



A pilot randomised trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism

Josef Kroupa^{1*}, MD, PhD; Michal Buk², MD; Jiri Weichet², MD, PhD; Hana Malikova², MD, PhD; Lucie Bartova¹, MSc; Hana Linkova¹, MD, PhD; Oana Ionita¹, MD; Martin Kozel¹, MD, PhD; Zuzana Motovska¹, MD, PhD; Viktor Kocka¹, MD, PhD

1. Department of Cardiology, Third Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic; 2. Department of Radiology, Third Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic

INTRODUCCIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- La embolia pulmonar (EP) aguda es una condición común y potencialmente mortal (60/100,000 habitantes anualmente) que se asocia con una alta mortalidad en ciertos subgrupos.
- Los pacientes de riesgo intermedio-alto constituyen un subgrupo de pacientes en los que la tasa de mortalidad temprana es del 6-7,7%.
- Los esfuerzos anteriores para disminuir la mortalidad en este subgrupo a través de la administración sistémica de agentes trombolíticos han fracasado; dichos tratamientos se asociaron con una mayor tasa de hemorragia extra e intracraneal.
- Por lo tanto, no se recomienda la trombólisis sistémica para estos pacientes, y la anticoagulación sigue siendo el pilar del tratamiento de la EP aguda sin ningún progreso en las últimas décadas.

INTRODUCCIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- La trombólisis dirigida por catéter (TDC) en el tratamiento del TEP agudo busca reducir rápidamente la carga trombótica que obstruye las arterias pulmonares, al mismo tiempo que mejora la función del VD.
- Recientemente se introdujo la trombólisis local asistida por ultrasonido que si bien ha dado resultados prometedores, es costoso y, por lo tanto, se usa con poca frecuencia. La TDC simple (es decir, sin ultrasonido) es potencialmente una alternativa de bajo costo con una eficacia similar.

INTRODUCCIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- Objetivo: introducir un método simple y seguro de TDC en el tratamiento de pacientes con EP aguda de riesgo intermedio-alto y compararlo con una terapia anticoagulante estándar.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

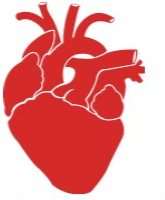
1. Age >18 years
2. Computed tomography angiography (CTA)-verified proximal* PE AND symptom onset <14 days prior.
3. Intermediate-high risk PE with a SPESI score ≥ 1 AND RV dysfunction** AND an elevated biomarker *** (hs-troponin I or NT-proBNP) level.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Active clinically significant bleeding.
2. Any haemorrhagic stroke OR a recent (<6 months) ischaemic stroke/transient ischaemic attack.
3. Recent (<3 months) cranial trauma OR another active intracranial/intraspinal process.
4. Major surgery within 7 days prior.
5. RV/LV ratio <0.7 on transthoracic echocardiography or CTA.
6. Active malignancy OR other severe illness with expected survival <2 years.
7. Haemoglobin level <80 g/l; international normalised ratio >2.0, platelet count $\leq 100 \times 10^9$; creatinine level >200 $\mu\text{mol/l}$.
8. Pregnant or breastfeeding, fertility without previous exclusion of gravidity.
9. Allergic to thrombolytics or heparin or low-molecular-weight heparin (LMWH), contrast allergy, a history of heparin-induced thrombocytopenia.
10. Participation in another clinical trial.



MÉTODOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- Después de la TDC en cinco pacientes (evaluación de factibilidad), todos los pacientes subsiguientes fueron aleatorizados para TDC y atención estándar (sólo anticoagulación) en una proporción de 1:1.
- Antes de la aleatorización, todos los pacientes recibieron HNF por vía intravenosa (hasta un objetivo de KPTT de 70 a 90 segundos) o HBPM por vía subcutánea. Entre los pacientes con TDC que recibieron HBPM, el procedimiento se pospuso 8 horas después de la última dosis de HBPM.
- Los pacientes del grupo de atención estándar continuaron la anticoagulación terapéutica con heparina no fraccionada o HBPM.

MÉTODOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- En el grupo que recibió TDC, se utilizó angiografía por tomografía computarizada y fluoroscopia en tiempo real para guiar la colocación del catéter; no se empleó contraste.
- Después de la colocación del catéter, se inició infusión continua de Alteplase y se continuó durante 10 h (dosis total de 20 mg). La heparina no fraccionada (HNF) intravenosa se continuó hasta un tiempo de tromboplastina parcial activado objetivo (KPTT) de 50-60 segundos.
- Una vez completada la trombólisis local, se retiraron los catéteres y se continuó la anticoagulación con HNF hasta un KPTT objetivo de 70-90 segundos.

PUNTO FINAL PRIMARIO



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Eficacia de la TDC

Mejoría de la función del VD

- Reducción de la relación VD/VI en un 25% e/ el ingreso y las 48 hs.
- Reducción de la PSAP en un 30%.

Seguridad de la TDC

Ausencia de hemorragia intracraneal o sangrado que ponga en peligro la vida.

PUNTOS FINALES SECUNDARIO



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Éxito técnico de la
TDC

Complicaciones
hemorrágicas

Inestabilidad
hemodinámica
durante la
hospitalización

Duración de la
hospitalización

Mortalidad
hospitalaria

CARACTERÍSTICAS BASALES

	CDT group (n=12)	Standard care group (n=11)	p-value
Characteristic			
Age (years)	60.6 (±14.3)	63.5 (±15.1)	0.87
Men (%)	8 (66.7%)	5 (45.5%)	0.33
Body mass index (kg/m ²)	31.3 (±5.9)	30.9 (±3.9)	0.35
Comorbidities			
Arterial hypertension	9 (75%)	6 (54.5%)	0.10
Diabetes mellitus	0 (0%)	3 (27.3%)	<0.001
Coronary artery disease	0 (0%)	1 (9.1%)	0.03
Thromboembolism history	1 (8.3%)	3 (27.3%)	0.02
Malignancy	2 (16.7%)	3 (27.3%)	0.25
Immobilisation	2 (16.7%)	1 (9.1%)	0.30
Previous antithrombotic therapy	2 (16.7%)	2 (18.2%)	0.86
Smoking	3 (25%)	3 (27.3%)	0.82
Clinical characteristics			
Systolic BP on admission (mmHg)	141.6 (±22.4)	140.2 (±22.1)	0.87
PESI score	89.8 (±32.4)	102.6 (±19.9)	0.16

BP: blood pressure; CDT: catheter-directed thrombolysis; PESI: pulmonary embolism severity index

RESULTADOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

	CDT group (n=12)	Standard care group (n=11)	p-value
CT angiography			
RV diameter (baseline), mm	45.4 (\pm 6.2)	46.8 (\pm 5.5)	0.71
RV diameter (at 48 hrs), mm	38.0 (\pm 8.2)	42.3 (\pm 5.9)	0.66
LV diameter (baseline), mm	36.2 (\pm 10.2)	28.4 (\pm 7.9)	0.50
LV diameter (at 48 hrs), mm	43.4 (\pm 6.5)	32.0 (\pm 8.0)	0.62
RV/LV ratio (baseline)	1.35 (\pm 0.45)	1.75 (\pm 0.44)	0.97
RV/LV ratio (at 48 hrs)	0.88 (\pm 0.16)	1.42 (\pm 0.44)	0.013
RV/LV ratio change (baseline vs 48 hrs after randomisation [%])	-29.1 (\pm 24.8)	-16.1 (\pm 24.4)	0.22
Qanadli score (baseline)	21.1 (\pm 10.7)	22.3 (\pm 8.0)	0.38
Qanadli score (at 48 hrs)	16.4 (\pm 8.9)	19.2 (\pm 6.8)	0.20
Qanadli score (mean difference from baseline to 48 hrs after randomisation [%])	-17.3 (\pm 19.8)	-11.6 (\pm 14.2)	0.45

RESULTADOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

	CDT group (n=12)	Standard care group (n=11)	p-value
Echocardiography			
RV diameter (baseline), mm	48.6 (\pm 6.2)	47.8 (\pm 4.7)	0.21
RV diameter (at 24 hrs), mm	44.5 (\pm 4.8)	46.9 (\pm 4.2)	0.32
LV diameter (baseline), mm	46.4 (\pm 7.0)	36.7 (\pm 4.9)	0.36
LV diameter (at 24 hrs), mm	48.3 (\pm 7.0)	40.6 (\pm 3.7)	0.18
RV/LV ratio (baseline)	1.1 (\pm 0.1)	1.3 (\pm 0.1)	0.83
RV/LV ratio (at 24 hrs)	0.9 (\pm 0.1)	1.2 (\pm 0.2)	0.76
sPAP (baseline), mmHg	51.7 (\pm 11.1)	52.1 (\pm 12.7)	0.89
sPAP (at 24 hrs), mmHg	33.3 (\pm 9.1)	52.7 (\pm 17.1)	0.18
TAPSE (baseline), mm	16.3 (\pm 1.9)	14.6 (\pm 3.5)	0.10
TAPSE (at 24 hrs), mm	22.0 (\pm 3.4)	18.3 (\pm 3.6)	0.84
S' TDI (baseline), cm/s	12.0 (\pm 2.1)	9.8 (\pm 2.3)	0.75
S' TDI (at 24 hrs), cm/s	13.3 (\pm 3.0)	12.2 (\pm 3.8)	0.91

RESULTADOS

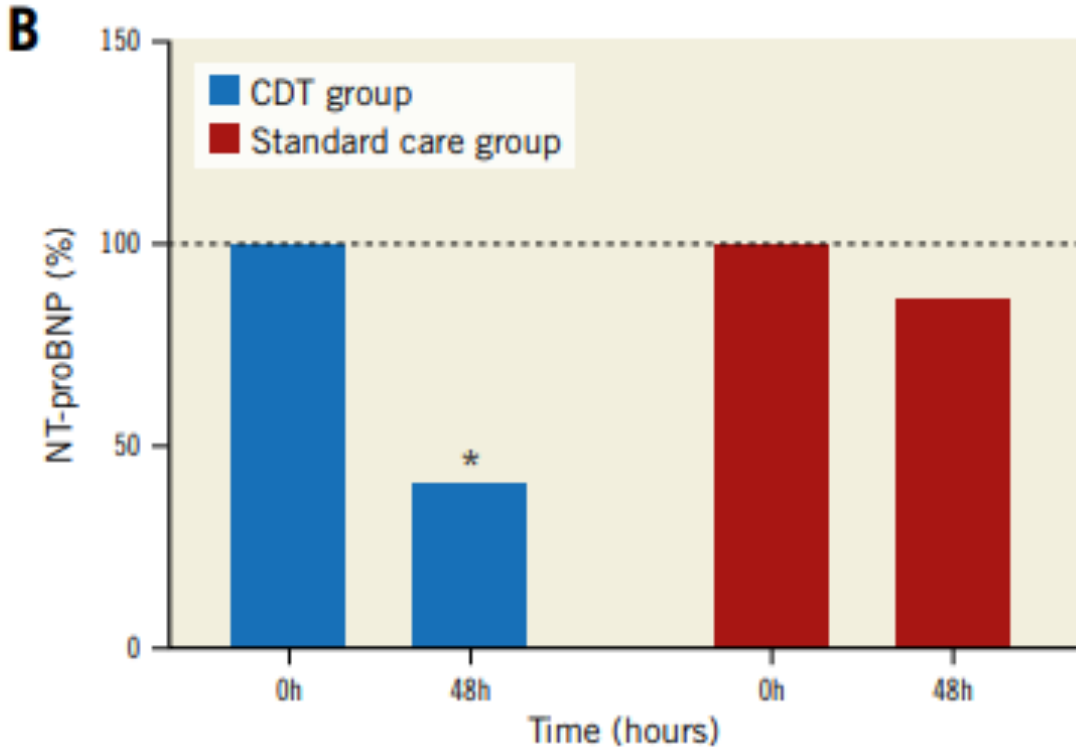
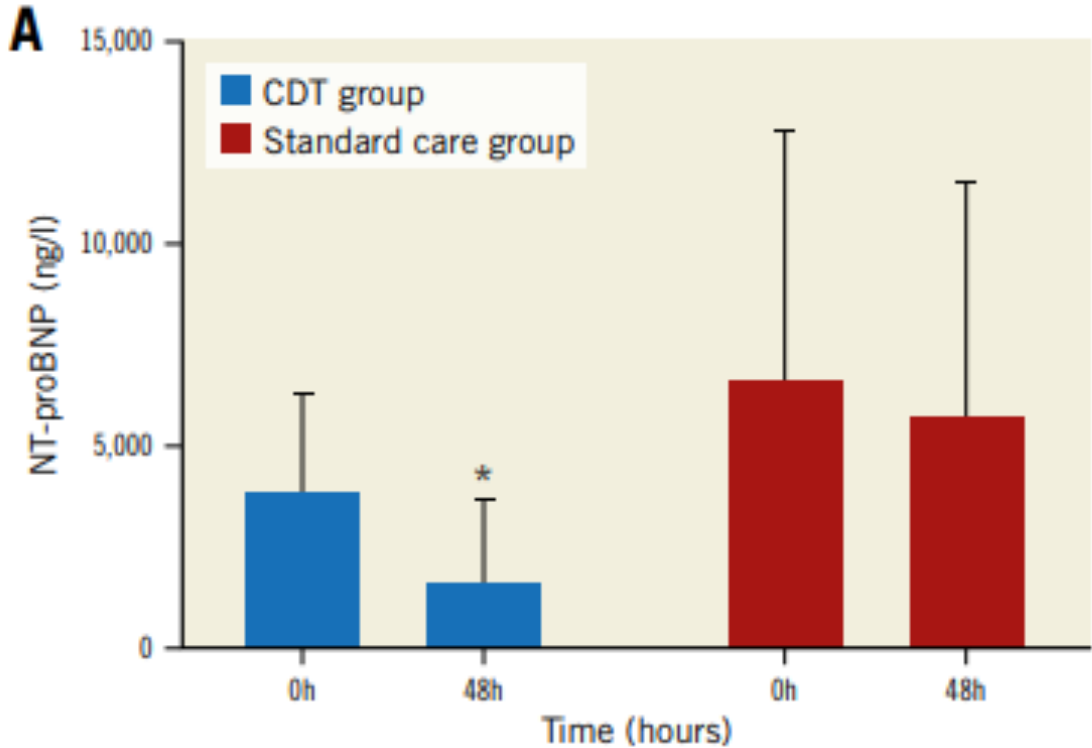


Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

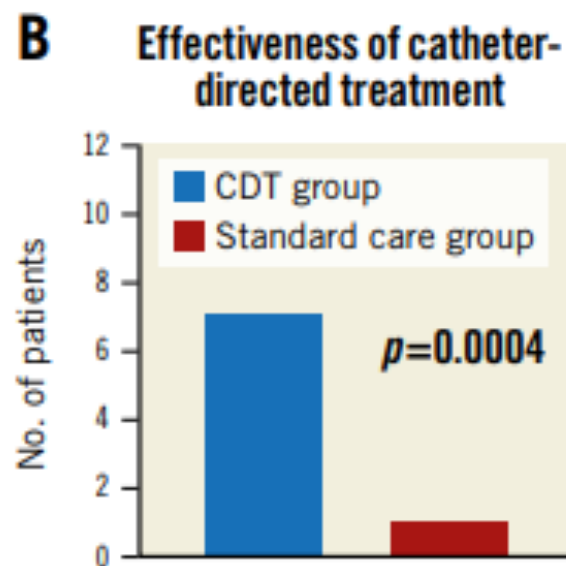
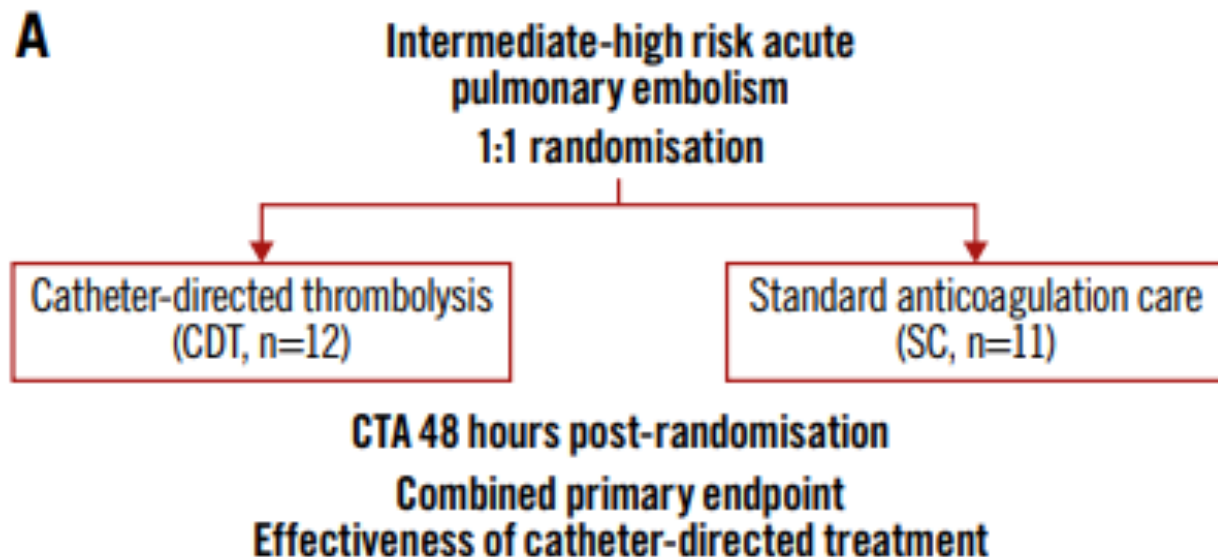
	CDT group (n=12)	Standard care group (n=11)	p-value
Laboratory tests	(ng/l)	(ng/l)	
Troponin hsTnl (baseline)	244.5 (\pm 241)	365.2 (\pm 329.6)	0.24
Troponin hsTnl (at 48 hrs)	115.2 (\pm 160.9)	93.4 (\pm 75.6)	0.28
Troponin (mean difference from baseline to 48 hrs after randomisation)	-129.2 (\pm 249.6)	-271.7 (\pm 270.6)	0.54
NT-proBNP (baseline)	3,848.1 (\pm 2524.6)	6,594.6 (\pm 6,198.1)	0.01
NT-proBNP (at 48 hrs)	1,586.6 (\pm 2098.6)	5,731.2 (\pm 5,874.1)	0.003
NT-proBNP (mean difference from baseline to 48 hrs after randomisation)	-2,261.5 (\pm 1242.6)	-863.5 (\pm 2790.8)	0.02
aPTT (baseline), secs	80.8 (\pm 56.2)	97.2 (\pm 58.9)	0.50
aPTT (at 48 hrs), secs	61.2 (\pm 28.9)	87.6 (\pm 44.7)	0.13

