

# Trattamento transcateretere dell'embolia polmonare acuta: stato dell'arte

Filippo Russo<sup>1</sup>, Annalisa Turco<sup>2</sup>, Marianna Adamo<sup>3</sup>, Fabrizio D'Ascenzo<sup>4</sup>, Mario Iannaccone<sup>5</sup>, Mauro De Benedictis<sup>6</sup>, Lorenzo Cianfanelli<sup>7</sup>, Luca Branca<sup>3</sup>, Andrea Rolandi<sup>6</sup>, Marco Ferlini<sup>2</sup>, Gaetano Maria De Ferrari<sup>4</sup>, Giacomo Boccuzzi<sup>5</sup>, Alaide Chieffo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Emodinamica e Cardiologia Interventistica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*

<sup>2</sup>*Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

<sup>3</sup>*Cardiologia ed Emodinamica, ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Brescia*

<sup>4</sup>*Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Città della Salute e della Scienza, Torino*

<sup>5</sup>*Laboratorio di Cardiologia Interventistica, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino*

<sup>6</sup>*Divisione di Cardiologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova*

<sup>7</sup>*Cardiologia Riabilitativa, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*

Acute pulmonary embolism (PE) is a common disease associated with high mortality rates that vary widely according to patient clinical presentation and hemodynamic status. According to international guidelines, systemic thrombolysis (ST) is the mainstem treatment in patients with high risk PE and intermediate-high risk PE evolving towards hemodynamic decompensation, showing lower mortality compared with anti-coagulant therapy alone despite a high rate of bleeding events. Considering that a large proportion of patients presents contraindication to ST, catheter-directed therapies (CDTs) could tackle some unsolved issues, targeting the treatment to the pulmonary arteries, avoiding the dreaded complications of ST.

The aim of this review is to describe the current indication for CDTs in terms of patient selection and timing of treatment, to describe contemporary available medical devices and techniques, discussing current knowledge of safety and efficacy and the importance of multidisciplinary team in PE management.

**Key words.** Cardiogenic shock; Catheter-directed therapy; Pulmonary embolism; Thrombolytic therapy.

G Ital Cardiol 2022;23(7 Suppl 2):135-215

## INTRODUZIONE

Le manifestazioni cliniche della tromboembolia polmonare (TEP) possono avere un ampio spettro variando da TEP asintomatica accidentalmente diagnosticata fino allo shock cardiogeno e alla morte improvvisa<sup>1</sup>. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla TEP<sup>1</sup>, la trombolisi sistemica rappresenta la strategia terapeutica di prima linea nei pazienti emodinamicamente instabili. Inoltre, la trombolisi sistemica è indicata anche nei pazienti a rischio intermedio-alto che presentano evoluzione verso deterioramento emodinamico nonostante terapia anticoagulante appropriata.

Tuttavia, almeno la metà dei pazienti con TEP ad alto rischio presentano controindicazione assoluta o relativa alla trombolisi sistemica a causa dell'elevato rischio emorragico<sup>2,3</sup>. In questi casi, il trattamento transcateretere (*catheter-directed therapy*, CDT) può rappresentare una valida e attrattiva opzione terapeutica, tanto che nell'ultima decade si è osservata una rapida espansione di dispositivi medicali e un incremento

nel loro utilizzo con il conseguente proliferare di letteratura scientifica a supporto di tale strategia con interesse clinico multidisciplinare sia in Europa che nel resto del mondo<sup>4</sup>.

In considerazione dell'approccio multidisciplinare a tale patologia sono stati creati dei Team di Risposta per l'Embolia Polmonare (PERT) con lo scopo di standardizzare e migliorare la diagnosi e cura dei pazienti con TEP<sup>5-7</sup>.

Lo scopo di questa rassegna è quindi quello di rivedere le indicazioni al trattamento della TEP in base alle attuali linee guida. In particolare è descritto il trattamento della TEP mediante CDT, riportando le attuali indicazioni, selezione dei pazienti e timing dell'intervento, nonché i dispositivi medicali attualmente in commercio in Italia. Inoltre, ne vengono fornite le principali evidenze scientifiche disponibili in letteratura attraverso gli studi clinici sinora condotti a supporto di tale metodica. Infine viene descritto l'aspetto logistico con la necessità di un approccio multidisciplinare al trattamento della TEP e l'importanza di un team dedicato con la creazione di PERT e viene proposto un algoritmo operativo in tale direzione.

