XIII congresso nazionale
SIMEU
GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024

Efficacia e complicanze della trombolisi guidata da catetere associata a ultrasuoni in una case-series di pazienti con tromboembolia polmonare a rischio intermedio-alto

Alessia Poggi
Medicina d'Urgenza

Stratificazione del rischio nella TEP

Rischio di mortalità precoce (intraospedaliero o a 30 giorni)		Indicatori di rischio			
		Instabilità emodinamica	Parametri clinici di severità di EP e/o comorbidità: PESI classe III-V o sPESI ≥1	Disfunzione V.dx all'ECOTT o all'angioTC	Incremento della troponina cardiaca
Alto		**+**	**(+)**	**+**	**(+)**
Intermedio	**Intermedio-alto**	**-**	**+**	**+**	**+**
	Intermedio-basso	**-**	**+**	**Uno (o nessuno) positivo**	
Basso		**-**	**-**	**-**	**Dosaggio opzionale; se presente, negativo**

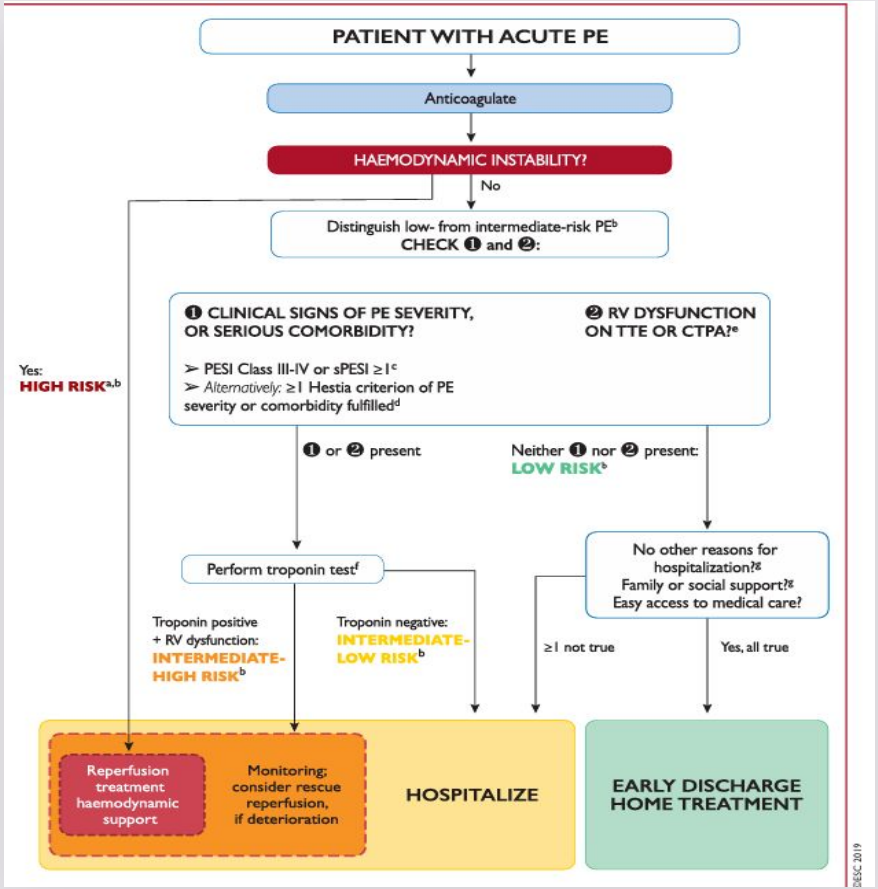
Dalle linee guida ESC 2019

Table 4 Definition of haemodynamic instability, which delineates acute high-risk pulmonary embolism (one of the following clinical manifestations at presentation)

(1) Cardiac arrest	(2) Obstructive shock[68–70]	(3) Persistent hypotension
Need for cardiopulmonary resuscitation	Systolic BP < 90 mmHg or vasopressors required to achieve a BP ≥90 mmHg despite adequate filling status	Systolic BP < 90 mmHg or systolic BP drop ≥40 mmHg, lasting longer than 15 min and not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia, or sepsis
	And	
	End-organ hypoperfusion (altered mental status; cold, clammy skin; oliguria/anuria; increased serum lactate)	

BP = blood pressure.

