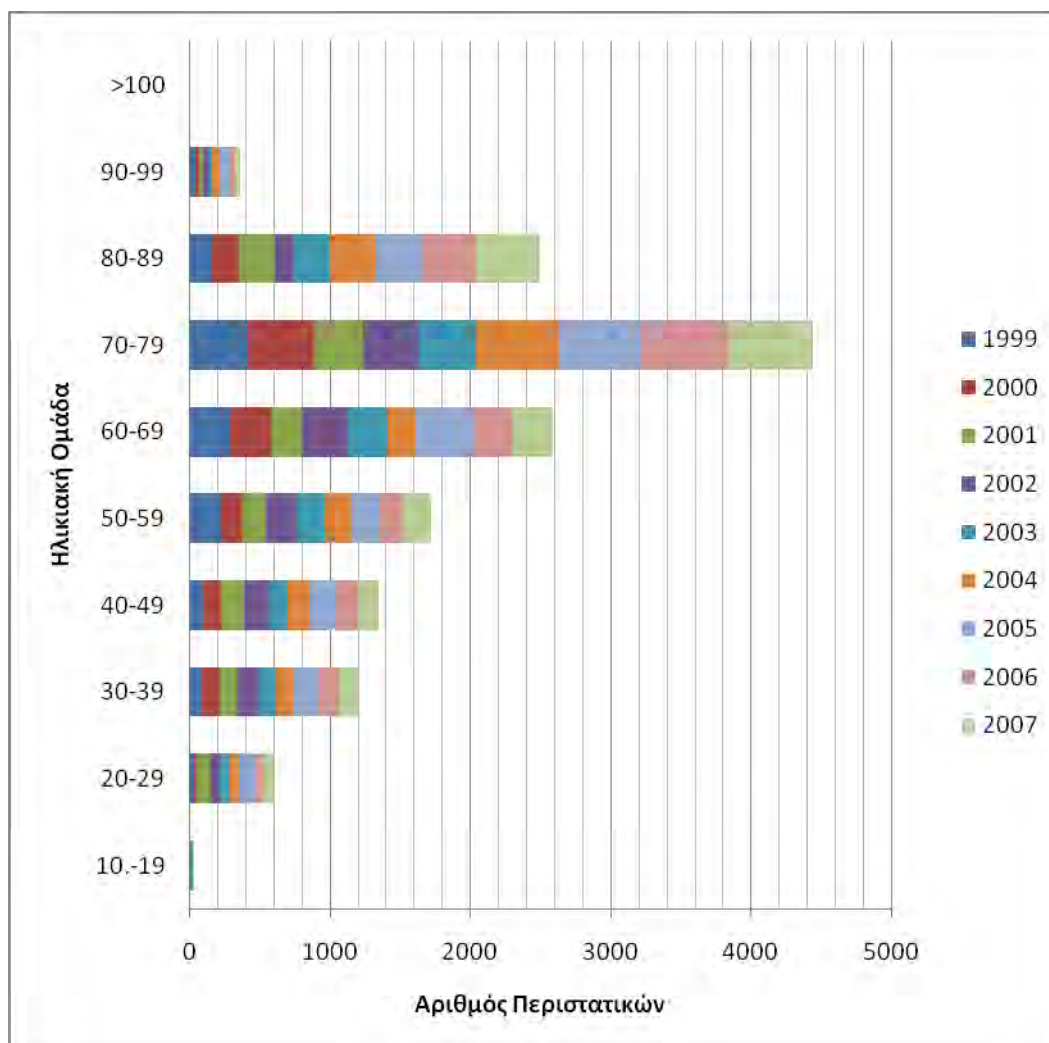
Εικόνα 2: Επίπτωση Πνευμονικής Εμβολής στην Ελλάδα από το 1999 έως το 2008 (A) και από το 2009 έως το 2012 (B)





Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η επίπτωση αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία. Η εικόνα 3 παρουσιάζει την ηλικιακή κατανομή της ΠΕ από το 1999 έως και το 2007, χρονικό διάστημα κατά το οποίο παρασχέθηκαν δεδομένα σχετικά με την ηλικία. Ο **αριθμός των περιστατικών** με ΠΕ σε αυτό το χρονικό διάστημα ανέρχεται σε 14.827 και διακρίνεται μια αυξανόμενη τάση της εμφάνισης ΠΕ από την ηλικιακή ομάδα «10-19» μέχρι «70-79» και στη συνέχεια μία πτωτική τάση μετά την ηλικία των 79 ετών. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΠΕ παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα των «70-79» ετών με περίπου το 30% (n = 4446) των περιπτώσεων, ακολουθούμενη από τις ηλικιακές ομάδες «60-69» και «80-89» με 17,50% (n = 2595) και 16,84 % (n = 2497) αντίστοιχα. Όσον αφορά τις ηλικιακές ομάδες «50-59», «40-49», «30-39» και «20-29» τα ποσοστά εμφάνισης ήταν 11.60% (n = 1720), 9.11% (n = 1352), 8.10% n = 1201) και 4,10% (n = 608) αντίστοιχα. Όπως αναμενόταν, η ηλικιακή ομάδα με τα λιγότερα περιστατικά ΠΕ ήταν η ομάδα «10-19» με ποσοστό 0,26% (n = 40).

Εικόνα 3: Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών με ΠΕ από το 1999 έως το 2007.



Η κατανομή της **επίπτωσης** της ΠΕ από το 1999 έως το 2007 ανά φύλο παρουσιάζεται στην Εικόνα 4. Από το συνολικό αριθμό των ασθενών με ΠΕ που εξετάστηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, το 44,9% (n = 6668) ήταν άνδρες και το 55,1% (n = 8191) ήταν γυναίκες. Από την ανάλυση των στοιχείων παρατηρήθηκε γυναικεία υπεροχή στην εμφάνιση της ΠΕ που δεν υπήρχε σε όλα τα χρόνια που μελετήθηκαν (Εικόνα 5). Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει την ετήσια επίπτωση της ΠΕ από το 1999 έως το 2007 ανά ηλικία και φύλο. Η μέση επίπτωση αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία και για τα δύο φύλα με υψηλότερη τιμή στην ηλικιακή ομάδα

«80-89» για τις γυναίκες και «> 90» για τους άνδρες. Τα αντίστοιχα γραφήματα παρουσιάζονται στην Εικόνα 6.

Πίνακας 3: Επίπτωση της ΠΕ ανά γεωγραφική περιοχή της δύο χρονικές περιόδους, 1999-2008 (πριν την οικονομική κρίση) και 2009-2012 (μετά την οικονομική κρίση). Η επίπτωση είναι υπολογισμένη ανά 100.000 πληθυσμού. # $p = 0,002$

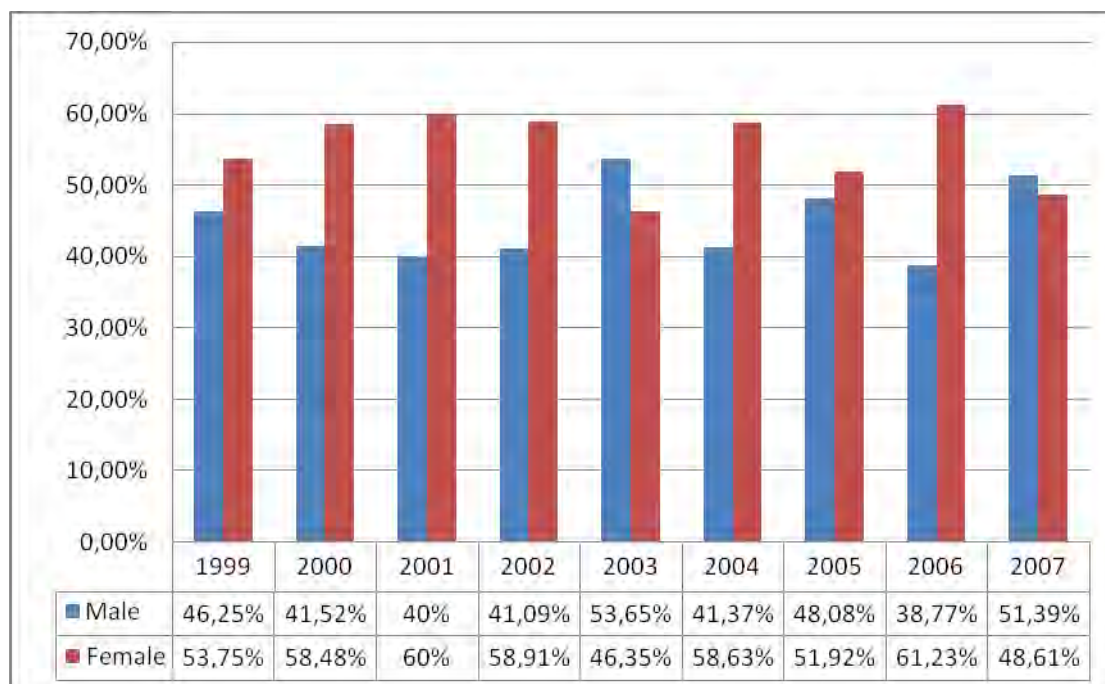
| | | 1999-2008 | 2009-2012 |
|-----------------|------------------------|-----------|--------------------|
| Επίπτωση | Αττική | 16 | 27 |
| | Κεντρική Ελλάδα | 9.38 | 16.07 |
| | Πελοπόννησος | 12.51 | 17.22 |
| | Νησιά Ιονίου | 11 | 25 |
| | Ήπειρος | 20.83 | 25.04 |
| | Θεσσαλία | 11 | 32 |
| | Μακεδονία | 22.01 | 20.74 |
| | Θράκη | 14 | 27 |
| | Νησιά Αιγαίου | 11.2 | 16.52 |
| | Κρήτη | 17 | 24 |
| | Ελλάδα (Σύνολο) | 14.49 | 23.06 [#] |

Η συνολική επίπτωση της ΠΕ για τα έτη 1999 έως 2007 είναι για τις γυναίκες 16,48 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού και για τους άνδρες 13,69 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ($p = 0.031$, Πίνακας 4 και Εικόνα 4). Επιπλέον, καταγράφηκε γυναικεία υπεροχή για τις ηλικιακές ομάδες «70-79» και «80-89» και υπεροχή των ανδρών στις ηλικιακές ομάδες «10-19», «20-29», «30-39», «40-49», «50-59», «60-69» και «> 90» (Πίνακας 4).