## INDICAZIONI AL TRATTAMENTO DELLA TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Sono attualmente utilizzate per la classificazione della severità della TEP le linee guida dell'ESC<sup>1</sup> e dell'American Heart Association (AHA)<sup>8</sup>. Esse, in parte sovrapponibili, classificano la

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Filippo Russo** U.O. Emodinamica e Cardiologia Interventistica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano  
e-mail: russo.filippo@hsr.it

TEP in tre categorie principali in base alla severità del quadro clinico alla presentazione:

- TEP massiva (AHA) o ad alto rischio (ESC): presenza di instabilità emodinamica definita come arresto cardiaco alla presentazione, shock cardiogeno (pressione sistolica <90 mmHg o necessità di vasopressori per raggiungere una pressione >90 mmHg nonostante un adeguato status volumico, in presenza di ipoperfusione d'organo) o ipotensione persistente (pressione sistolica <90 mmHg o riduzione di almeno 40 mmHg rispetto alla pressione basale per la durata di almeno 15 min, non provocata da aritmie di nuova insorgenza, ipovolemia o sepsi); classe PESI III-IV o sPESI ≥1; disfunzione ventricolare destra identificata all'angiografia o all'ecocardiografia; elevati livelli di troponine cardiache.
- TEP submassiva (AHA) o a rischio intermedio (ESC): assenza di instabilità emodinamica con classe PESI III-IV o score sPESI ≥1 in presenza di disfunzione ventricolare destra o aumento dei biomarcatori cardiaci (troponina ad alta sensibilità). L'ESC suddivide inoltre i pazienti a rischio intermedio in due sottogruppi a seconda che i pazienti presentino sia disfunzione che danno ventricolare destro (rischio intermedio-alto) o solo uno o nessuno di questi elementi (rischio intermedio-basso).
- Basso rischio (ESC e AHA): pazienti che non soddisfano i criteri per la TEP submassiva (AHA) o a rischio intermedio (ESC).

La trombolisi sistemica rappresenta ad oggi il trattamento di prima linea per i pazienti con TEP ad alto rischio e per i pazienti a rischio intermedio-alto con segni di instabilizzazione emodinamica (classe I, livello di evidenza B secondo le linee guida ESC<sup>1</sup>). La trombolisi sistemica è difatti in grado di determinare una rapida riduzione del burden trombotico con l'obiettivo di prevenire la comparsa di uno scompenso ventricolare destro acuto e le gravi conseguenze ad esso correlate, sia nel breve (attraverso un rapido deterioramento emodinamico) che nel lungo termine (attraverso lo sviluppo di ipertensione polmonare precapillare).

Gli effetti benefici della trombolisi sistemica si associano, tuttavia, ad un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori e ictus emorragico, pur mantenendo un rapporto rischio-beneficio nettamente a favore del trattamento in pazienti selezionati senza controindicazioni. Tuttavia, circa un terzo dei pazienti con TEP presentano controindicazioni alla trombolisi sistemica e ben due terzi dei pazienti potenzialmente eleggibili non riceve questo trattamento<sup>7</sup>. Le controindicazioni

alla trombolisi sistemica vengono classificate dalle linee guida ESC<sup>1</sup> in controindicazioni assolute e relative (Tabella 1).

Sebbene la terapia chirurgica possa teoricamente rappresentare una valida opzione terapeutica, l'instabilità emodinamica e l'elevata incidenza di comorbidità di questi pazienti, spesso riduci da un intervento di chirurgia non cardiaca o affetti da patologia neoplastica, rendono di fatto tale opzione poco praticabile poiché a rischio molto elevato o addirittura proibitivo.

## INDICAZIONI AL TRATTAMENTO TRANSCATETERE E SELEZIONE DEI PAZIENTI

In questo contesto i nuovi approcci interventistici transcaterete (CDT) rappresenterebbero una valida alternativa alla trombolisi sistemica e al trattamento chirurgico, oviando ai rischi ad essi correlati.