aPTT: activated partial thromboplastin time; LV: left ventricular; PE: pulmonary embolism; RV: right ventricular; S' TDI: tissue Doppler imaging-derived tricuspid lateral annular systolic velocity; sPAP: systolic pulmonary artery pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

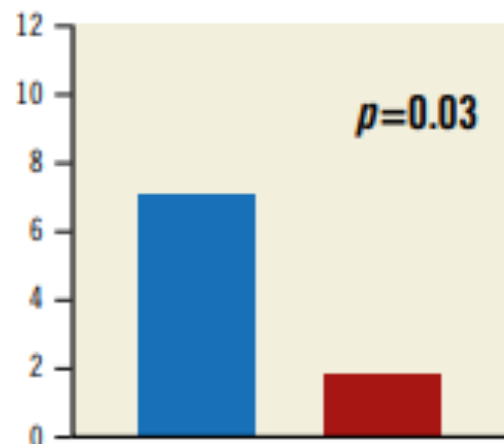
RESULTADOS



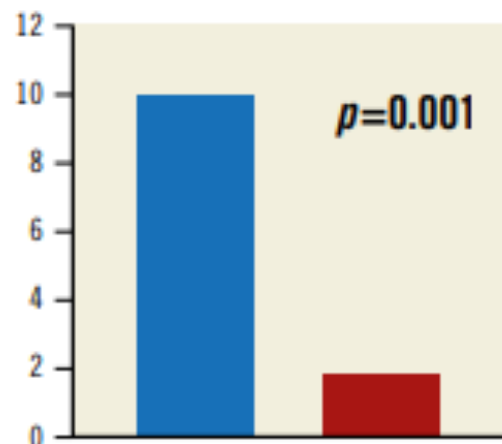
CENTRAL ILLUSTRATION Combined primary endpoint effectiveness of catheter-directed thrombolysis.



