

Ultrasound-Facilitated Catheter-Directed Thrombolysis Vs Anticoagulation Alone For Acute Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: Primary Results of the HI-PEITHO Randomized Clinical Trial

Dr. Ali Nizami ELMAS

Dr. Ali Nizami ELMAS

Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed Fibrinolysis for Acute Pulmonary Embolism (HI-PEITHO)

Çalışmanın Amacı

Akut pulmoner emboli, geniş bir klinik ciddiyet aralığına sahiptir ve bu nedenle tedavi yaklaşımı risk düzeyine göre belirlenmelidir (1). Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda sistemik trombolitik, kateter temelli girişimler veya cerrahi embolektomi standart olarak önerilmektedir (2,3). Buna karşılık, hemodinamik olarak stabil ancak sağ ventrikül disfonksiyonu ve kötüleşme riski taşıyan orta riskli hastalarda en uygun tedavi yaklaşımı net değildir.

İntravenöz trombolitik tedavi bu grupta hemodinamik bozulmayı azaltabilse de majör kanama ve inme riskini artırmaktadır(4). Ultrason kılavuzluğunda kateter yoluyla uygulanan fibrinoliz, daha düşük doz trombolitik kullanımıyla sağ ventrikül fonksiyonunda iyileşme sağlayabilecek umut verici bir yöntemdir; ancak klinik sonuçlara etkisine dair güçlü randomize kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle HI-PEITHO çalışması, ultrason kılavuzluğunda kateter yoluyla uygulanan fibrinolizin antikoagülasyona eklenmesinin, yalnızca antikoagülasyona kıyasla hasta sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Metodoloji

Bu çalışma, çok uluslu, adaptif tasarımı, açık etiketli ve birincil bileşen sonlanım noktası için kör değerlendirme içeren randomize kontrollü bir araştırma olarak yürütülmüştür. Çalışmaya, BT pulmoner anjiyografi ile doğrulanmış, sağ ventrikül/sol ventrikül çap oranı ≥ 1.0 ve troponin yüksekliği bulunan, ayrıca kardiyorespiratuvar stres kriterlerinden en az ikisini karşılayan (hipotansiyon, taşikardi, takipne/hipoksemi) 18–80 yaş arası orta riskli akut pulmoner emboli hastaları dahil edilmiştir. Persistan hemodinamik instabilitesi olan hastalar dışlanmıştır.

Hastalar ultrason kılavuzluğunda kateter yoluyla uygulanan fibrinoliz (alteplaz) ile antikoagülasyon uygulanan ve yalnızca antikoagülasyon (standart tedavi) uygulanan olmak üzere 1:1 oranında iki gruba randomize edilmiştir. Randomizasyon, yaş (<75 ve ≥ 75 yıl) ile sağ ventrikül/sol ventrikül diyastol sonu çap oranı (<1.5 ve ≥ 1.5) değişkenlerine göre katmanlı olarak gerçekleştirilmiştir. Müdahale grubunda işlem, EkoSonic sistemi ile gerçekleştirilmiş ve tedavinin randomizasyondan kısa süre içinde başlatılması hedeflenmiştir. Klinik sonuçlar 7. ve 30. gün takip ziyaretlerinde değerlendirilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, randomizasyondan sonraki 7 gün içinde ortaya çıkan pulmoner emboliye bağlı ölüm, kardiyorespiratuvar kollaps/dekompansasyon ya da BT anjiyografi ile doğrulanmış, semptomatik, ölümcül olmayan pulmoner emboli nüksü olarak tanımlanmıştır.

Kardiyorespiratuvar kollaps veya dekompansasyon; kardiyak arrest veya kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi, yeni gelişen ve organ hipoperfüzyonu ile seyreden persistan hipotansiyon (şok), ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gereksinimi, entübasyon veya noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ya da randomizasyondan 24 saat ile 7 gün arasında, 15 dakika arayla yapılan iki ölçümde National Early Warning Score (NEWS) ≥ 9 olması veya bu düzeyde persiste etmesi şeklinde tanımlanmıştır.