Le linee guida ESC<sup>1</sup> raccomandano il CDT della TEP nei pazienti ad alto rischio e con controindicazioni alla trombolisi sistemica o in caso di insuccesso della stessa (classe IIa, livello di evidenza C) e nei pazienti a rischio intermedio con deterioramento emodinamico in terapia anticoagulante (classe IIb, livello di evidenza C), unicamente in centri con expertise adeguata.

Le linee guida AHA<sup>8</sup> ricalcano parzialmente quelle ESC<sup>1</sup>, indicando CDT nei pazienti con TEP massiva e controindicazioni alla trombolisi sistemica (classe IIa, livello di evidenza C); nei pazienti con TEP massiva che rimangono instabili nonostante il trattamento trombolitico; nei pazienti con TEP submassiva con evidenza clinica di prognosi infausta definita come instabilità emodinamica di nuova insorgenza, insufficienza respiratoria ingravescente, severa disfunzione ventricolare destra, o necrosi miocardica maggiore (classe IIb, livello di evidenza C) e solo in centri con risorse ed expertise adeguate (classe IIa, livello di evidenza C).

La cautela degli autori nel raccomandare la metodica è motivata dalla scarsità di studi randomizzati e controllati sull'argomento. La maggior parte delle evidenze, infatti, deriva da registri osservazionali o da casistiche condotti su pochi pazienti e con endpoint surrogati a breve termine, quali il miglioramento ecocardiografico o angiografico post-procedurale<sup>9,10</sup>.

Come accennato, il CDT può essere considerato come terapia "rescue" in quei pazienti in cui la trombolisi sistemica è risultata inefficace. L'appropriata gestione di questi pazienti è ancora poco chiara per via della bassa numerosità di studi clinici randomizzati e soprattutto della mancanza di criteri chiari nella definizione di trombolisi sistemica inefficace. Meneveau et

**Tabella 1.** Controindicazioni assolute e relative alla trombolisi sistemica secondo le linee guida 2019 della Società Europea di Cardiologia<sup>1</sup>.

Controindicazioni assolute	Controindicazioni relative
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Storia di ictus emorragico o ictus di eziologia non determinata</li> <li>• Ictus ischemico nei 6 mesi precedenti</li> <li>• Neoplasie del sistema nervoso centrale</li> <li>• Traumi maggiori</li> <li>• Interventi chirurgici o traumi cranici nelle precedenti 3 settimane</li> <li>• Diatesi emorragica</li> <li>• Sanguinamenti attivi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti</li> <li>• Terapia anticoagulante orale</li> <li>• Gravidanza o prima settimana postpartum</li> <li>• Punture in siti non comprimibili</li> <li>• Rianimazione cardiopolmonare traumatica</li> <li>• Ipertensione refrattaria con pressione arteriosa sistolica &gt;180 mmHg</li> <li>• Disfunzione epatica avanzata</li> <li>• Endocardite infettiva</li> <li>• Ulcera peptica in fase attiva</li> </ul>

al.<sup>11</sup> furono tra i primi a definire come criteri di inefficacia della trombolisi sistemica una instabilità clinica persistente associata ad una mancanza di miglioramento nella disfunzione ventricolare destra. Alcuni studi clinici randomizzati hanno dimostrato che in questi casi l'utilizzo di un approccio CDT è sicuro con ottime percentuali di successo clinico e un miglioramento progressivo della funzione ventricolare destra anche a distanza di mesi, con una bassa percentuale di complicanze<sup>12,13</sup>.

### Timing del trattamento transcateretere

Ad oggi le linee guida ESC<sup>1</sup> e AHA<sup>8</sup> non descrivono un timing ottimale per l'inizio della terapia con trombolisi CDT. Tuttavia, nel caso specifico della trombolisi transcateretere assistita dagli ultrasuoni, dati di letteratura suggeriscono che i pazienti potrebbero beneficiare maggiormente di un inizio della terapia nelle 24-48h successive alla presentazione clinica piuttosto che un approccio ritardato oltre le 48h. Infatti un inizio più precoce della terapia ha dimostrato di migliorare le pressioni arteriose polmonari e il rapporto tra diametri del ventricolo destro e del ventricolo sinistro con minori percentuali di sanguinamento e minor mortalità post-procedurale ed intraospedaliera. In ogni caso risultano necessari ulteriori studi per la conferma e l'indicazione di una timeline appropriata per l'inizio di una terapia con CDT<sup>14</sup>.