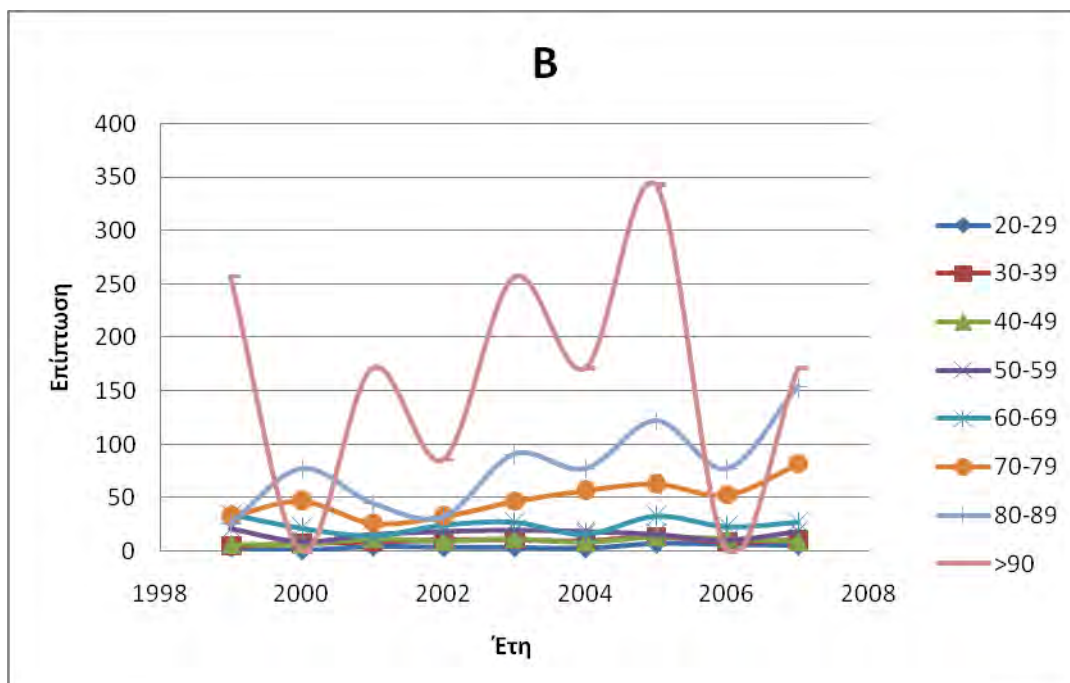
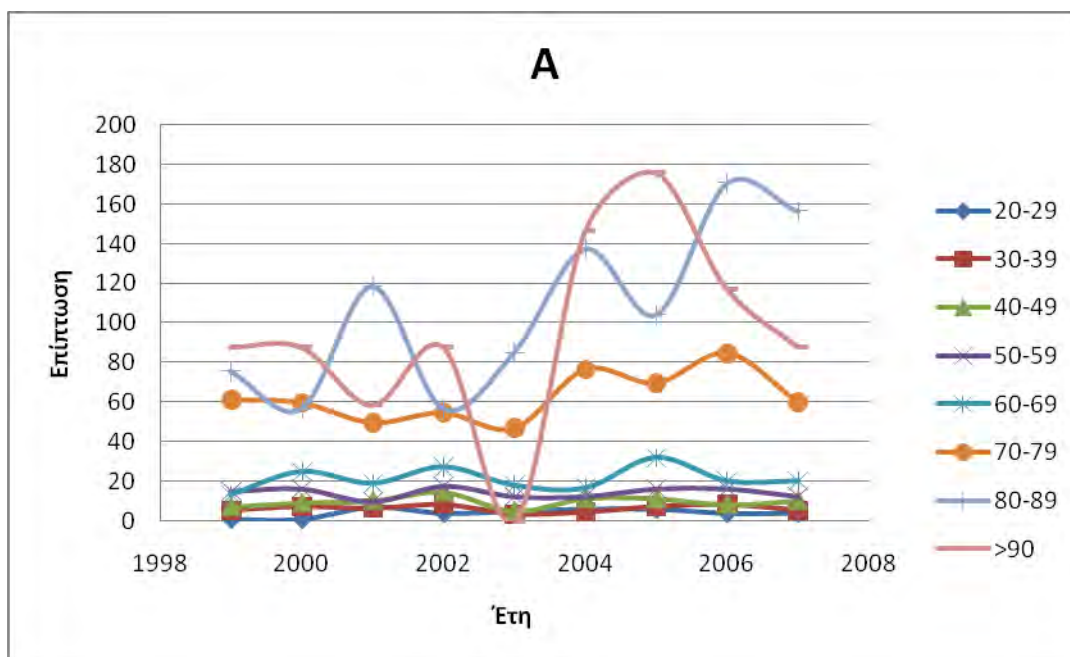
Εικόνα 4: Μέση επίπτωση ΠΕ τα έτη 1999-2007 ανά ηλικιακή ομάδα για γυναίκες και άνδρες.



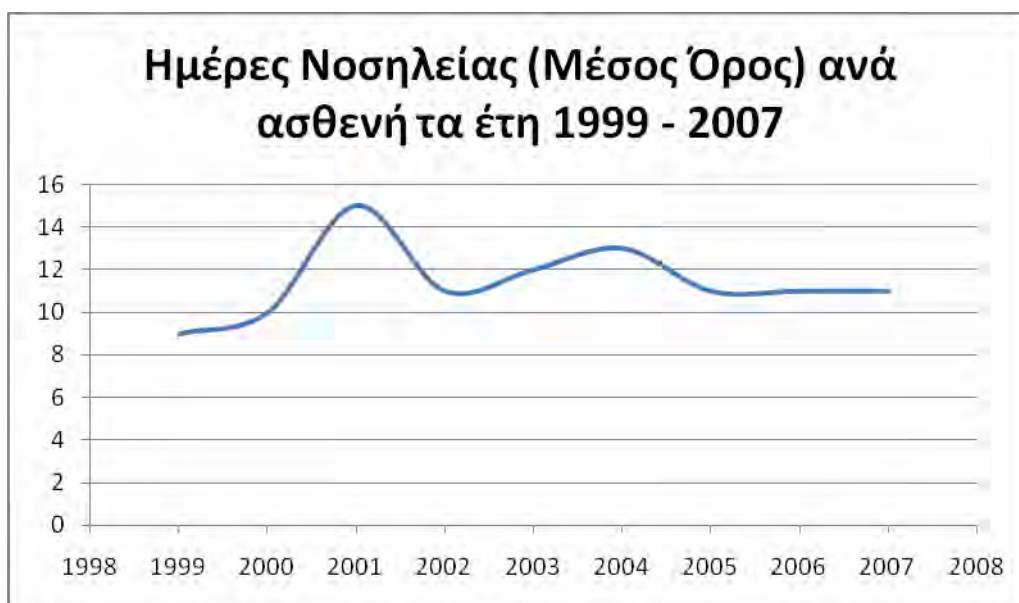
Εικόνα 5: Κατανομή της ΠΕ ανάμεσα στα δύο φύλα τη χρονική περίοδο 1999 – 2007.



Εικόνα 6: Επίπτωση ΠΕ σε γυναίκες (Α) και άνδρες (Β) ανά ηλικιακή ομάδα τα έτη 1999 – 2007.

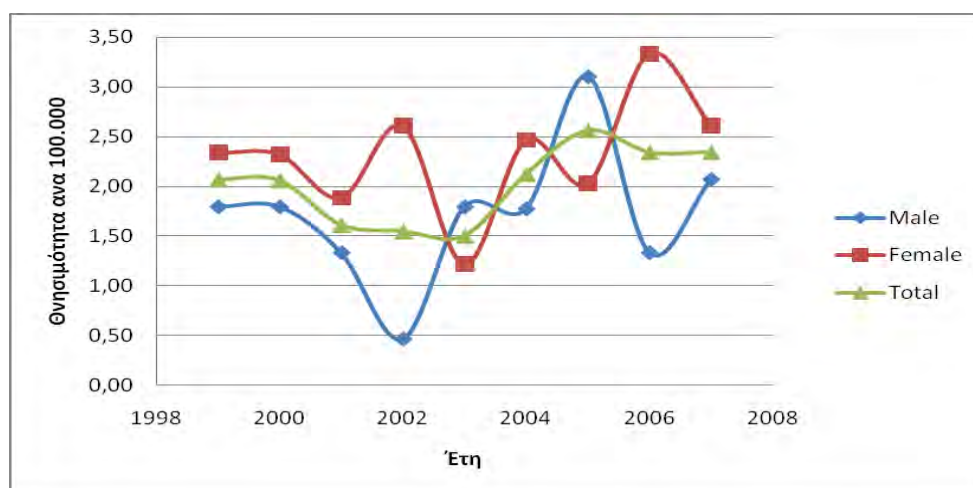


Εικόνα 7: Ημέρες Νοσηλείας (Μέσος Όρος) ανά ασθενή τα έτη 1999 – 2007.



Η Εικόνα 7 παρουσιάζει τη διακύμανση των ημερών νοσηλείας ανά ασθενή κατά τα έτη από το 1999 έως το 2007. Οι μέσες ημέρες νοσηλείας κατά την περίοδο της μελέτης είναι $11,44 \pm 1,74$. Παρατηρήθηκε ότι οι ημέρες νοσηλείας είναι περίπου σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια των ετών.

Εικόνα 8: Θνησιμότητα ΠΕ στην Ελλάδα.