İkincil sonlanım noktaları arasında; 72 saat, 7 gün ve 30 gün içinde Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği kriterlerine göre majör kanama ve 7 gün içinde GUSTO kriterlerine göre kanama; 7 ve 30 gün içinde iskemik inme veya intrakraniyal kanama; 48 ± 6 saat içinde sağ ventrikül/sol ventrikül çap oranındaki değişim; 7 ve 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölüm; 30 gün içinde pulmoner emboli nüksü ve ciddi advers olaylar; 7 ve 30 günlerde WHO fonksiyonel sınıfı ve post-venöz tromboembolizm fonksiyonel durum skoru; ayrıca 30. günde 6 dakika yürüme mesafesi yer almaktadır.

Temel Bulgular

2021–2025 tarihleri arasında ABD ve Avrupa'daki 59 merkezde toplam 4313 hasta taranmış, bunlardan 544'ü randomize edilerek planlanan tedavi analizine dahil edilmiştir (273 müdahale, 271 kontrol). Protokol ihlali bulunan 20 hasta per-protokol analizinden çıkarılmıştır. Yedi günlük takip oranları müdahale ve kontrol gruplarında sırasıyla %97.4 ve %98.2, 30 günlük takip oranları ise %92.7 ve %92.3 olarak gerçekleşmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 58.2 ± 13.5 yıl olup %42.6'sı kadındır. Semptom süresi ortalama 3.7 ± 3.4 gün, başlangıç NEWS skoru ise 6.0 ± 1.9 olarak saptanmıştır. Müdahale grubunda hastaların %73.3'ünde tedavi randomizasyondan sonraki 2 saat içinde başlatılmıştır. Ortalama alteplaz dozu tek taraflı kateter uygulamasında 8.85 mg, bilateral uygulamada 16.92 mg olup

infüzyon süresi ortalama 7.16 saattir. Her iki grupta en sık kullanılan antikoagülan ajan fraksiyone olmayan heparin olmuştur.

Birincil sonlanım olayı, müdahale grubunda %4.0, kontrol grubunda %10.3 oranında görülmüş olup müdahale lehine anlamlı azalma saptanmıştır (RR: 0.39; %95 GA: 0.20–0.77; p=0.005). Kardiyorespiratuvar dekompanseasyon/kollaps oranı da müdahale grubunda daha düşük bulunmuştur (%3.7'ye karşı %10.3; RR: 0.4). Pulmoner emboliye bağlı mortalite ve 7 gün içindeki nüks açısından gruplar arasında belirgin fark izlenmemiştir. Alt grup, per-protokol ve duyarlılık analizleri, birincil sonlanım açısından elde edilen sonuçların tutarlı olduğunu göstermiştir.

Randomizasyondan sonraki 30 gün içinde majör kanama insidansı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (%4.1'e karşı %3.0; RR: 1.4; %95 GA: 0.6–3.4; p=0.64) ve hiçbir grupta intrakraniyal kanama gözlenmemiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite, semptomatik pulmoner emboli nüksü ve ciddi advers olaylar açısından da gruplar arasında belirgin farklılık izlenmemiştir. 30 gün içinde toplam 9 ölüm meydana gelmiş olup bunların 4'ü pulmoner emboli ile ilişkili bulunmuştur. Müdahale grubunda, dahil edilme kriterlerine uymayan bir hastada randomizasyondan 9 gün sonra inguinal kanama nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir.

Sağ ventrikül disfonksiyonundaki değişim (RV/LV oranı) erken dönemde değerlendirilmiş olup, müdahale grubunda kurtarma tedavisine ihtiyaç kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (%2.9'a karşı %9.2). Hastanede kalış süresi müdahale grubunda daha kısa olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (5.77'ye karşı 6.48 gün). Yoğun bakım yatış oranı müdahale grubunda daha yüksek olmasına rağmen, yoğun bakımda kalış süresi daha kısa bulunmuştur. Fonksiyonel durum değerlendirmelerinde (WHO sınıfı ve post-VTE fonksiyonel skor) gruplar arasında belirgin fark izlenmemiştir. Otuzuncu günde 6 dakika yürüme mesafesi her iki grupta benzer olup müdahale grubunda hafif daha yüksek saptanmıştır (405 m'ye karşı 393 m).