## DISPOSITIVI MEDICALI

Il trattamento percutaneo della TEP è reso possibile grazie a una serie di dispositivi e di tecniche transcateretere che si sono sviluppate in particolare nell'ultimo decennio con lo scopo di ottenere la rimozione o la riduzione del burden trombo-

tico a carico dei segmenti più prossimali del circolo arterioso polmonare, favorendo la disostruzione del tronco e dei rami principali dell'arteria polmonare, riducendo così la pressione arteriosa polmonare, il sovraccarico ventricolare destro e, attraverso il miglioramento del "mismatch" ventilo-perfusorio, migliorando l'ossigenazione.








Da quando Greenfield nel 1971 descrisse il primo dispositivo per embolectomia polmonare<sup>15</sup>, diverse tecniche e diversi altri dispositivi, anche per utilizzo combinato, sono stati messi a punto. I principali sono di seguito descritti (Figura 1).

### Dispositivi da trombectomia rotazionale

Il catetere pigtail rappresenta il più semplice dispositivo di trombectomia rotazionale, consentendo la frammentazione del trombo attraverso movimenti di spinta e rotazione in corrispondenza del tronco e dei rami principali dell'arteria polmonare; in base a quanto emerge da una recente survey europea, questa è la tecnica di trattamento transcateretere dell'embolia polmonare acuta ancora più comunemente utilizzata<sup>16</sup>.

Su questo principio di utilizzo si basano i cateteri Cleaner® (Argon Medical Device, Plano, TX, USA), catetere motorizzato a punta flessibile sinusoidale che, introdotto nel trombo, ne consente la frammentazione, e Aspirex® (Straub Medical, Wangs, Svizzera), catetere motorizzato provvisto al suo interno di una spirale che ruotando ad elevata velocità produce una pressione negativa attraverso la porta di aspirazione all'estremità del catetere stesso e consente frammentazione e aspirazione del trombo.

Vantaggi di tale metodica sono il semplice utilizzo ed il basso frenciaggio dell'accesso vascolare, limite intrinseco è

							
Dispositivo	PIG TAIL	CLEANER®	ASPIREX®	FLOW-TRIEVER®	INDIGO®	ANGIOJET PE®	EKOSONIC®
Produttore	Cook Medical Europe, Denmark	Argon Medical, Plano, TX, USA	Straub Medical, Wangs, CH	Inari Medical, Irvine, CA, USA	Penumbra, Alameda, CA, USA	Boston Scientific, Malborough, MA, USA	Boston Scientific, Malborough, MA, USA
Meccanismo	Trombectomia rotazionale	Trombectomia rotazionale	Trombectomia rotazionale	Tromboaspirazione	Tromboaspirazione	Trombectomia reolitica	Trombolisi ultrasuono-assistita
Dimensione Catetere	5 Fr	6 - 7 Fr	6 - 8 - 10 Fr	16 - 20 - 24 Fr	8 - 12 Fr	6 - 8 Fr	5 Fr
Frammentazione	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Aspirazione	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Infusione di Trombolitico	Si	Si	No	No	No	Si (Power pulse)	Si
Emissione di ultrasuoni	No	No	No	No	No	No	Si
Peculiarità	Rotazione attorno al proprio asse	Punta sinusoidale rotante all'estremità distale	Spirale rotante ad elevata velocità nel corpo del catetere	3 dischi in nitinolo per cattura del trombo	Pompa di aspirazione e guida separatrice	Jet di salina ad alta velocità e porta di aspirazione	Emissione di US e infusione di trombolitico
Complicanze possibili	Perforazione; embolizzazione distale; sanguinamenti	Perforazione; embolizzazione distale; sanguinamenti	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; emolisi; danno renale acuto; bradiaritmie; sanguinamenti	Perforazione; sanguinamenti

**Figura 1.** Caratteristiche tecniche e modalità di utilizzo dei vari dispositivi di trombectomia percutanea e di trombolisi loco-regionale assistita da ultrasuoni (US) attualmente a disposizione.

la distalizzazione del materiale trombotico nel letto capillare polmonare che potrebbe parzialmente vanificarne l'efficacia.