Τα στοιχεία σχετικά με τη θνησιμότητα της ΠΕ μας είναι διαθέσιμα από την ΕΛΣΤΑΤ για τα έτη από το 1999 έως το 2007 και παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 5. Ο ρυθμός θνησιμότητας για τη μελέτη ήταν $2,01 \pm 0,38$ (95% CI: 1,72-2,31) ανά 100.000 πληθυσμού. Παρατηρήσαμε αύξηση των ποσοστών θνησιμότητας από το 1999 έως το 2007 αν και δεν είναι στατιστικά σημαντική (Εικόνα 8).

Πίνακας 5: Αριθμός θανάτων και θνησιμότητα ΠΕ κατά τα έτη 1999-2007

| Έτος | Αριθμός Θανάτων | | | Θνησιμότητα | | |
|------|-----------------|----------|--------|-------------|----------|--------|
| | Άνδρες | Γυναίκες | Σύνολο | Άνδρες | Γυναίκες | Σύνολο |
| 1999 | 97 | 129 | 226 | 1,79 | 2,34 | 2,07 |
| 2000 | 97 | 128 | 225 | 1,79 | 2,32 | 2,06 |
| 2001 | 72 | 104 | 176 | 1,33 | 1,88 | 1,61 |
| 2002 | 25 | 144 | 169 | 0,46 | 2,61 | 1,55 |
| 2003 | 97 | 67 | 164 | 1,79 | 1,21 | 1,50 |
| 2004 | 96 | 136 | 232 | 1,77 | 2,46 | 2,12 |
| 2005 | 168 | 112 | 280 | 3,10 | 2,03 | 2,56 |
| 2006 | 72 | 184 | 256 | 1,33 | 3,33 | 2,34 |
| 2007 | 112 | 144 | 256 | 2,07 | 2,61 | 2,34 |

| Ηλικία | Γυναίκες | | | | | | | | | | | Άνδρες | | | | | | | | | | |
|--------|----------|-------|------------|-------|-------|------------|------------|------------|------------|---------------|------------------|------------|-------|------------|-------|------------|------------|------------|-------|------------|----------------|------------------|
| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | Μέση Επίπτωση | 95% CI | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | Μέση Επίπτωση | 95% CI |
| 10-19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,55 | 0 | 0 | 0 | 1,28 | 0,4256 | -0,2679-1,1190 | 1,17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,17 | 0,2600 | -0,1366-0,6566 | |
| 20-29 | 0,99 | 0,99 | 6,92 | 3,95 | 4,94 | 5,93 | 5,93 | 3,95 | 3,95 | 4,1722 | 2,5709-5,7736 | 3,67 | 0,92 | 4,58 | 3,67 | 3,67 | 2,75 | 7,34 | 6,42 | 5,5 | 4,2800 | 2,7848-5,7752 |
| 30-39 | 5,86 | 7,81 | 6,83 | 8,79 | 3,9 | 4,88 | 7,81 | 8,79 | 5,86 | 6,7256 | 5,4004-8,0507 | 4,8 | 7,68 | 8,64 | 10,68 | 10,56 | 9,6 | 13,44 | 8,64 | 10,56 | 9,4000 | 7,5575-11,2425 |
| 40-49 | 7,45 | 9,57 | 10,64 | 14,89 | 5,32 | 11,7 | 11,7 | 8,51 | 10,64 | 10,0467 | 7,9189-12,1745 | 6,46 | 6,46 | 11,84 | 9,69 | 11,84 | 8,61 | 14 | 11,84 | 9,69 | 10,0478 | 8,0633-12,0323 |
| 50-59 | 15,04 | 16,29 | 10,03 | 17,54 | 12,53 | 12,53 | 16,29 | 16,29 | 12,53 | 14,3411 | 12,4091-16,2732 | 21,02 | 9,2 | 15,76 | 18,39 | 19,71 | 18,39 | 15,76 | 10,51 | 18,39 | 16,3478 | 13,2313-19,4643 |
| 60-69 | 13,21 | 24,94 | 19 | 27,32 | 17,96 | 16,63 | 32,07 | 20,19 | 20,19 | 21,2789 | 16,7997-25,7580 | 34,09 | 21,71 | 14,93 | 24,42 | 27,14 | 16,28 | 32,56 | 23,07 | 27,14 | 24,5933 | 19,5838-29,6028 |
| 70-79 | 61,4 | 59,74 | 49,79 | 54,77 | 46,88 | 76,55 | 69,7 | 84,85 | 59,95 | 62,6256 | 53,0973-72,1538 | 32,67 | 47,22 | 26,55 | 32,67 | 46,97 | 57,18 | 63,3 | 53,09 | 81,68 | 49,0367 | 35,7209-62,3524 |
| 80-89 | 75,86 | 56,9 | 118,5 4 | 56,9 | 85,35 | 137,5 | 104,3 1 | 170,6 9 | 156,4 7 | 106,9467 | 74,7534-139,1400 | 25,69 | 77,08 | 44,96 | 32,12 | 90,73 | 77,08 | 122,0 4 | 77,08 | 154,1 6 | 77,8822 | 45,9139-109,8505 |
| >90 | 87,78 | 87,78 | 58,52 | 87,78 | 0 | 146,3 1 | 175,5 7 | 117,0 4 | 87,78 | 94,2844 | 55,6883-132,8806 | 257,0 4 | 0 | 171,3 6 | 85,68 | 257,0 4 | 171,3 6 | 342,7 2 | 0 | 171,3 6 | 161,8400 | 71,9928-251,6872 |
| Total | 13,49 | 14,93 | 15,22 | 16,23 | 12,66 | 18,28 | 19,56 | 20,6 | 17,41 | 16,4867 | 14,4143-18,5591 | 11,85 | 10,81 | 10,35 | 11,55 | 14,95 | 13,16 | 18,48 | 13,31 | 18,77 | 13,6922 | 11,2893-16,0951 |

Πίνακας 4. Ετήσια συχνότητα εμφάνισης ΠΕ κατά τα έτη από το 1999 έως το 2007 για γυναίκες και άνδρες με ηλικιακή κατανομή. Η μέση επίπτωση αντιστοιχεί στη μέση ετήσια επίπτωση ανά ηλικιακή ομάδα καθ 'όλη τη διάρκεια των ετών που μελετήθηκαν.

Συζήτηση

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που διερεύνησε την επίπτωση της ΠΕ στον ελληνικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η επίπτωση της ΠΕ στην Ελλάδα είναι 30 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού για το 2012, η οποία φαίνεται να είναι χαμηλότερη από την αντίστοιχη επίπτωση σε δημοσιευμένες μελέτες από άλλες χώρες [50, 51]. Επιπρόσθετα, αποδείχτηκε ότι υπάρχει ανοδική τάση στην επίπτωση της ΠΕ από το 1999 έως το 2012, πιθανών αντανακλώντας την πρόοδο των διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων. Τα διαθέσιμα στοιχεία αποκάλυψαν γυναικεία υπεροχή που παρατηρήθηκε κυρίως σε ηλικίες μεγαλύτερες των 70 ετών. Όπως αναμενόταν, η επίπτωση της ΠΕ ήταν αυξημένη σε μεγαλύτερες ηλικίες με μέγιστη τιμή στην ηλικιακή ομάδα «80-89» για τις γυναίκες και «>90» για τους άνδρες.

Η επίπτωση της ΠΕ για το 2012 υπολογίστηκε σε 30 ανά 100.000 πληθυσμού, που είναι μικρότερη σε σύγκριση με άλλες χώρες. Οι Dentali και συν. [59] παρατήρησαν επίπτωση ΠΕ 55,4 για τις γυναίκες και 40,6 για τους άνδρες ανά 100.000 κατοίκους στη Βορειοδυτική Ιταλία. Δεδομένα από τις Η.Π.Α. παρουσιάζουν επίπτωση της ΦΘΕ 133 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού [51]. Αυτή η σημαντική διακύμανση στην επίπτωση στις διάφορες χώρες μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικιακής κατανομής του πληθυσμού που μελετήθηκε, της εθνικότητας, της διαθεσιμότητας της CTPA ή / και της ευαισθητοποίησης των κλινικών ιατρών στη διάγνωση της ΠΕ [60]. Ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης δεν αφορούσε αυτά τα δεδομένα και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αιτιολογία της διαφοράς της επίπτωσης της ΠΕ μεταξύ των μελετών.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε ετήσια αύξηση της επίπτωσης της ΠΕ στα 14 έτη που μελετήθηκαν. Βρέθηκε ότι η επίπτωση της ΠΕ είναι 30 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού το 2012 και 14 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού το 1999. Η αύξηση της επίπτωσης της ΠΕ ήταν εμφανής και στα δύο φύλα. Τα αποτελέσματα συμφωνούν και με άλλα δημοσιευμένα στοιχεία [52, 54, 59, 61-63] και υποδηλώνουν μια ανοδική τάση στην επίπτωση της ΠΕ κατά τη διάρκεια των ετών. Η αυξητική τάση της επίπτωσης μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από τη συνεχή βελτίωση των διαγνωστικών εργαλείων για την αναγνώριση της νόσου. Η ευρεία διαθεσιμότητα της CTPA μαζί με την υιοθέτηση από τους κλινικούς ιατρούς των διαγνωστικών αλγορίθμων μπορεί να εξηγήσει την αύξηση της επίπτωσης της ΠΕ. Η μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση των κλινικών ιατρών και ο υψηλότερος ρυθμός τυχαίας διάγνωσης της ΠΕ (όταν η υπολογιστική τομογραφία πραγματοποιείται για άλλους λόγους, όπως τη σταδιοποίηση μιας κακοήθειας και ανευρίσκεται ΠΕ ως τυχαίο εύρημα) μπορεί να αποτελέσει σε κάποιο βαθμό μία εξήγηση για την αύξηση του ρυθμού εμφάνισης ΠΕ [55].

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας ενισχύουν την άποψη ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕ σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας. Διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ΠΕ σε ηλικιωμένα άτομα (με μέγιστη ηλικία: > 80 έτη) και για τα δύο φύλα. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία. Η συχνότητα εμφάνισης της ΠΕ σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι τριπλάσια σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς [64]. Οι παράγοντες που διέπουν αυτήν την αύξηση του κινδύνου για ΦΘΕ ανάλογα με την ηλικία είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν μεταβολές στις πρωτεΐνες του συστήματος πήξης, παθολογική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων καθώς και ύπαρξη φλεγμονώδους κατάστασης [65].

Επίσης, τα αποτελέσματα έδειξαν γυναικεία υπεροχή στην επίπτωση της ΠΕ, η οποία φάνηκε κυρίως στις ηλικιακές ομάδες «70-79» και «80-89», χωρίς όμως να παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην επίπτωση μεταξύ των δύο φύλων στις νεότερες ηλικίες. Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι η επίπτωση μελετημένη ανά φύλο και ηλικία, θεωρείται υψηλότερη στους άνδρες με λόγο ανδρών προς γυναικών 1,2:1. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει στο παρελθόν γυναικεία υπεροχή στην επίπτωση της ΠΕ [59], αν και η επίπτωση της ΦΘΕ ανά ηλικία μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρουσιάζει διαφορές που να υποδηλώνουν ότι το φύλο έχει σημαντικές επιπτώσεις στην εμφάνιση ΦΘΕ [59, 66]. Ακόμη, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη συνολική επίπτωση της ΠΕ μεταξύ γυναικών και ανδρών. Μία πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι οι διαφορές στο προσδόκιμο επιβίωσης μεταξύ των δύο φύλων. Το προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών είναι μεγαλύτερο από αυτό των ανδρών κατά την περίοδο της μελέτης (από 81,1 το 1999 έως 83,4 έτη το 2012 για τις γυναίκες και 75,90 το 1999 έως 78 έτη το 2012 για τους άνδρες) [67]. Επιπρόσθετα, οι διαφορές στην θρομβωτική και ινωδολυτική δραστηριότητα μεταξύ των δύο φύλων μπορεί να συνεπάγονται τις διαφορές της επίπτωσης της ΠΕ που σχετίζονται με το φύλο σε μεγαλύτερη ηλικία [68]. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εξαρτώμενη από το φύλο αύξηση της επίπτωσης της ΠΕ στον πληθυσμό της μελέτης χρειάζονται περαιτέρω έρευνα.

Επιπρόσθετα, βρέθηκε χαμηλό ποσοστό θανάτων που οφείλονται στην ΠΕ, αν και η θνησιμότητα φαίνεται να αυξάνεται από το 1999 έως το 2007. Η θνησιμότητα που διαπιστώθηκε στη μελέτη μας είναι χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται στο Ηνωμένο Βασίλειο [54] και τις ΗΠΑ [53] και περίπου ίδια με αυτή που παρατηρείται στην Αυστραλία [55]. Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου η θνησιμότητα αυξάνεται σε ορισμένες χώρες και μειώνεται σε άλλες [69]. Οι λόγοι για την αύξηση των

θανάτων που οφείλονται στην ΠΕ καθ' όλη τη διάρκεια των ετών είναι αβέβαιοι και δεν μπορούν να αναλυθούν με τα διαθέσιμα δεδομένα στη συγκεκριμένη μελέτη.

Είναι γνωστό ότι η οικονομική κρίση στην Ελλάδα έχει μειώσει σημαντικά τους πόρους για την υγεία από 13,2% το 2006 σε 11,5% το 2012 [70, 71]. Μελέτες αυτοαξιολόγησης για την υγεία έδειξαν επιδείνωση αυτής κατά την οικονομική κρίση [72, 73], ενώ η οικονομική λιτότητα έχει συσχετιστεί με την αύξηση των ατόμων που αντιμετωπίζουν ιατρικά προβλήματα [74]. Η Ελλάδα κατέλαβε την 4^η θέση από 30 χώρες, όσον αφορά τους θανάτους από τον ιό της γρίπης Α (H1N1) και την επιδημία του ιού του Δυτικού Νείλου κατά την περίοδο 2009-2012 [75]. Ωστόσο, η οικονομική λιτότητα έχει συνδεθεί και με σημαντικά θετικά βήματα, όπως τα νέα εργαλεία παρακολούθησης για τη διαχείριση των νοσοκομείων και την ανάπτυξη εργαλείων ηλεκτρονικής διακυβέρνησης της υγείας. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της επίπτωσης της ΠΕ μεταξύ δύο χρονικών περιόδων, 1999-2008 και 2009-2012, που αντιστοιχούν στην οικονομική κρίση. Η αύξηση της διάγνωσης της ΠΕ μπορεί να αποδοθεί στη βελτίωση των διαγνωστικών εξετάσεων και πιθανόν στην αυξημένη κλινική υποψία για τη νόσο καθώς και στην αύξηση της χρήσης των δημόσιων υπηρεσιών υγείας σε αντίθεση με τις ιδιωτικές [76, 77]. Ωστόσο, η παρούσα μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να πραγματευτεί το συγκεκριμένο ζήτημα και δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα.

Η μελέτη αυτή έχει πολλά πλεονεκτήματα και περιορισμούς. Πρόκειται για την πρώτη αναζήτηση της επίπτωσης της ΠΕ στην Ελλάδα και αποκαλύπτει δεδομένα για μεγάλο χρονικό διάστημα (14 χρόνια). Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την ηλικία, το φύλο, τις ημέρες νοσηλείας και τη θνησιμότητα περιορίζονται στα έτη 1999 - 2007, διότι η Ελληνική Στατιστική Αρχή δεν διέθετε τα συγκεκριμένα στοιχεία για το χρονικό διάστημα 2008 - 2012. Μία πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι

η οικονομική ύφεση που αντιμετώπισε η Ελλάδα πιθανόν να επηρέασε τις δαπάνες των αρμόδιων τμημάτων και ενδέχεται να έχει επηρεάσει την υποβολή των στοιχείων, βέβαια δεν είναι επίσημα γνωστός ο λόγος της μη ύπαρξης των στοιχείων αυτών. Επιπλέον, η μελέτη αυτή είναι αναδρομική, ενώ δεν αναφέρονται στοιχεία σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΕ (εκτός ηλικίας και φύλου) ή των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση ΦΘΕ, όπως ο καρκίνος ή η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η μελέτη βασίστηκε στα εξιτήρια με διάγνωση εξόδου ΠΕ (συμπεριλαμβανομένων και των θανάτων από ΠΕ) από όλα τα νοσοκομεία της Ελλάδας κατά τα έτη 1999 έως 2012. Η Ελληνική Στατιστική Αρχή παρείχε στοιχεία για τη διάγνωση εξόδου από τα νοσοκομεία, την ηλικία και το φύλο σε κάθε γεωγραφική περιοχή. Όμως, δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τα συγκεκριμένα περιστατικά (περιλαμβανομένων των συνοσηροτήτων, της χρήσης θρομβοπροφύλαξης κ.α.) δεν ήταν διαθέσιμα. Έχουν συμπεριληφθεί μόνο περιπτώσεις ΠΕ που καταγράφηκαν από τα εξιτήρια των νοσοκομείων ανεξάρτητα από τη διάρκεια της νοσηλείας (συμπεριλαμβανομένης και του πρόωρου εξιτηρίου ή παραμονή στο νοσοκομείο μικρότερη από 24 ώρες). Οι ασθενείς με ΠΕ που αντιμετωπίστηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Ωστόσο, πιστεύουμε ότι το ποσοστό των ασθενών που διαχειρίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς ήταν αρκετά μικρό. Η ανάλυση από τη μελέτη RIETE δείχνει ότι ένας μικρός αριθμός ασθενών με ΠΕ αντιμετωπίζεται ως εξωτερικοί ασθενείς για την περίοδο της μελέτης (από 0,03% έως 1,7% για την περίοδο 2001 έως 2013, αντίστοιχα), γεγονός που υποδηλώνει ένα ελάχιστο σφάλμα εκτίμησης [78].

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας επιβεβαιώνουν μια σημαντική επίπτωση της ΠΕ στον ελληνικό πληθυσμό. Κατά τη διάρκεια των 14 ετών της μελέτης, η επίπτωση της ΠΕ φαίνεται να αυξάνεται, ενώ παραμένει κάτω

από την αναμενόμενη επίπτωση σε διεθνές επίπεδο. Η χρήση CTPA έχει αυξηθεί στα τμήματα επειγόντων περιστατικών και χρειάζεται περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων ώστε να καθοριστεί ο τρόπος με τον οποίο αυξάνονται τα ποσοστά διάγνωσης της ΠΕ ειδικά όταν γίνεται αναφορά σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

Βιβλιογραφία

1. Konstantinides SV. Management of Acute Pulmonary Embolism. Humana Press Inc; 2007
2. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJ, Berghout A, Oudkerk M. Rapid ELISA assay for plasma D-dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism. A comparison with pulmonary angiography. *ThrombHaemost* 2000;84(2):156-9.
3. Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9318):1643-7.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756-764.
5. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138(6):1432–1440.
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *ThrombHaemost* 2007;98(4):756–764.
7. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108(4):978–981.

8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *ArchInternMed* 2000;160(6):809–815.
9. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC).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(3). pii: 1901647.
11. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58:470–483.
12. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1011-8. Epub 2014 Jan 24.
13. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood.*1998;92(7):2353.
14. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in

the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 700–706.

15. Stein PD TM, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991; 100: 598-603.

16. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *ThrombHaemost* 2000; 83: 416–420.

17. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131–2136.

18. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *ThrombHaemost* 2008; 99: 229–234.

19. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *ThrombHaemost* 2009; 101: 197–200.

20. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165–171.

21. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J ThrombHaemost* 2010; 8: 957–970.

22. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, et al. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *AcadEmerg Med* 2015; 22: 1127–1137.
23. Reichenberger F, Nachtmann et al. Pulmonary embolism and the consequences for the right heart. *EurRespir Mon* 2006; 36:136-164.
24. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21:1301– 1336.
25. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2105–2108.
26. Stein PD HR, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 589-602.
27. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98–107.
28. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *ThrombHaemost* 2006; 95: 715–719.
29. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365–1370.

30. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115: 150–152.
31. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117–1124.
32. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–2327.
33. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1247-56.
34. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743–2753.
35. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246: 941–946.
36. Reid JH, Coche EE, Inoue T, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 505–521.
37. Waxman AD, Bajc M, Brown M, et al. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017; 58: 13N–15N.

38. van Es J, Douma RA, Hezemans RE, et al. Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 136: 221–224.
39. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462–468.
40. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002 Mar; 121(3):877-905.
41. Casazza F, Bongarzoni A, Centonze F, et al. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433–1435.
42. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151: 409–416.
43. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243–243.
44. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044–1049.
45. Turkstra F, Kuijjer PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *AnnInternMed* 1997 May 15; 126(10):775-81.

46. Floor E. Aleva, Lucas W.L.M.Voets, Sami O. Simons, Quirijnde Mast, André J.A.M. van der Ven, Yvonne F.Heijdra.Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. CHEST; Volume 151, Issue 3, March 2017, Pages 544-554
47. Smith SB, Geske JB, MaguireJM, et al. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. Chest2010;137:1382
48. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. Lancet 2004;363:1295–305
49. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. Lancet 2005; 365: 1163-1174
50. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. J Thromb Thrombolysis. 2009; 28:401-9
51. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). Am J Med 2014;127:829-39
52. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. Arch Intern Med 2011;171:831-7
53. Horlander, KT, Mannino, DM, Leeper, KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data.Arch Intern Med 2003;163: 1711-1717
54. Aylin P, Bottle A, Kirkwood G, Bell D. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in England: 1996/7 to 2005/6.ClinMed2008; 8: 388-392
55. Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. Thromb Res 2013; 132: 19-25

56. Yang Y, Liang L, Zhai Z et al. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One* 2011; 6: e26861
57. Kotsiou OS, Zouridis S, Kosmopoulos M, Gourgoulialis KI. Impact of the financial crisis on COPD burden: Greece as a case study. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170106
58. Hellenic Statistical Authority of Greece. [www.statistics.gr]. Ανάκτηση 16/12/2019.
59. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016; 116: 399-405.
60. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-9.
61. Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. *Chest* 2009; 136: 983–990.
62. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44: 942-950.
63. Mellekjaer L, Sorensen HT, Dreyer L, Olsen J, Olsen JH. Admission for and mortality from primary venous thromboembolism in women of fertile age in Denmark, 1977–95. *BMJ* 1999; 319: 820–821.

64. Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
65. Wilkerson WR Sane DC. Aging and thrombosis. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2002; 28: 555-568.
66. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* 2013; 126: 832-e13.
67. Countryeconomy.com [<https://countryeconomy.com/demography/life-expectancy/Greece>], Ανάκτηση 16/12/2019.
68. Stegnar M, Pentek M. Fibrinolytic response to venous occlusion in healthy subjects: relationship to age, gender, body weight, blood lipids and insulin. *Thromb res*, 1993; 69: 81-92.
69. Hoffmann B, Gross CR, Jöckel KH, Kröger K. Trends in mortality of pulmonary embolism—an international comparison. *Thromb Res* 2010; 125: 303-308.
70. OECD (2013), *Health at a Glance 2013: OECD Indicators*, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en.
71. WHO Regional Office for Europe (2014). *Health for All database* [online/offline database]. Copenhagen, WHO Regional Office For Europe (<http://data.euro.who.int/hfadb>, accessed 2 November 2014)
72. Kentikelenis A, Karanikolos M, Papanicolas I, Basu S, McKee M, Stuckler D. Health effects of financial crisis: omens of a Greek tragedy. *Lancet* 2011; 378: 1457-1458.

73. Zavras D, Tsiantou V, Pav, E, Mylona K, Kyriopoulos J. Impact of economic crisis and other demographic and socio-economic factors on self-rated health in Greece. *Eur J Public ealth* 2013; 23: 206-210.
74. Economou C, Kaitelidou D, Kentikelenis A, Maresso A, Sissouras A. The impact of the crisis on the health system and health in Greece. *Economic crisis, health systems and health in Europe: Country experience* [Internet]. *European Observatory on Health Systems and Policies*, 2015.
75. Bonovas S, Nikolopoulos G. High-burden epidemics in Greece in the era of economic crisis. Early signs of a public health tragedy. *J Prev Med Hyg* 2012; 53: 169-71.
76. Ministry of Health and Social Solidarity. *ESYnet database*. Athens, 2012a.
77. Ministry of Health and Social Solidarity. *Ministry of Health and Social Solidarity. Report on the outcomes of Ministry of Health and its health units*, 2011. Athens, Dionikos, March 2012 [inGreek], 2012b.
78. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 162-170.

Παράρτημα

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, που εκπονήθηκε για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή», έγινε δεκτή για δημοσίευση από το περιοδικό «Thrombosis Journal», με βιβλιογραφική αναφορά: «Raptis D.G., Gourgoulianis K.I., Daniil Z. and Malli F. Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece. *Thrombosis J* 18, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12959-020-0215-7>».

RESEARCH

Open Access

Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece



Dimitrios G. Raptis¹, Konstantinos I. Gourgouliaris¹, Zoe Daniil¹ and Foteini Malli^{1,2*}

Abstract

Background: Pulmonary embolism (PE) is a disease with a significant impact on public health. However, international epidemiological data are unclear and show considerable heterogeneity. The present study aims to investigate the incidence of PE at the Greek population and the associated demographic characteristics of patients with PE.

Methods: Data on hospital admissions for PE between 1999 and 2012 were provided by the Hellenic Statistical Authority of Greece. Data on age, gender and days of hospitalization from 1999 to 2007 were provided as well. The total population in each region was derived from the 1991, 2001, 2011 Census of the national statistical service of Greece.

Results: The mean annual incidence of PE during the study period was 18.5 per 100,000 population. The annual incidence of PE showed an upward trend ranging from 14 (1999) to 30 (2012) per 100,000 population. In the years before and after the economic crisis faced by Greece we observed statistically significant differences of PE incidence for the two different periods (1999–2008 versus 2009–2012, 14.49 versus 23.06 respectively, $p = 0.002$). The available data revealed a female predominance (16.48 cases for females per 100,000 population versus 13.69 cases for males per 100,000 population, $p = 0.031$). Incidence rate increased with age with a higher incidence in the “80–89” age group.

Conclusions: The incidence of PE appeared to increase in Greece, while it remains below the expected trend in an international context that may be attributed to Computed Tomography Pulmonary Angiography availability and/or PE awareness among clinicians.

Keywords: Pulmonary embolism, Incidence, Mortality, Epidemiology

Background

Pulmonary embolism (PE) can be difficult to diagnose and manage. The occurrence of PE is influenced by several factors including aging, cancer and/or hormone replacement therapy [1, 2]. Annual incidence rates of Venous Thromboembolism (VTE) vary significantly and ranges from 62 to 143 per 100,000 persons [3]. Data from United States of America (USA) VTE studies reported that the VTE incidence increased by 82% from 73 to 133 per 100,000 population in the period 1985–2009, that is mainly attributed to an increase in PE [4] and use of Computed Tomography Pulmonary Angiography

(CTPA) in the USA [5]. The differentiation may be based on characteristics of the population studied, including age and nationality, on availability of reliable data sources, data from the patients’ medical records only, and on insufficient assessment of primary and recurrent episodes [6].

Data collection on PE hospitalizations is important at national level to evaluate patient outcome and disease incidence. Nevertheless, a small number of studies have examined trends in the incidence of PE during the last two decades. In the USA studies have shown increase in incidence and a significant fall in mortality [5, 7]. Similarly, in the United Kingdom and Australia, rates of admission for PE have increased in recent years [8, 9]. On the other hand, in China, the incidence of PE has remained stable over the past decade, while the mortality

* Correspondence: mallifoteni@yahoo.gr

¹Respiratory Medicine Department, School of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

²Anatomy and Physiology Lab, Nursing Department, University of Thessaly, Larissa, Greece



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

rate has decreased [10]. The observed variation between countries may be partly attributed to differences in risk factors for PE or inconsistencies in PE diagnosis between countries.

The data taken together support that PE incidence is increased in recent years, however objective data on the burden of PE are not fully known. To our knowledge there are no available data on PE incidence for the Greek population. In Greece, early reports have shown negative consequences of financial crisis on public health, and notably on respiratory health. The impact of the Greek downturn on respiratory health was obvious although most studies applied data covering only the first years of the crisis and reported its' short-term outcomes [11].

The aim of the present study was to conduct a nationwide analysis of hospital discharge data of PE, collected from 1999 to 2012. These data were used to elucidate changes in the incidence of patients hospitalized for PE in Greece over a 14-year study period.

Methods

Information on hospital admissions for PE between 1999 and 2012 were provided by the Hellenic Statistical Authority of Greece. The Hellenic Statistical Authority (ELSTAT) is an independent organization enjoying operational, administrative and financial independence that coordinates the functions of the other agencies in the Hellenic Statistical System. Its' operation is subject to the control of the Hellenic Parliament but not to the control of governmental bodies or other administrative authority. ELSTAT coordinates all the agencies that have the responsibility or obligation to collect the country's official statistics and forwards these statistics to Eurostat. The services and agencies of the public sector, the Legal Entities under Private Law, the associations of individuals and natural persons are obliged to grant ELSTAT access to all the administrative sources, public registers and files they keep, in printed, electronic or other form, and provide, in an accurate and timely manner, ELSTAT with primary statistical data and information, which is required for the performance of its duties. The data provided to ELSTAT from government entities and administrative sources are subjected to controls by ELSTAT with a view to assessing their accuracy and reliability before being used in the production of statistics by Hellenic Statistical Authority. The mission of the Hellenic Statistical Authority is to safeguard and continuously improve the quality of the country's statistics by following in all areas the highest European and international standards of statistical practice, as well as by unswervingly observing the rules and responsibilities it is committed to [12]. Data on age, gender and days of hospitalization from 1999 to 2007 were provided as well.

The dataset of 1999 to 2007 contained data on deaths where PE was reported as a cause of death in the death certificate. The annual incidence of PE was estimated as the number of hospital discharges with PE diagnosis in 1 yr (including fatal cases of PE) to the total population and expressed as the number of events per 100,000 population. The discharges were recorded using the ICD 9 and ICD 10 system, depending on the system in force at the time of each discharge. Specifically, the calculation of PE incidence resulted from the quotient of new cases (discharges) during a comparable year in a region to the total population in the same year in that region expressed per 100,000 population. Briefly ICD 10 codes used for Pulmonary embolism cases were I26 (I26.0 and I26.9) and ICD 9 codes were 415.1. The total population in each region was derived from the 1991, 2001, 2011 Census of the national statistical service of Greece [12].

The incidence of PE (per 100,000 population) was calculated for each year from 1999 to 2012 in each of the 10 regional areas of Greece and in the total population of Greece. In addition, these 14 years were divided into two groups with a milestone in 2008 which presents the start of the economic crisis. In detail, two groups were created, a group of 1999–2008 and one of 2009–2012 in the average incidence was calculated. For the processing of age, we used ten-year intervals from the age of 10 up to the age of 100 and over, and the outcome was 10 age-categories.

Data on all patients identifiers were not provided to the authors in order to assure patient confidentiality. The study protocol was approved by the ethics committee of our institution.

Statistical analysis

Demographic characteristics are reported as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated. All datasets were tested for normality using the Shapiro-Wilk normality test. Incidence rates comparison was performed using a parametric t-test.

All the statistical analysis was performed at the statistical significance level of 5% corresponding to p value of 0.05. Data were analyzed using SPSS software, version 22 (Statistical Package for Social Sciences Inc., 2003, Chicago, USA).

Results

The average annual incidence of PE in Greece for the 14 years of our study was 18.5 per 100,000 (95% CI: 15.61–21.39). We observed an upward trend in PE incidence during the period 1999 to 2012. During this period a total of 27,347 cases of PE in Greece were reported to the National Statistical Service of Greece, with incidence per 100,000 population ranging from 13 to 30 per year (Fig. 1). PE showed a higher incidence in 2012 when compared

to previous years, with an average annual reported incidence of 30 outbreaks per 100,000 population (number of cases: 3096). Table 1 presents PE incidence in Greece per geographical area in the years before and after the economic crisis faced by Greece (at 2008). We observed statistically significant differences of PE incidence for the two different periods of time (1999–2008 versus 2009–2012, 14.49 versus 23.06, respectively, $p = 0.002$). When comparing the 10 regional areas with the intervals 1999–2008 and 2009–2012, we noticed that there are areas with a large increase in incidence, while only one remained approximately at the same level (Additional file 1: Table S1 and Figure S1A and S1B). Specifically, we observed that Thessaly and the Ionian Islands have the largest increase in the incidence, Epirus has a small increase, while Macedonia has a very small decrease ($p < 0.001$).

Incidence rate increases with age. Figure 2 presents the age distribution of PE from 1999 to 2007 where available data concerning age were provided. The number of cases reported during this period was 14,827 and showed an increasing trend from the age group “10–19” to “70–79”, however, there is a downward trend after the age of 79. In more details, the disease showed a higher proportion in the “70–79” age group with approximately 30% ($n = 4446$) of cases, followed by “60–69” and “80–89” age groups with 17.50% ($n = 2595$) and 16.84% ($n = 2497$) of total cases respectively. As for the age groups “50–59”, “40–49”, “30–39” and “20–29” the proportion was 11.60% ($n = 1720$), 9.11% ($n = 1352$), 8.10% ($n = 1201$) and 4.10% ($n = 608$) of cases respectively. As expected, the age group with the fewest cases of PE was “10–19” with a percentage of 0.26% ($n = 40$).

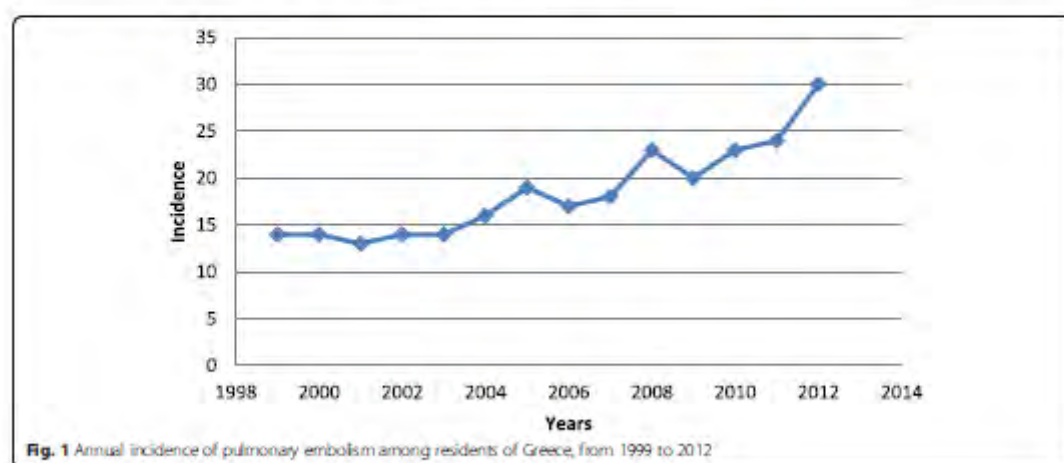
The distribution of PE cases from 1999 to 2007 by sex is presented in Fig. 3. From the total number of patients examined during this period, 44.9% ($n = 6668$) of cases

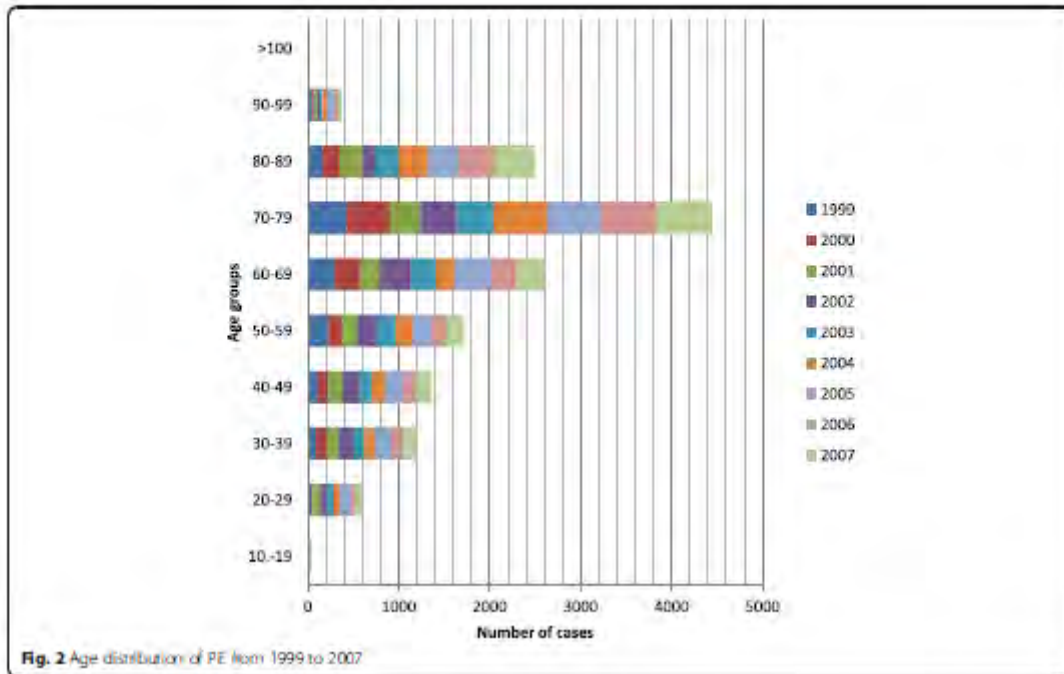
Table 1 Incidence of PE per geographic area 2 time periods, 1999–2008 (before the economic crisis) and 2009–2012 (following the economic crisis). The values correspond to cases per 100,000 population. * $p = 0.002$

| | 1999–2008 | 2009–2012 |
|----------------|-----------|-----------|
| Attika | 16 | 27 |
| Central Greece | 93.8 | 16.07 |
| Peloponnese | 12.51 | 17.22 |
| Ionian Islands | 11 | 25 |
| Epirus | 20.83 | 25.04 |
| Thessaly | 11 | 32 |
| Macedonia | 22.01 | 20.74 |
| Thrace | 14 | 27 |
| Aegean Islands | 11.2 | 16.52 |
| Crete | 17 | 24 |
| Total Greece | 14.49 | 23.06* |

were males and 55.1% ($n = 8191$) were females. We observed a female predominance that was not present in all years studied (Additional file 1: Figure S2). Table 2 presents annual incidence of PE from 1999 to 2007 sorted by age and sex. The mean incidence increases with age for both genders with a peak at the age group of 80–89 for females and > 90 for males. Corresponding graphs are presented as Additional file 1: (Figure S3A and Figure S3B).

The total incidence of PE for the years 1999 to 2007 for females was estimated at 16.48 cases per 100,000 population and for males at 13.69 cases per 100,000 population ($p = 0.031$, Table 2 and Fig. 3). We observed a female predominance in PE age-adjusted incidence for the age-groups of 70–79 and 80–89 and a male predominance for





the age groups 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 and > 90 (Table 2).

Figure 4 shows the variation in the days of hospitalization per person in the years 1999 to 2007. Average nursing days in the study period are 11.44 ± 1.74 . We observed that nursing days are approximately constant throughout the years.

Data on mortality were provided for the years 1999 to 2007 and are shown in detail in Additional file 1: Table S1. Mortality rate for the studied period was 2.01 ± 0.38

(95% CI: 1.72–2.31) per 100,000 population. We observed an increase in mortality rates from 1999 to 2007 although not statistically significant (Fig. 5).