Klinik Pratiğe Katkısı

Bu randomize kontrollü çalışmada, akut orta riskli pulmoner emboli hastalarında ultrason kılavuzluğunda kateter yoluyla uygulanan fibrinoliz ile birlikte antikoagülan tedavi, yalnızca antikoagülan tedaviye kıyasla birincil bileşik sonlanım (PE'ye bağlı ölüm, kardiyorespiratuvar dekompanseasyon/kollaps veya nüks) riskini anlamlı şekilde azaltmıştır (RR: 0.39). Bu fark esas olarak müdahale grubunda kardiyorespiratuvar dekompanseasyon/kollapsın daha düşük görülmesinden kaynaklanmıştır.

30 günlük izlemde majör kanama, intrakraniyal kanama ve diğer ciddi advers olaylar açısından gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır. Sistemik trombolitik tedavinin etkinliği bilinmekle birlikte, özellikle intrakraniyal kanama riski nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. Bu bağlamda, kateter aracılı ve ultrason destekli düşük doz alteplaz uygulaması, etkinliği korurken kanama riskini azaltmayı amaçlamaktadır.

Çalışmada hasta seçimi, mevcut kılavuzlara uygun orta riskli PE tanımı ve ek kardiyorespiratuvar stres kriterleri ile daha yüksek riskli alt grubun hedeflenmesini sağlamıştır. Müdahalenin büyük oranda erken dönemde uygulanması ve standartlaştırılmış tedavi protokolleri, sonuçların güvenilirliğini desteklemektedir. Bununla birlikte çalışmada randomizasyonun kör olmaması, düşük mortalite oranı nedeniyle alt grup analizleri ve kanama açısından güçlü çıkarımlar yapılamaması, yaşlı hasta oranının düşük olması ve merkezler arası farklılık olasılığı gibi bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Ayrıca kurtarma tedavisi gereksiniminin müdahale grubunda daha düşük olması, klinik kötüleşmenin önlenmesine katkı sağlamış olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma akut orta riskli pulmoner emboli hastalarında ultrason destekli kateter yönlendirmeli fibrinoliz ile antikoagülasyon kombinasyonunun, yalnızca antikoagülasyona kıyasla 7 gün içinde pulmoner emboliye bağlı ölüm, kardiyorespiratuvar dekompanseasyon/kollaps veya semptomatik nüks riskini azalttığını ve majör kanama komplikasyonları açısından iki grup arasında belirgin fark bulunmadığını göstermektedir. Bu bulgular, söz konusu yaklaşımın etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, sonuçların daha etnik açıdan çeşitli popülasyonlarda farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalı; ayrıca diğer kateter bazlı girişimler veya düşük doz sistemik fibrinoliz ile benzer sonuçların elde edilip edilemeyeceği henüz netlik kazanmamıştır. Bu alanda yürütülen ve devam eden çalışmaların, mevcut verilerle birlikte gelecekteki kılavuz önerilerine katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu çalışma, orta riskli pulmoner emboli hastalarında Ultrason kılavuzluğunda kateter yoluyla uygulanan fibrinolizin erken klinik kötüleşmeyi azaltabileceğini ve güvenlik açısından kabul edilebilir bir profil sunduğunu göstermektedir. Elde edilen veriler umut verici olmakla birlikte bu bulguların doğrulanması ve klinik uygulamadaki yerinin netleştirilmesi için daha geniş ölçekli ve uzun dönem sonuçları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1.Piazza G. Advanced Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov;76(18):2117–27. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.028

2.Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019 Nov 12;140(20). doi:10.1161/CIR.0000000000000707

3.Goldberg JB, Giri J, Kobayashi T, Ruel M, Mitnacht AJC, Rivera-Lebron B, et al. Surgical Management and Mechanical Circulatory Support in High-Risk Pulmonary Embolisms: Historical Context, Current Status, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023 Feb 28;147(9).

doi:10.1161/CIR.0000000000001117

4. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 10;370(15):1402–11. doi:10.1056/NEJMoa1302097