### Dispositivi da tromboaspirazione

Il FlowTrieve® (Inari Medical, Irvine, CA, USA) è un sistema di tromboaspirazione manuale provvisto di tre cateteri di diametro crescente (16, 20 e 24Fr) in base al diametro del ramo arterioso polmonare target del trattamento, ciascuno provvisto di una siringa da aspirazione da 60 ml, che funziona con il meccanismo del vacuum; a questi si può associare un secondo catetere provvisto di dischi autoespandibili in nitinolo che, nei casi in cui la sola tromboaspirazione manuale risulti inefficace o insufficiente nella ricanalizzazione del vaso, vengono spinti e aperti nel trombo rendendo possibile la cattura dello stesso all'interno del catetere e la sua rimozione.

Il funzionamento di questo sistema può così avvenire mediante tre tecniche:

- Aspirazione diretta: avviene mediante aspirazione dalla siringa attraverso il catetere posizionato di fronte al trombo, con conseguente incompleta cavitazione e rimozione diretta di parte del materiale trombotico. Tale manovra può essere più volte ripetuta.
- Tecnica "Lollipop": avviene quando l'aspirazione attraverso la siringa porta alla totale cavitazione ed è indicativa della cattura di abbondante materiale trombotico che non può essere aspirato attraverso il catetere. In tale situazione si deve ricorrere alla rimozione del catetere stesso e dell'introduttore mantenendo la guida in posizione.
- Aspirazione mediante disco: consiste nell'introduzione all'interno del catetere da aspirazione del secondo catetere provvisto di dischi in nitinolo che, aperti all'interno del trombo, ne consentono la cattura e la rimozione.

Vantaggio di tale metodica è l'alto calibro che permette l'aspirazione di trombi anche stratificate di grosse dimensioni, mentre il limite è l'accesso vascolare di grosso calibro, l'eventuale ingombro sterico del catetere in ventricolo destro ed il rischio di anemizzazione.

Indigo (Penumbra, Alameda, CA, USA) è un sistema di tromboaspirazione meccanica che comprende un catetere da 8 o da 12Fr che viene introdotto nel trombo, una pompa di aspirazione meccanica e una guida separatrice con un'ogiva in punta che, opportunamente introdotta attraverso il catetere, consente la frammentazione del trombo e ne facilita l'aspirazione.

Vantaggio di tale metodica è il facile rilascio anche in rami segmentari, o subsegmentari, mentre effetto collaterale di questa metodica è rappresentato dal rischio di anemizzazione (parzialmente evitata dal sistema a pressione recentemente introdotta) oltre che dal calibro limitato che talora può essere insufficiente in caso di trombi massivi.

### Dispositivi da trombectomia reolitica

Il catetere Angiojet PE® (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) consente la trombectomia reolitica attraverso l'iniezione ad alta pressione dalla propria estremità distale di multipli jet di soluzione salina nell'arteria target, tali da creare un gradiente di pressione per effetto Bernoulli e la conseguente frammentazione e aspirazione del trombo; tale dispositivo può anche consentire la contemporanea infusione loco-regionale di basse dosi di trombolitico che può essere semplicemente infuso (tecnica "rapid lysis") o anche aspirato a distanza di alcuni

minuti dalla sua infusione al fine di minimizzare gli effetti sistemici del farmaco (tecnica "power pulse"), realizzando una vera e propria trombolisi farmaco-meccanica.

I principali effetti collaterali del trattamento sono rappresentati dalle bradiaritmie secondarie al rilascio di adenosina e bradichinine da rapida frammentazione del trombo, e da emoglobinuria secondaria a emolisi causata dall'infusione di soluzione salina ad alta pressione.

Il primo effetto può essere contenuto limitando l'attivazione del dispositivo a non più di 20s o con il posizionamento di un pacemaker temporaneo, il secondo effetto può essere controllato avendo cura di garantire al paziente un'adeguata idratazione post-procedurale al fine di limitare il rischio di danno renale acuto.

### Dispositivi da trombolisi loco-regionale assistita da ultrasuoni

Il sistema EkoSonic® (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) è un dispositivo che combina l'infusione loco-regionale di basse dosi di trombolitico con l'emissione di ultrasuoni (*ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis*, USCDT). Il sistema comprende un catetere infusivo che viene posizionato nel lume dell'arteria polmonare target che consente l'infusione del farmaco trombolitico e un secondo catetere che, introdotto nel lume del primo, è connesso a un generatore di ultrasuoni e ne consente così l'emissione.

Gli ultrasuoni emessi attraverso il catetere permettono la rottura della superficie del trombo consentendo al farmaco trombolitico di penetrarne in profondità.

L'effetto benefico di tale combinazione è confermato da studi che dimostrano come il trombo esposto all'azione degli ultrasuoni assorba più farmaco trombolitico rispetto al trombo non esposto<sup>17</sup>.

La principale complicanza di tale sistema è rappresentata dal rischio emorragico connesso con la somministrazione di trombolitico, seppur a basse dosi, mentre l'effetto emodinamico presente a circa 24h ne limita l'utilizzo nei quadri clinici con compromissione emodinamica.

## DATI DELLA LETTERATURA: REGISTRI E STUDI RANDOMIZZATI DISPONIBILI SUL TRATTAMENTO TRANSCATETERE DELLA TROMBOEMBOLIA POLMONARE

La letteratura riguardante il CDT nella TEP è relativamente recente e riguarda soprattutto i dispositivi di trombectomia percutanea propriamente detti, più o meno associati alla trombolisi loco-regionale (CDT), e di USCDT per i quali sono disponibili studi randomizzati e registri prospettici<sup>18-23</sup> (Tabella 2) oltre che dati retrospettivi<sup>10,24-28</sup>. Pochi studi sono disponibili invece riguardo alla trombectomia percutanea<sup>29-32</sup> (Tabella 2).

Il primo studio che ha valutato la sicurezza e l'efficacia della USCDT prende il nome di ULTIMA (ULtrasound Accelerated Thrombolysis of PulMonary Embolism) e risale al 2014<sup>18</sup>. In questo studio 59 pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio sono stati randomizzati 1:1 a USCDT con 10 mg di trombolitico (attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante, rTPA) (n=30) vs eparina non frazionata (n=29). L'endpoint primario era la riduzione del rapporto tra le dimensioni del ventricolo destro e sinistro (rapporto ventricolo destro/sinistro [VD/VS]) valutate con ecocardiogramma transtoracico