© ESC 2019



TEP a rischio alto con controindicazioni a trombolisi

Recommendations	Class[b]	Level[c]
It is recommended that anticoagulation with UFH, including a weight-adjusted bolus injection, be initiated without delay in patients with high-risk PE.	I	C
Systemic thrombolytic therapy is recommended for high-risk PE. [282]	I	B
Surgical pulmonary embolectomy is recommended for patients with high-risk PE, in whom thrombolysis is contraindicated or has failed.[d] [281]	I	C
Percutaneous catheter-directed treatment should be considered for patients with high-risk PE, in whom thrombolysis is contraindicated or has failed.[d]	IIa	C
Norepinephrine and/or dobutamine should be considered in patients with high-risk PE.	IIa	C
ECMO may be considered, in combination with surgical embolectomy or catheter-directed treatment, in patients with PE and refractory circulatory collapse or cardiac arrest.[d] [252]	IIb	C

© ESC 2019

Contraindications to fibrinolysis

Absolute

History of haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin

Ischaemic stroke in previous 6 months

Central nervous system neoplasm

Major trauma, surgery, or head injury in previous 3 weeks

Bleeding diathesis

Active bleeding

Relative

Transient ischaemic attack in previous 6 months

Oral anticoagulation

Pregnancy or first post-partum week

Non-compressible puncture sites

Traumatic resuscitation

Refractory hypertension (systolic BP >180 mmHg)

Advanced liver disease

Infective endocarditis

Active peptic ulcer

© ESC 2019

TEP a rischio intermedio-alto: qual è il trattamento migliore?

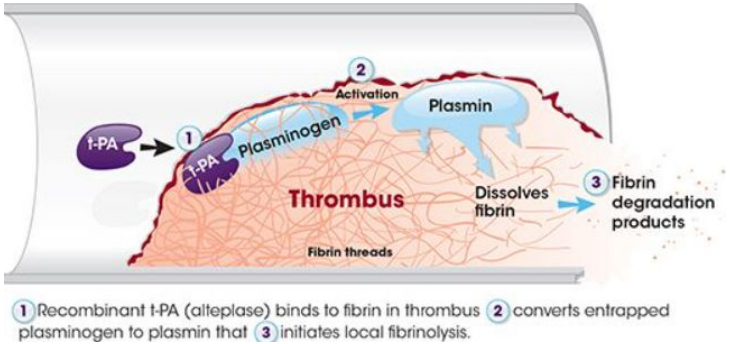
Lo studio PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis trial) ha dimostrato che la trombolisi sistemica in questi pazienti è gravata da un aumentato rischio di complicanze emorragiche severe; per tale motivo le LG ESC raccomandano l'utilizzo della trombolisi SISTEMICA o, in alternativa, un trattamento LOCOREGIONALE, guidato da catetere, solo in caso di deterioramento emodinamico.

Reperfusion treatment		
Rescue thrombolytic therapy is recommended for patients with haemodynamic deterioration on anticoagulation treatment.[282]	I	B
As an alternative to rescue thrombolytic therapy, surgical embolectomy[e] or percutaneous catheter-directed treatment[e] should be considered for patients with haemodynamic deterioration on anticoagulation treatment.	IIa	C
Routine use of primary systemic thrombolysis is not recommended in patients with intermediate- or low-risk PE.[c,f 179]	III	B

© ESC 2019

Ma di fronte a pazienti con evidente compromissione del Vdx, a rischio evolutivo, non possiamo fare qualcosa in più della sola terapia anticoagulante? La mortalità a30 giorni in questo sottogruppo si avvicina al 15%.

Ultrasound assisted catheter-directed thrombolysis



1 Recombinant t-PA (alteplase) binds to fibrin in thrombus 2 converts entrapped plasminogen to plasmin that 3 initiates local fibrinolysis.