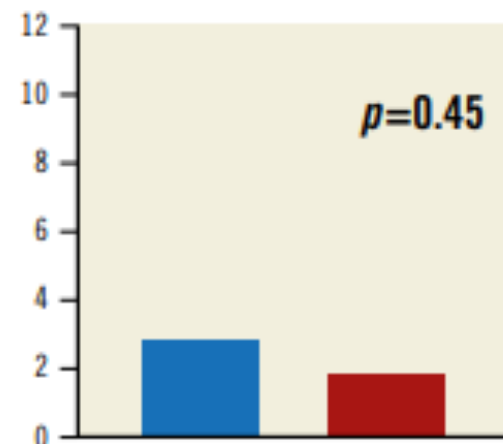
C Right ventricle/left ventricle ratio reduction $\geq 25\%$ (on CTA)



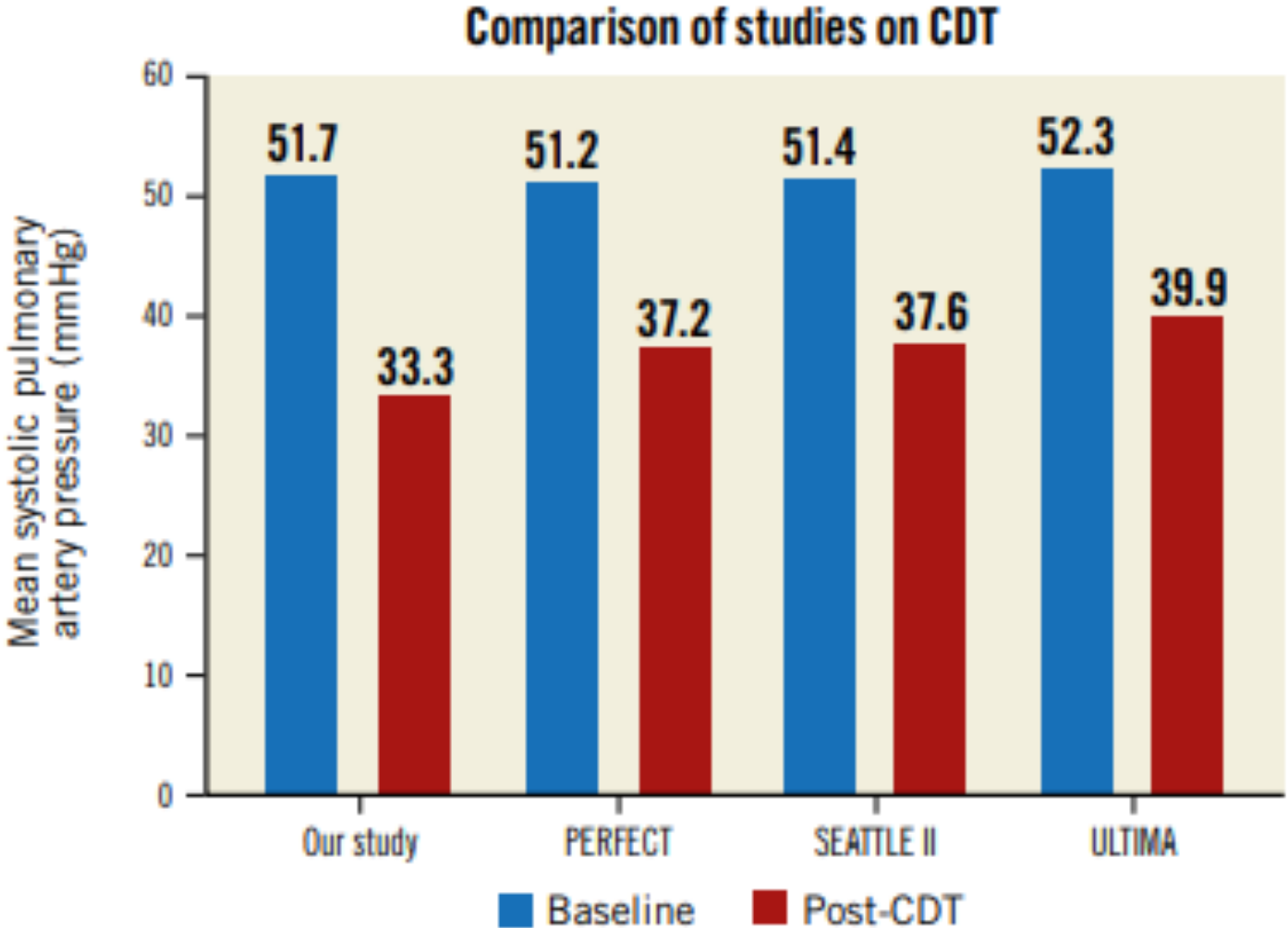
D Systolic pulmonary artery pressure reduction $\geq 30\%$ or normotension (at 24h)