Discussion

To our knowledge, this is the first study addressing PE incidence in the Greek population. According to our results, PE incidence is 30 cases per 100,000 population for 2012 that seems to be lower than previously

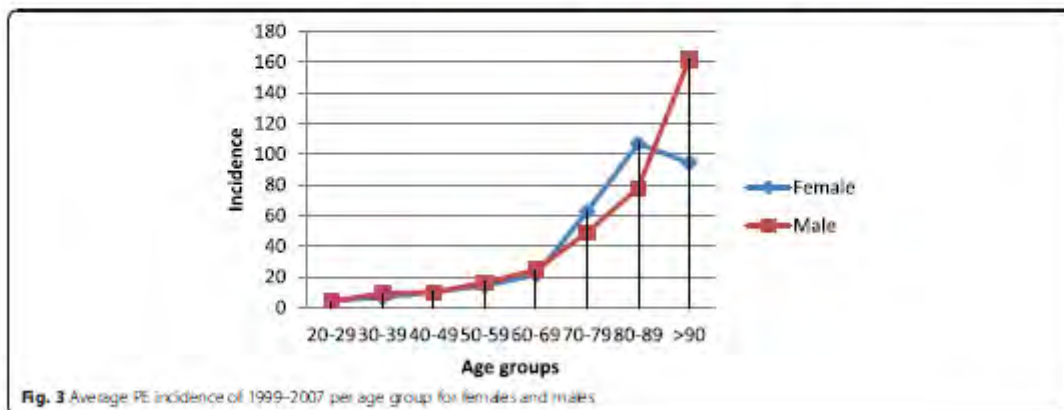
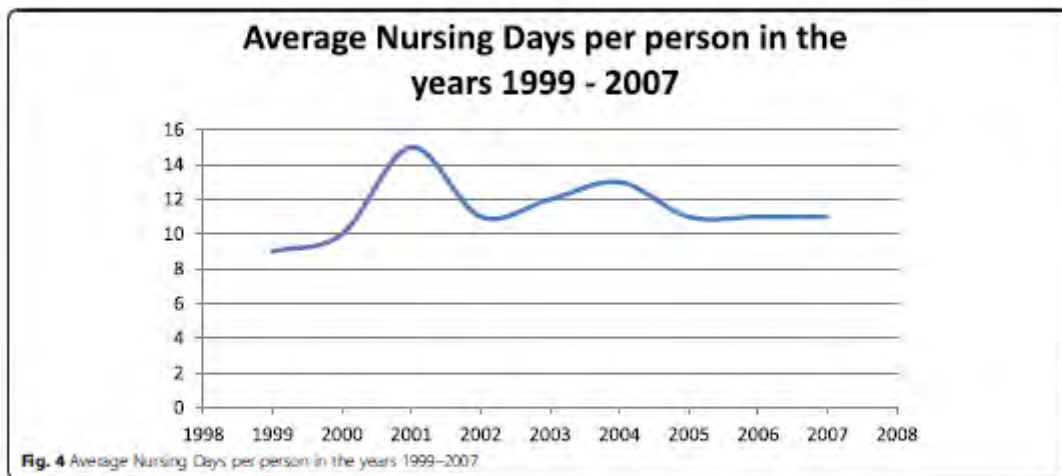


Table 2 Annual age-adjusted incidence of PE cases during the years 1999 to 2007 for females and males as distributed by age. Mean incidence corresponds to mean annual incidence per age group throughout the years studied

| Age | Female | | | | | | | | | | Male | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|------|----------|-------------------|----------------|----------------|-------------|---------|--------|---------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | Mean incidence | 99% CI | Population* | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | Mean incidence | 99% CI | |
| 10-19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -0,2679-11,190 | 686,037 | 1,17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,17 | 0,2000 | -0,1366-0,6566 |
| 20-29 | 0,99 | 0,99 | 6,92 | 3,95 | 4,94 | 5,93 | 3,95 | 3,95 | 4,722 | 25,709-57,756 | 872,420 | 3,67 | 0,92 | 4,58 | 3,67 | 3,67 | 2,75 | 7,34 | 6,42 | 6,42 | 5,5 | 42,900 | 27,848-57,752 | |
| 30-39 | 5,86 | 7,81 | 6,83 | 8,79 | 3,9 | 4,88 | 7,81 | 8,79 | 67,256 | 54,004-80,507 | 833,355 | 4,8 | 7,68 | 8,64 | 10,10 | 10,10 | 9,6 | 13,44 | 8,64 | 10,10 | 5,6 | 94,000 | 75,575-11,242,5 | |
| 40-49 | 7,45 | 9,57 | 10,14 | 5,32 | 11,7 | 11,7 | 8,51 | 10,64 | 79,189-12,174,5 | 743,368 | 6,46 | 6,46 | 11,9,69 | 11,84 | 84 | 8,61 | 14,11 | 8,4 | 11,9,69 | 10,478 | 80,633-12,032,3 | | | |
| 50-59 | 15 | 16 | 10 | 17 | 12 | 12 | 16 | 16 | 12,409-16,273,2 | 608,930 | 21,9,2 | 15,18 | 19,18 | 15,10 | 18,15 | 10,18 | 16,3478 | 13,231,3-19,464,3 | | | | | | |
| 60-69 | 13 | 24 | 19 | 27 | 17 | 16 | 32 | 30 | 16,799-25,758,0 | 589,611 | 34,21 | 14,24 | 27,16 | 32,23 | 27,24,593,3 | 29,602,8 | | | | | | | | |
| 70-79 | 61,4 | 59 | 49 | 54 | 46 | 76 | 69,7 | 84 | 53,097,3-72,153,8 | 391,770 | 32,47 | 26,32 | 46,57 | 63,3 | 53,81 | 49,036,7 | 35,720,9-62,352,4 | | | | | | | |
| 80-89 | 75 | 56,9 | 118 | 56,9 | 85 | 137 | 104 | 170 | 106,946,7 | 124,548 | 25,77 | 44,32 | 90,77 | 122,77 | 154,77,882,2 | 45,913,9-109,850,5 | | | | | | | | |
| > 90 | 87 | 87 | 58 | 87 | 0 | 146 | 175 | 117 | 94,284,4 | 9337 | 257,0 | 171,85 | 257,171 | 342,0 | 171,16,184,00 | 71,992,8-251,687,2 | | | | | | | | |
| Total | 4,997,798 | 13,14 | 15,16 | 12,18 | 19,23 | 66,28 | 56 | 16,496,7 | 14,414,3-18,559,1 | 4,859,396 | 11,10 | 10,11 | 14,13 | 18,13 | 18,13,692,2 | 11,289,3-16,095,1 | | | | | | | | |

*According to the 2001 census
 **Total Greek population with age group 0-99: 10932136

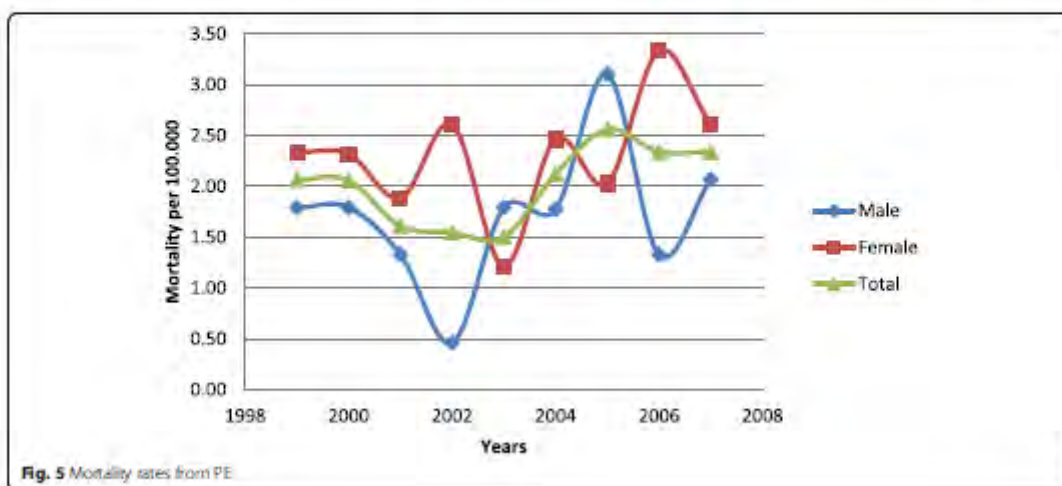


published reports from other countries [3, 4]. Additionally, we demonstrated that there is an upward trend in PE incidence from 1999 to 2012, probably reflecting advances in available diagnostic tests among others. The available data revealed a female predominance that was mainly attributed to the age group of > 70 years. As expected, PE incidence rised with older age with a peak at years 80–89.

The annual incidence in PE for 2012 was estimated to 30 per 100,000 population. The reported incidence in PE is lower than previously reported by others. Dentali et al. [13] observed an incidence of 55.4 for females and 40.6 for males per 100,000 population in Northwestern Italy. Data from the USA report an incidence of VTE of 133

cases per 100,000 population [4]. The significant variation may be attributed to multiple factors including age distribution of the population studied, ethnicity, CTPA availability and/or PE awareness among dinicians [6]. The design of our study did not address this data and further studies are required to elicit the significant variation of PE incidence among studies.

We observed annual increases in PE incidence in the 14 years studied. We demonstrated a PE incidence of 30 cases per 100,000 population in 2012 and 14 cases per 100,000 population in 1999. The increase in PE incidence was evident in both genders. Our results are in agreement with previously published data [5, 8, 13–16] suggesting an upward trend in PE event rates throughout the years. The



observed trends may be partially explained by the continuous improvement in diagnostic strategies for the identification of the disease. The wide availability of CTPA along with the greater adoption of diagnostic algorithms may explain the rise in PE incidence. A greater awareness of PE among clinicians and the higher rate of incidental diagnosis of PE (when Computed Tomography was performed for other reasons, i.e. cancer staging) may to some extent account for the increased rates of PE [9].