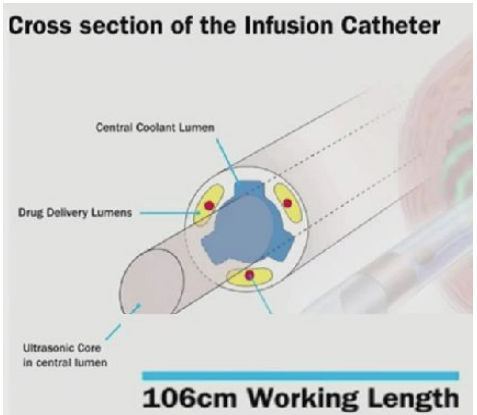
- Si tratta di un sistema di cateteri per la somministrazione di terapia trombolitica endoarteriosa, associata a onde ultrasonore a elevata frequenza (2-3 MHz) e bassa energia a livello del trombo.
- Gli ultrasuoni causano una disaggregazione del reticolo di fibrina promuovendo la penetrazione e l'azione della plasmina, attivata dal trombolitico.
- Il sistema *EkoSonic Endovascular System (EKOS Corporation; Bothell, Washington, United States)* consiste di uno o due cateteri trilume (un cavo interno per l'erogazione delle onde ultrasonore; una via per la somministrazione del trombolitico; una via per l'infusione della soluzione di raffreddamento) e di una unità di controllo.

EKOS system

-High frequency (2 to 3 mHz)
-Low power Ultrasound wave

3 lumen device

-inner ultrasound cable
-drug infusion
-coolant



Pazienti target

- Pazienti con TEP a rischio alto e controindicazioni a trombolisi sistemica
- Pazienti con TEP a rischio intermedio-alto e localizzazione centrale dei trombi

Studio ULTIMA 2014

Si è confrontato il trattamento con eparina versus il trattamento percutaneo con ultrasuoni e trombolisi in situ in 59 pazienti con EP a rischio intermedio alto. La procedura percutanea era associata ad un miglioramento dei parametri ecocardiografici (maggiore riduzione del rapporto fra il diametro del ventricolo destro e di quello sinistro a 24 ore) senza incremento delle complicanze emorragiche.

Circulation
Volume 129, Issue 4, 28 January 2014; Pages 479-486
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544

INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism

Editorial see p 420

Nils Kucher, MD, Peter Boekstegers, MD, Oliver J. Müller, MD, Christian Kupatt, MD, Jan Beyer-Westendorf, MD, Thomas Heitzer, MD, Ulrich Tebbe, MD, Jan Horstkotte, MD, Ralf Müller, MD, Erwin Blessing, MD, Martin Greif, MD, Philipp Lange, MD, Ralf-Thorsten Hoffmann, MD, Sebastian Werth, MD, Achim Barmeyer, MD, Dirk Härtel, MD, Henriette Grünwald, MD, Klaus Empen, MD, and Iris Baumgartner, MD

Background— In patients with acute pulmonary embolism, systemic thrombolysis improves right ventricular (RV) dilatation, is associated with major bleeding, and is withheld in many patients at risk. This multicenter randomized, controlled trial investigated whether ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis (USAT) is superior to anticoagulation alone in the reversal of RV dilatation in intermediate-risk patients.

Methods and Results— Fifty-nine patients (63±14 years) with acute main or lower lobe pulmonary embolism and echocardiographic RV to left ventricular dimension (RV/LV) ratio ≥1.0 were randomized to receive unfractionated heparin and an USAT regimen of 10 to 20 mg recombinant tissue plasminogen activator over 15 hours (n=30; USAT group) or unfractionated heparin alone (n=29; heparin group). Primary outcome was the difference in the RV/LV ratio from baseline to 24 hours. Safety outcomes included death, major and minor bleeding, and recurrent venous thromboembolism at 90 days. In the USAT group, the mean RV/LV ratio was reduced from 1.28±0.19 at baseline to 0.99±0.17 at 24 hours (P<0.001); in the heparin group, mean RV/LV ratios were 1.20±0.14 and 1.17±0.20, respectively (P=0.31). The mean decrease in RV/LV ratio from baseline to 24 hours was 0.30±0.20 versus 0.03±0.16 (P<0.001), respectively. At 90 days, there was 1 death (in the heparin group), no major bleeding, 4 minor bleeding episodes (3 in the USAT group and 1 in the heparin group; P=0.61), and no recurrent venous thromboembolism.

Conclusions— In patients with pulmonary embolism at intermediate risk, a standardized USAT regimen was superior to anticoagulation with heparin alone in reversing RV dilatation at 24 hours, without an increase in bleeding complications.