E Thrombus burden – Qanadli score reduction $\geq 30\%$ (on CTA)



RESULTADOS



DISCUSIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- En este ensayo, ambos criterios de valoración primarios se lograron. El criterio de valoración "efectividad de la trombólisis dirigida por catéter" fue más común en el grupo de CDT que en el grupo de atención estándar, y no hubo problemas de seguridad, sin ocurrencia de hemorragia intracraneal o que ponga en peligro la vida.
- En este estudio, los pacientes sometidos a TDC exhibieron una mayor reducción de la relación VD/VI y una mayor disminución de la PSAP que los pacientes del grupo de atención estándar.

DISCUSIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- El estudio si bien no fue impulsado ni diseñado para analizar rentabilidad, se puede estimar un costo de un catéter trombolítico estándar en 120 USD, siendo este significativamente más bajo que el costo de un catéter trombolítico asistido por ultrasonido.
- Además los tiempos de unidad de cuidados intensivos y hospitalización fueron más cortos en el grupo CDT. Sin embargo se requiere un análisis formal de rentabilidad.

LIMITACIONES



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- Tamaño de la muestra insuficiente para sacar conclusiones definitivas incluidos los resultados a largo plazo como calidad de vida y mortalidad.
- Las diferencias menores en las características iniciales probablemente se deban al azar y es poco probable que influyan en los puntos finales.
- El retraso promedio de 25 hs en la realización de la TDC podría tener un impacto en el resultado del estudio.
- No se realizó mediciones invasivas de la presión en la arteria pulmonar luego de la trombólisis local.
- No se realizaron comparaciones formales entre observadores de las mediciones de TC o ecocardiografía; las dificultades se resolvieron mediante discusión entre los observadores

CONCLUSIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- La TDC para pacientes con EP aguda de riesgo intermedio-alto parece simple y segura ya que mejora los predictores conocidos de mal pronóstico del paciente. Sin embargo, se requiere una investigación adicional que presente puntos finales clínicos cuidadosamente elegidos.

PICOTS

- P: 23 pacientes (12 en el grupo CDT y 11 en el grupo de atención estándar) que presentaba EP proximal verificada por angiotomografía computarizada y aparición de síntomas en los 14 días previos a la consulta con un riesgo intermedio- alto según la puntuación de PESI, con disfunción del VD y biomarcadores elevados.
- I: Ensayo clínico randomizado.
- C: Se aleatorizaron en una proporción de 1:1 a trombólisis dirigida por catéter (CDT) o anticoagulación estándar
- O: El punto final primario de la eficacia se logró con más frecuencia en el grupo CDT que en el grupo de atención estándar (7 de 12 pacientes frente a 1 de 11 pacientes, $p = 0,0004$). Se logró una reducción de la relación VD/ventrículo izquierdo ≥ 25 % (evidente en la angiografía por tomografía computarizada) en 7 de 12 pacientes en el grupo de CDT frente a 2 de 11 pacientes en el grupo de atención estándar ($p = 0,03$). Una disminución de la presión arterial pulmonar sistólica de ≥ 30 % o normotensión a las 24 horas después de la aleatorización estuvo presente en 10 de 12 pacientes en el grupo de CDT frente a 2 de 11 pacientes en el grupo de atención estándar ($p = 0,001$). No hubo hemorragia intracraneal ni potencialmente mortal.
- T: Noviembre de 2019 a abril de 2021.
- S: Unicéntrico (centro cardiológico de 3° nivel de atención de República Checa)



A pilot randomised trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism

Josef Kroupa^{1*}, MD, PhD; Michal Buk², MD; Jiri Weichet², MD, PhD; Hana Malikova², MD, PhD; Lucie Bartova¹, MSc; Hana Linkova¹, MD, PhD; Oana Ionita¹, MD; Martin Kozel¹, MD, PhD; Zuzana Motovska¹, MD, PhD; Viktor Kocka¹, MD, PhD

1. Department of Cardiology, Third Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic; 2. Department of Radiology, Third Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic