



Large-bore Mechanical Thrombectomy Versus Catheter-directed Thrombolysis in the Management of Intermediate-risk Pulmonary Embolism: Primary Results of the PEERLESS Randomized Controlled Trial



Autor do Comentário a Artigo Científico:

André Grazina

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Central

Autores do Artigo Original:

Wissam A. Jaber; Carin F. Gonsalves; Stefan Stortecky; Samuel Horr; Orestis Pappas; Ripal T. Gandhi; Keith Pereira; Jay Giri; Sameer J. Khandhar; Khawaja Afzal Ammar; David M. Lasorda; Brian Stegman; Lucas Busch; David J. Dexter II; Ezana M. Azene; Nikhil Daga; Fakhir Elmasri; Chandra R. Kunavarapu; Mark E. Rea; Joseph S. Rossi; Joseph Campbell; Jonathan Lindquist; Adam Raskin; Jason C. Smith; Thomas M. Tamlyn; Gabriel A. Hernandez; Parth Rali; Torrey R. Schmidt; Jeffrey T. Bruckel; Juan C. Camacho; Jun Li; Samy Selim; Catalin Toma; Sukhdeep Singh Basra; Brian A. Bergmark; Bhavraj Khalsa; David M. Zlotnick; Jordan Castle; David J. O'Connor and C. Michael Gibson for the PEERLESS Committees and Investigators

Revista: Circulation 2024; Oct 29: [Epub ahead of print].

Localização do artigo (DOI): 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072364

Objetivo do Estudo

Comparar a eficácia e segurança de trombectomia aspirativa com sistemas de grande calibre versus fibrinólise dirigida por cateter no tratamento de doente com tromboembolismo pulmonar agudo de risco intermédio-alto.



Racional

Compreender os riscos e o valor terapêutico de estratégias fibrinolíticas e não-fibrinolíticas nos doentes com TEP risco intermédio-alto com decisão para intervenção já estabelecida.

Desenho do Estudo

- Ensaio prospetivo, multicêntrico e randomizado, *open label* – inclusão de 550 pacientes
- Randomização 1:1 do sistema *Flowtriever vs Catheter-directed thrombolysis (CDT)*

Critérios de Inclusão	Critérios de Inclusão
<ol style="list-style-type: none">1. Idade >18 anos2. TEP ramo principal ou lobar3. PESI III-IV ou sPESI ≥ 14. Sintomas ≤ 14 dias5. PA sistólica >90mmHg6. Disfunção VD no Eco ou TC7. ≥ 1 fator risco adicional<ul style="list-style-type: none">• Elevação de troponina ou lactato;• História IC ou doença respiratória;• FC ≥ 110bpm;• PA sistólica <100mmHg;• FR ≥ 30cpm;• SpO2 <90%;• Síncope.	<ol style="list-style-type: none">1. CI para anticoagulação parentérica2. Instabilidade HD (paragem cardíaca, PAS <90mmHg, uso amins)3. Trombo em trânsito nas cavidades direitas4. PSAP ≥ 70mmHg5. Sobrevida expectável <30 dias

Endpoint primário

Endpoint hierárquico de 5 componentes *win ratio* (mortalidade global, hemorragia intracraniana, hemorragia major, deterioração clínica/necessidade terapêutica de *bailout**, admissão em UCI/ tempo de estadia em UCI) aos 7 dias

*deterioração clínica/ necessidade terapêutica de *bailout*: Taquipneia persistente, necessidade crescente de O2 suplementar, bradicardia mantida ou súbita, hipotensão súbita ou persistente, sinais de hipoperfusão órgão-alvo, agravamento hemodinâmico, sintomas de TEP de novo, persistentes ou em agravamento.



Endpoints Secundários

1. *Endpoint* hierárquico de 4 *componantes win ratio* (excluindo admissão em UCI/ tempo de estadia UCI)
2. *Endpoints* individuais do *endpoint* primário

Outros Outcomes

1. **Às 24h:** Disfunção VD moderada ou grave; NYHA III-IV; Dyspnea mMRC 3-4; FR
2. **Aos 30 dias:** tempo de estadia hospitalar, reinternamento, mortalidade global
3. **Efeitos adversos** relacionados com o device/fármaco

Resultados

População

- 550 doentes incluídos (274 no grupo Flowtriever vs 276 no grupo CDT)
- Idade média 62 anos, 53% género masculino. *Follow-up* de 30 dias

Características basais de relevo

- Elevação da troponina em 95%
- Pressão média AP 30mmHg
- Trombo em sela em 39%
- Contra-indicação relativa para fibrinolíticos em 4%
- Uso de trombólise assistida por ultrassom (*Boston EKOS system*) no grupo CDT em 60%
- CDT: 99.3% alteplase; infusão bilateral em 92%; 12-24mg (*during 6 to 24h*)