A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism

The SEATTLE II Study

Studio del 2015 su 150 pazienti trattati, ha dimostrato riduzione della dilatazione del ventricolo destro, diminuzione della pressione polmonare, e riduzione delle dimensioni del coagulo, con minimizzazione del sanguinamento intracranico in TEP massive e submassive.

A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism

The OPTALYSE PE Trial

Victor F. Tapson, MD,[a] Keith Sterling, MD,[b] Noah Jones, MD, MPH,[c] Mahir Elder, MD,[d] Uttam Tripathy, MD,[e] Jayson Brower, MD,[f] Robert L. Maholic, DO,[g] Charles B. Ross, MD,[h] Kannan Natarajan, MD,[i] Pete Fong, MD,[j] Lee Greenspon, MD,[k] Houman Tamaddon, MD,[l] Amir R. Piracha, MD,[m] Tod Engelhardt, MD,[n] John Katopodis, MD,[o] Vasco Marques, MD,[p] Andrew S.P. Sharp, MD,[q] Gregory Piazza, MD, MS,[r] Samuel Z. Goldhaber, MD[r]

Studio del 2018, ha dimostrato l'efficacia della procedura anche per una durata inferiore alle 10-12 ore standard.

Comparative Outcomes of Ultrasound-Assisted Thrombolysis and Standard Catheter-Directed Thrombolysis in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism

Nathan L. Liang, MD[1], Efthymios D. Avgerinos, MD[1], Luke K. Marone, MD[1], Michael J. Singh, MD[1], Michel S. Makaroun, MD[1], Rabih A. Chaer, MD, MSc[1]

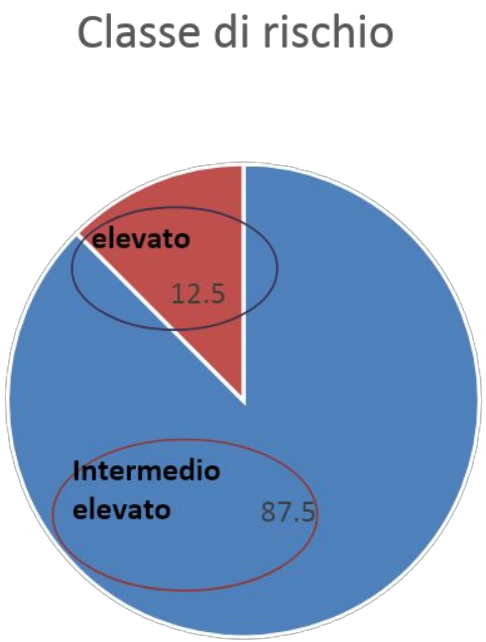
[1]Division of Vascular Surgery, Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA

Conclusion: This study suggests no statistical differences in clinical and hemodynamic outcomes or procedural complication rates between USAT and standard CDT for the treatment of acute PE. Prospective studies are needed to further evaluate comparative and cost-effectiveness of different interventions for acute massive and submassive PE.

Vantaggi e svantaggi della trombolisi guidata da catetere e associata a ultrasuoni

- Rispetto alla trombolisi sistemica, permette di utilizzare dosi di trombolitico nettamente inferiori, con conseguente minor rischio di complicanze emorragiche: la procedura standard da noi adottata prevede la somministrazione di 1 mg/h di alteplase per 10-12 ore in ciascun catetere (quindi 20-24 mg di alteplase complessivi, contro i 100 mg in 2 ore ovvero 0.6 mg/kg in 15 minuti utilizzati nella trombolisi sistemica), associata a infusione continua di eparina sodica 500-1000 U/h per indurre un allungamento dell'aPTT pari a 50-70 sec.
- Procedura minimamente invasiva, sicura ed efficace (vedi studi ULTIMA e Seattle II).
- D'altra parte è una procedura attuabile solo in pochi centri dotati di radiologia interventistica H24, con costi elevati e con la necessità di ricovero in ambiente intensivo o semiintensivo.
- Nei pazienti a rischio elevato, con instabilità emodinamica ma con controindicazioni alla trombolisi sistemica, è una procedura che comunque richiede un certo tempo che potrebbe essere troppo lungo per il paziente.
- Infine, altri studi non hanno evidenziato vantaggi dall'utilizzo degli ultrasuoni rispetto alla sola terapia trombolitica locale (vedi studio di Liang del 2016), e mancano ancora studi sulla efficacia nel medio e lungo termine.

ASO Santa Croce e Carle, Cuneo
la nostra esperienza



Popolazione totale	32 pazienti
Età mediana (anni)	75 [66; 82]
Troponina I mediana	266 pg/ml [86; 581] (v.n. < 37)
NT-proBNP mediano	2978 pg/ml [1026; 6738] (v.n. <125)
PESI mediano	112 [105; 136]
Charlson comorbidity index mediano	3 [3; 5]
Instabilità emodinamica	4 pazienti (12.5%)
TAPSE mediano	14 mm [12; 16]
VD/VS ≥ 1	32 pazienti

Dei 4 pazienti instabili alla presentazione (rischio elevato), 2 presentavano controindicazioni alla trombolisi sistemica; 1 è stato sottoposto a trombolisi sistemica e poi a Ekos come terapia rescue; 1 inizialmente instabile si è rapidamente stabilizzato con terapia di supporto e si è quindi deciso di non effettuare TL sistemica.

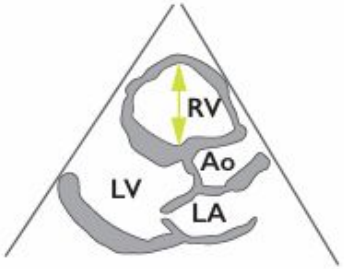
Risultati e complicanze

- Dopo EKOS miglioramento statisticamente significativo del rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro in 30/32 pazienti e del TAPSE mediano (21[17;24]mm) rispetto ai dati pre-procedurali ($p<0.001$).
- Si sono verificate 9 emorragie minori senza destabilizzazione emodinamica dei pazienti: 7 sanguinamenti dal sito di accesso; 1 caso di ematuria e 1 caso di rettorragia. I casi di emorragia maggiore sono stati 3 (9.4%) : 1 caso di emorragia subaracnoidea, 1 caso di emottisi massiva e 1 caso di shock emorragico da sanguinamento di pseudoaneurisma femorale, in paziente già sottoposta a PTCA per STEMI. La mortalità a 30 giorni è stata del 12.5%.

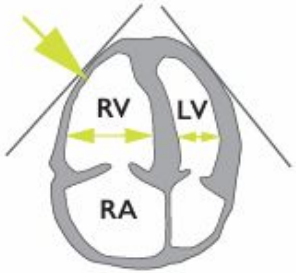
Conclusioni

La terapia con EKOS appare efficace e sicura, se usata su pazienti ben selezionati; è in grado di migliorare i parametri ecocardiografici correlati alla disfunzione ventricolare destra con un tasso di complicanze maggiori inferiore a quello descritto in letteratura per la trombolisi sistemica (15-20%); tuttavia, la somministrazione di alteplase, per quanto locale, deve imporre cautela soprattutto nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento; sono infatti necessari studi di confronto con altre tecniche interventistiche catetere-guidate e con la sola terapia anticoagulante, oltre che analisi sugli outcome a lungo termine.

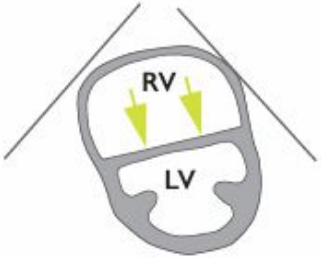
GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



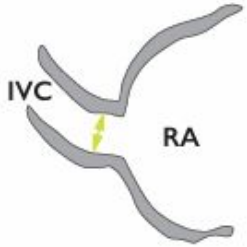
A. Enlarged right ventricle, parasternal long axis view



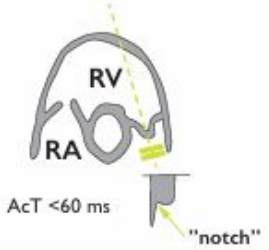
B. Dilated RV with basal RV/LV ratio >1.0, and McConnell sign (arrow), four chamber view

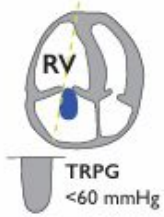


C. Flattened intraventricle septum (arrows) parasternal short axis view

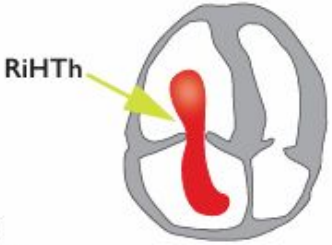


D. Distended inferior vena cava with diminished inspiratory collapsibility, subcostal view

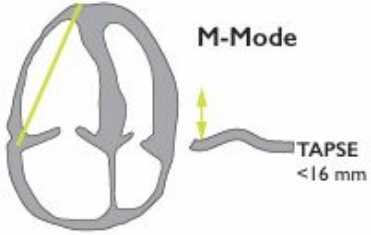




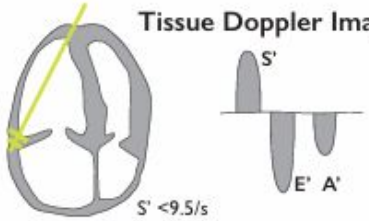
E. 60/60 sign: coexistence of acceleration time of pulmonary ejection <60 ms and midsystolic "notch" with mildy elevated (<60 mmHg) peak systolic gradient at the tricuspic valve



F. Right heart mobile thrombus detected in right heart cavities (arrow)



G. Decreased tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) measured with M-Mode (<16 mm)



H. Decreased peak systolic (S') velocity of tricuspid annulus (<9.5 cm/s)

©ESC 2019

Table 1. Original and Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

Variable	Score	
	Original PESI[a]	Simplified PESI[b]
Age >80 y	Age in years	1
Male sex	+10	
History of cancer	+30	1
History of heart failure	+10	1[c]
History of chronic lung disease	+10	
Pulse ≥110 beats/min	+20	1
Systolic blood pressure <100 mm Hg	+30	1
Respiratory rate ≥30 breaths/min	+20	
Temperature <36°C	+20	
Altered mental status	+60	
Arterial oxyhemoglobin saturation level <90%	+20	1

Hestia Citeria

1. Hemodynamically unstable?*
2. Thrombolysis or embolectomy necessary?
3. Active bleeding or high risk of bleeding?†
4. Oxygen supply to maintain oxygen saturation > 90% > 24 h?
5. Pulmonary embolism diagnosed during anticoagulant treatment?
6. Intravenous pain medication > 24 h?
7. Medical or social reason for treatment in the hospital > 24 h?
8. Creatinine clearance of less than 30 mL/min?‡
9. Severe liver impairment?§
10. Pregnant?
11. Documented history of heparin-induced thrombocytopenia?

If one of the questions is answered with **YES**,
The patient can NOT be treated at home

AO Santa Croce e Carle, Cuneo: la nostra esperienza

- Studio retrospettivo, monocentrico.
- 32 pazienti con TEP dei rami prossimali a rischio alto e intermedio-alto, diagnosticati in DEA da gennaio 2022 a gennaio 2024, sono stati ricoverati in Medicina d'Urgenza e sottoposti a trombolisi guidata da catetere mediante dispositivo EKOS (Ekosonic Endovascular System). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione ecocardiografica della funzione ventricolare destra prima dell'EKOS e 24 ore dopo. Sono stati calcolati il tasso di complicanze (sanguinamenti maggiori e minori) e la mortalità a 30 giorni.
- Caratteristiche della popolazione: l'età mediana era di 75 [66;82] anni, con Charlson comorbidity index mediano di 3 [3;5]. Il 12.5% dei pazienti era emodinamicamente instabile all'arrivo in DEA; i sintomi di presentazione più frequenti erano: dispnea (84.3%), sincope (31.2%), segni di trombosi venosa profonda agli arti inferiori (21.9%) e dolore toracico (18.7%). I valori di Troponina I ad alta sensibilità erano 266 [86;581] pg/ml e quelli di NT-pro-BNP erano 2978 [1026;6738] pg/ml; il PESI mediano era 112 [105;136]. Il rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro era ≥ 1 nella totalità dei casi, il TAPSE mediano era 14 [12;16] mm.

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only)
	Congestive heart failure
	Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥6 cm)
	Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA
	Dementia
	Chronic pulmonary disease
	Connective tissue disease
	Peptic ulcer disease
	Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis)
	Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia
	Moderate or severe renal disease
	Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes)
	Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis)
	Leukemia (acute or chronic)
	Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor
	AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score.

Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.