Our results provide further support to the age-dependent increase in VTE risk. We have observed increased PE incidence in older subjects with a peak at the age groups >80 years for both genders. Our findings are consistent with previously published data. Incidence rates of PE in elderly patients are three times as high when compared to younger patients [17]. The factors underlying the increase in VTE risk with age are multiple and include alterations in coagulation system proteins, platelet activity and inflammatory state among others [18].

Our data revealed a female predominance in PE incidence that was mainly attributed to the age groups of 70–79 and 80–89 years with no significant differences in age-adjusted incidence in the younger age groups for both genders. Traditionally the age-adjusted incidence of PE is considered higher among males with a male to female ratio of 1.2:1. Studied have previously shown a female predominance in PE incidence [13] although age-adjusted incidence of VTE among males and females presents no differences suggesting that sex does not significantly impact on VTE incident cases [13, 19]. We observed significant differences in total PE incidence among females and males. One possible explanation could be differences in life expectancy amongst sexes. The life expectancy of females is greater than males for the study period (ranging from 81.1 in 1999 to 83.4 years in 2012 for females and 75.90 in 1999 to 78 years in 2012 for males) [20]. Additionally, differences in thrombotic and fibrinolytic activity between the two sexes may implicate the sex-related discrepancies of PE incidence in older age [21]. The factors, contributing to the sex dependent increase in PE incidence in our population merits further research in future studies.

We have demonstrated a rather low rate of PE related deaths although the mortality rate seems to increase from 1999 to 2007. The mortality rate reported in our study is lower than the one reported in United Kingdom [8] and USA [7] and approximately the same with the one reported in Australia [9]. Additionally mortality rates increase over time in certain countries and decrease in others [22]. The reasons for the increase in PE related deaths throughout the year are uncertain and cannot be addressed with the data available in our study.

It is well known that the financial crisis in Greece has significantly reduced health expenses from 13.2% in 2006 to 11.5% in 2012 [23, 24]. Studies have demonstrated a deterioration of self-rated health during the economic crisis [25, 26], while the financial austerity has been associated with an increase in people reporting unmet medical needs [27]. Greece has ranked 4th out of 30 countries in terms of deaths from the A(H1N1) influenza virus and the Western Nile virus outbreak during the period 2009–2012 [28]. However, austerity has been associated with important positive steps including the standardization of the health benefits package for all citizens and new monitoring tools for hospital management and the development of e-health governance tools. We demonstrated a statistically significant increase in PE incidence between two time frames, 1999–2008 and 2009–2012 that corresponds to the economic crisis. We attribute the increase in PE diagnosis to the improvements of diagnostic tests and possibly to the increased awareness for the disease as well as the rise in the use of public services as opposed to private ones [29, 30]. Unfortunately, our study was not designed to address this question and no definite conclusions can be drawn regarding the explanation of our findings.

Our study has several strengths and limitations. This is the first report of PE incidence in Greece and covers data for a long period of time (14 years). However we acknowledge that data on age, sex, days of hospitalization and mortality are limited to the years 1999–2007 since the Hellenic Statistical Authority had no available data thereafter. Unfortunately, the reasons that underlie this are not available to us. One possible explanation could be that the economic downturn faced by Greece could influence the department(s) resourcing and that may have influenced the data reporting. To our knowledge there was no reduction in the personnel responsible for coding, although this merits further exploration. Additionally, our study is of retrospective nature while we did not have available data on demographics of the cases (besides age and gender) or VTE related risk factors like cancer or hormone-replacement therapy. Our study was based on the discharge diagnoses (including fatal cases) of PE from all the Greek provinces during the years 1999 and 2012. The Hellenic Statistical Authority provided data on gender and age distribution of PE diagnosis on each geographical department. Unfortunately, data on the risk factors associated with the reported cases (including comorbidities, hospitalization status, use of thromboprophylaxis, etc) were not available to us. We have included only PE cases that were recorded by hospital discharges irrespective of length of hospitalization (including early discharge or <24 h hospital stay). PE cases managed as outpatients were not included in the analysis. However, we have reason to believe that the proportion of patients managed as outpatients would be rather small. Analysis from

the RIETE registry suggests that only a small proportion of PE patients are managed as outpatients for our study period (ranging from 0.03 to 1.7% for 2001 to 2013, respectively) suggesting a minimal estimation bias [31].

Conclusions

In conclusion, the results of our study confirm a not negligible incidence of PE in the Greek population. During the 14 years of observation the incidence of PE appeared to increase, while it remains below the expected trend in an international context. The frequency of CTPA testing has increased in emergency departments, and we suggest that further studies could analyze national data to determine how increased rates of diagnosis for PE compare with the utilization of outpatient management options for low-risk PE.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12959-020-0215-7>.

Additional file 1 : Figure S1 Incidence of pulmonary embolism in Greece from 1999 to 2008 (A) and 2009–2012 (B). **Figure S2** Distribution of PE between the two genders during the periods 1999 to 2007. **Figure S3** Percentage of PE cases in females (A) and males (B) throughout the years 1999 to 2007. **Table S1** Number of deaths and Mortality from PE during the years 1999–2007

Abbreviations

CTPA: Computed Tomography Pulmonary Angiography; PE: Pulmonary Embolism; SPSS: Statistical Package for Social Sciences; USA: United States of America; VTE: Venous Thromboembolism

Acknowledgements

Not applicable

Authors' contributions

KIG was involved in the study conception and design. FM was involved in the literature search and in the data interpretation. DR performed the literature search, the data collection, the statistical analysis and prepared and wrote the manuscript. KG, ZD and FM were involved in revising the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Not applicable

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the Hellenic Statistical Authority of Greece [www.statistics.gr].

Ethics approval and consent to participate

Not applicable

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

Not applicable

Received: 22 July 2019 Accepted: 14 January 2020

Published online: 23 January 2020

References

- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet*. 2004;363(9295):305. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16004-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16004-2)
- Kyle PA, Eichinger S, et al. *Lancet*. 2005;365:1163–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71880-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71880-8)
- Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism: The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28:401–9. <https://doi.org/10.1007/s12399-009-0379-3>
- Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe C, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009). *Am J Med*. 2014;127:829–39. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.041>
- Werner RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171:811–7. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.178>
- Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44:62–9. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.02.004>
- Hoflander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003;163:1711–7. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.14.1711>
- Aylin P, Bettle A, Kirkwood G, Bell D. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in England: 1996/7 to 2005/6. *Clin Med*. 2008;8:388–92. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.8-4-388>
- Srinivas TP, Osman A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res*. 2013;132:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.04.002>
- Yang Y, Liang L, Zhai Z, et al. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One*. 2011;6:e26861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026861>
- Katsiou OS, Zourdis S, Kosmopoulos M, Gourgoularis KJ. Impact of the financial crisis on COPD burden: Greece as a case study. *Eur Respir Rev*. 2018;27:120106. <https://doi.org/10.1183/16000617.0106-2017>
- Hellenic Statistical Authority of Greece. [www.statistics.gr]. Access: 16/12/2019.
- Dentili F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonanni M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in northwestern Italy. *Thromb Haemost*. 2016;116:399–405. [doi:https://doi.org/10.1160/TH15-01-0172](https://doi.org/10.1160/TH15-01-0172)
- Park B, Mezima L, Dangon P, Huang W, Gocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. *Chest*. 2009;136:983–90. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2258>
- de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44:942–50. <https://doi.org/10.1183/09031966.00194213>
- Møller-Jørgensen L, Sørensen HT, Dreyer L, Olsen JH. Admission for and mortality from primary venous thromboembolism in women of fertile age in Denmark, 1977–95. *BMJ*. 1999;319:820–1. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7213.820>
- Cushman M, Tsai AW, White RL, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.018>
- Wilkinson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2002;28:55–68. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36700>
- Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Saito S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE study cohort. *Am J Med*. 2013;126:832–e13. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.024>
- Countryeconomy.com [<https://countryeconomy.com/demography/life-expectancy/Greece/>]. Access: 16/12/2019.
- Segner M, Perleik M. Fibrinolytic response to venous occlusion in healthy subjects: relationship to age, gender, body weight, blood lipids and insulin. *Thromb Res*. 1998;69:81–92. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(98\)90005-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(98)90005-9)

22. Hoffmann B, Gross CR, Jöckel KH, Kröger K. Trends in mortality of pulmonary embolism—an international comparison. *Thromb Res.* 2010;125:303–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.06.015>.
23. OECD (2013). Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/health_glance-2013-en.
24. WHO Regional Office for Europe (2014). Health for All database [online/offline database]. Copenhagen, WHO Regional Office For Europe (<http://data.euro.who.int/facts>), accessed 2 November 2014).
25. Kentsilelis A, Karanikolas M, Papanicolaou J, Basu S, McKee M, Studler D. Health effects of financial crisis: omens of a Greek tragedy. *Lancet.* 2011;378:1457–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61556-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61556-0).
26. Zavas D, Tsilioni V, Pav E, Mylonis K, Kyriopoulos J. Impact of economic crisis and other demographic and socio-economic factors on self-rated health in Greece. *Eur J Pub Health.* 2013;23:206–10. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckis143>.
27. Economou C, Kaitelidou D, Kentsilelis A, Maresca A, Sissouras A. The impact of the crisis on the health system and health in Greece. Economic crisis, health systems and health in Europe: Country experience [Internet]. European Observatory on Health Systems and Policies, 2015.
28. Bonovas S, Nikolopoulos G. High-burden epidemics in Greece in the era of economic crisis. Early signs of a public health tragedy. *J Prev Med Hyg.* 2012;53:169–71.
29. Ministry of Health and Social Solidarity. EShet database. Athens, 2012a.
30. Ministry of Health and Social Solidarity. Ministry of Health and Social Solidarity. Report on the outcomes of Ministry of Health and its health units, 2011. Athens, Dionisos, March 2012 [in Greek], 2012b.
31. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Gujardo R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RISE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;7:162–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.060>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