Características do procedimento

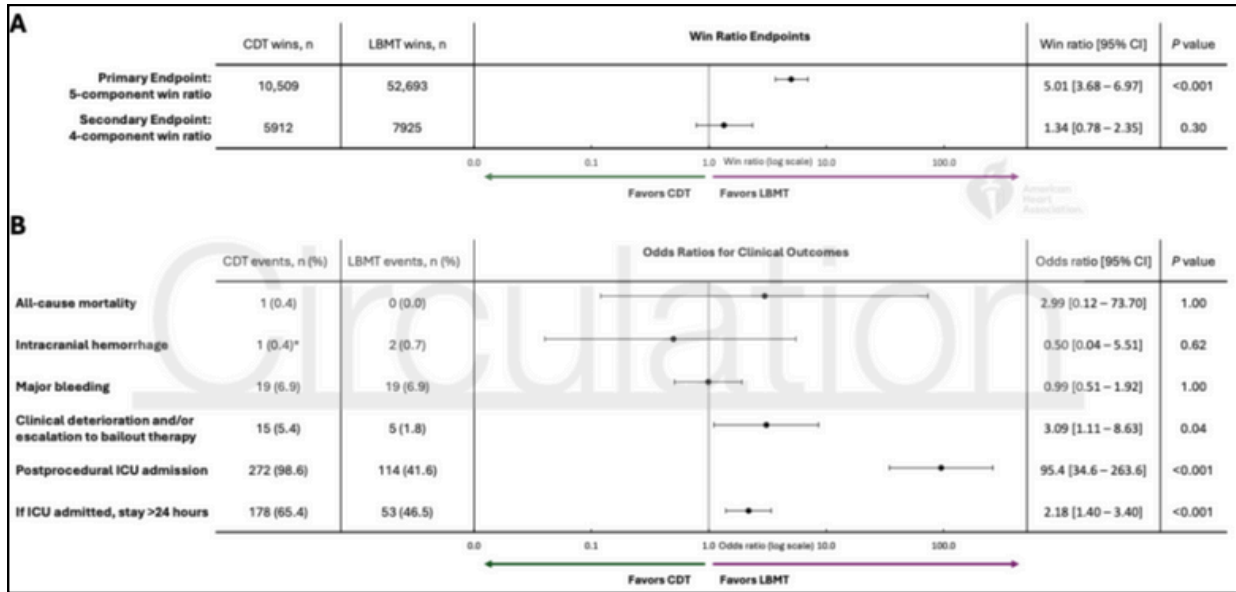
- Tempo de procedimento: CDT 65 min vs Flowtriever 93 min
- Tempo de cateter: CDT 916 min vs Flowtriever 48 min
- Perda se sangue estimada: CDT 14ml vs Flowtriever 88ml
- Uso de acesso venoso jugular interno: CDT 35% vs Flowtriever 0%
- Redução intraprocedimento da PAPmédia: CDT 3.6mmHg vs Flowtriever 5.9mmHg

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



novembro 2024

Endpoint primário (5-componentes) e secundário (4-componentes)

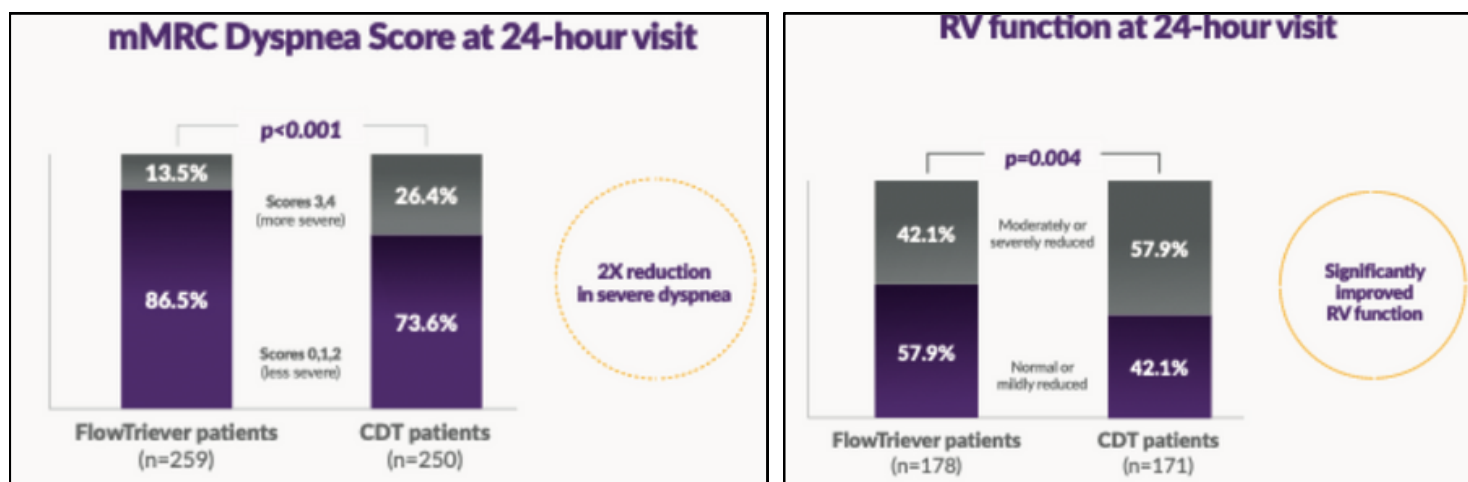


Components of Primary Endpoint	FlowTrier arm, n (%)	CDT am, n (%)	P value
All-cause mortality	0 (0.0)	1 (0.4)	1.00
Intracranial hemorrhage	2 (0.7)	1 (0.4)	0.62
Major bleeding	19 (6.9)	19 (6.9)	1.00
Clinical deterioration and/or escalation to bailout therapy	5 (1.8)	15 (5.4)	0.038
Postprocedural ICU admission	114 (41.6)	272 (98.6)	< 0.001
ICU stay > 24 hours [‡]	53 (46.5)	178 (65.4)	< 0.001

Win ratio Flowtriever/CDT 5.01

- Menor deterioração clínica ou necessidade terapêutica bailout
- Menor admissão em UCI
- Menores estadias em UCI
- Sem diferenças na mortalidade global ou taxas de hemorragia

Outcomes 24h



Segurança

- Mortalidade aos 7 dias <0.5%
- Hemorragia intracraniana <1%
- Hemorragia *major* ~7%

Comentário aos principais resultados do artigo

- O ensaio PEERLESS é o primeiro estudo randomizado a comparar duas estratégias de terapêuticas dirigidas por cateter no tromboembolismo pulmonar agudo de risco intermédio-alto e é o primeiro estudo randomizado, bem dimensionado a avaliar desfechos clínicos (*hard clinical outcomes*) invés de avaliações indiretas, como o rácio VD/VE, comumente usado como *endpoint* primário nos estudos de trombólise dirigida por cateter (SEATTLE, ULTIMA, SUNSET sPE, CANARY e OPTALYSE PE) e registos de trombectomia aspirativa (EXTRACT-PE e FLARE).
- O *endpoint* primário ocorreu menos vezes no grupo intervencionado com o sistema Flowtriever, de forma estatisticamente significativa. Esse benefício ocorreu à custa de menores taxas de deterioração clínica e/ou necessidade de terapêuticas de *bailout*, bem como de menores taxas de admissão e tempos de estadia em UCI, não se tendo verificado diferenças significativas no que diz respeito a mortalidade ou eventos hemorrágicos entre os dois grupos.



- A inclusão da necessidade de admissão e tempo de estadia em UCI no *endpoint* primário composto é questionável, na medida em que não é um *endpoint* puramente clínico, os tempos estão enviesados por fatores inerentes à metodologia das diferentes estratégias (p.ex. o período de infusão de fibrinolítico implica monitorização apertada em UCI), e por último, é um *endpoint* individual que não assume a mesma pertinência e importância em todos os contextos e realidades. Além disso, neste mesmo artigo, apesar de tempos significativamente menores de UCI no grupo do Flowtriever, o tempo total de estadiamento hospitalar diferiu em menos de 1 dia (4.5 dias vs 5.3 dias).
- Relativamente a outros *outcomes*, a utilização de Flowtriever associa-se a uma melhoria mais precoce, com melhores índices sintomáticos e menos evidência de disfunção ventricular direita moderada a grave às 24h pós-procedimento.
- Além disso, a principal mensagem a retirar deste ensaio é que ambas as estratégias demonstraram ser seguras, com baixas taxas de hemorragia, baixa mortalidade associada e baixas taxas de complicações relacionadas com o dispositivo.
- Quanto à eficácia destas estratégias permanecem algumas dúvidas, porque:
 1. Quando excluído a admissão e tempo de estadia em UCI, não há diferença estatisticamente significativa no *endpoint* hierárquico de 4 componentes;
 2. Estão a ser comparadas diretamente duas terapêuticas percutâneas, quando a eficácia destas estratégias deverá ser avaliada contra a anticoagulação que continua a ser o *standard of care* para o TEP de risco intermédio.
- Mais evidência será acumulada relativamente a essa questão através dos ensaios clínicos a decorrer PEERLESS II (Flowtriever vs anticoagulação) e STORM-PE (Indigo vs anticoagulação) que vão avaliar os dois dispositivos de trombectomia aspirativa e dos ensaios HI-PEITHO e PRAGUE-26 que vão avaliar trombólise dirigida por cateter contra a anticoagulação.