**Tabella 2.** Studi clinici su trombectomia percutanea e trombolisi loco-regionale assistita da ultrasuoni.

Studio	Anno	Tipologia di studio	N. pazienti	Popolazione arruolata	Dispositivo	Endpoint	Risultati principali
ULTIMA <sup>18</sup>	2014	Randomizzato (USCDT vs eparina)	59	EP a rischio intermedio, rapporto VD/VS $\geq 1$	USCDT	Endpoint di efficacia: rapporto VD/VS a 48 h (ecocardiogramma) Endpoint di sicurezza: morte, sanguinamenti maggiori e minori e tromboembolismo venoso ricorrente a 90 giorni	USCDT è risultato superiore rispetto alla terapia con eparina in infusione nel ridurre il rapporto VD/VS senza un incremento degli eventi emorragici
SEATTLE II <sup>19</sup>	2015	Osservazionale, prospettico, singolo braccio	150	EP, durata sintomi $\leq 14$ giorni, rapporto VD/VS $\geq 1$ , massiva e/o submassiva	USCDT	Endpoint di efficacia: rapporto VD/VS a 48 h (tomografia computerizzata) Endpoint di sicurezza: sanguinamenti maggiori a 72 h (classificazione GUSTO)	USCDT si è dimostrato efficace nel ridurre rapporto VD/VS, ma anche il burden trombotico USCDT ha avuto un buon profilo di sicurezza
PERFECT <sup>20</sup>	2015	Osservazionale, prospettico	101	EP massiva e submassiva	USCDT, CDT	Endpoint di efficacia: stabilizzazione emodinamica, miglioramento di ipertensione polmonare e/o strain ventricolare destro, sopravvivenza alla dimissione Endpoint di sicurezza: complicanze correlate alla procedura e sanguinamenti maggiori	USCDT e CDT hanno mostrato efficacia nel migliorare le condizioni cliniche e i parametri ecocardiografici dei pazienti arruolati in assenza di sanguinamenti maggiori
OPTALYSE PE <sup>33</sup>	2018	Randomizzato (USCDT a diversi dosaggi e durate)	101	EP, durata sintomi $< 14$ giorni, PAS $> 90$ mmHg, rapporto VD/VS $\geq 0.9$	USCDT	Endpoint di efficacia: rapporto VD/VS a 48 h (tomografia computerizzata) Endpoint di sicurezza: sanguinamenti a 72h	L'efficacia di USCDT nel ridurre il rapporto VD/VS e la sicurezza in termini di sanguinamenti è indipendente dalla dose e dalla durata di infusione del trombolitico
FLARE <sup>29</sup>	2019	Osservazionale, prospettico, singolo braccio	106	EP, durata sintomi $< 14$ giorni, PAS $\geq 90$ mmHg, rapporto VD/VS $> 0.9$	FlowTrierer	Endpoint di efficacia: rapporto VD/VS a 48 h (tomografia computerizzata) Endpoint di sicurezza: morte dispositivo-relata, sanguinamenti maggiori, deterioramento clinico correlato al trattamento, danno vascolare polmonare o danno cardiaco a 48 h	FlowTrierer è risultato efficace nel ridurre il rapporto VD/VS, ma anche il burden trombotico con un basso tasso di complicanze (endpoint secondario 3.8%)
SUNSET sPE <sup>23</sup>	2021	Randomizzato (USCDT vs CDT)	81	EP submassiva	USCDT, CDT	Endpoint primario: Miller score modificato a 48 h (tomografia computerizzata) Endpoint di sicurezza: permanenza in ospedale e in terapia intensiva, morte, sanguinamenti e recidive di tromboembolismo a 90 giorni	USCDT e CDT hanno simile efficacia e sicurezza
EXTRACT PE <sup>30</sup>	2021	Osservazionale, prospettico, singolo braccio	119	EP, durata sintomi $< 14$ giorni, PAS $\geq 90$ mmHg, rapporto VD/VS $> 0.9$	Indigo	Endpoint di efficacia: rapporto VD/VS a 48 h (tomografia computerizzata) Endpoint di sicurezza: morte, sanguinamenti maggiori o eventi avversi correlati al dispositivo a 48h	Indigo è risultato efficace nel ridurre il rapporto VD/VS con un basso tasso di complicanze (endpoint secondario 1.7%)

EP, embolia polmonare; CDT, trattamento transcateretere; PAS, pressione arteriosa sistolica; USCDT, trattamento transcateretere assistito da ultrasuoni; VD/VS, ventricolo destro/sinistro.

co a 24h dalla procedura. L'endpoint di sicurezza includeva morte, sanguinamenti e recidiva di tromboembolismo a 90 giorni dalla procedura. Nel gruppo sottoposto a USCDT è stato osservato un significativo decremento del rapporto VD/VS a 24h rispetto al basale (riduzione media nel gruppo USCDT  $0.30 \pm 0.20$ ) e maggiore rispetto al gruppo di controllo (riduzione media nel gruppo eparina  $0.03 \pm 0.16$ ). A 24h, nel gruppo USCDT è stato riportato anche un significativo miglioramento della funzione ventricolare destra e della congestione sistemica sia rispetto al basale che rispetto al braccio di controllo. Alla misurazione invasiva dei parametri emodinamici effettuata nel gruppo USCDT, pressioni polmonari, pressione atriale destra e indice cardiaco misurati a  $18 \pm 3$ h dalla procedura risultavano significativamente migliorati rispetto al basale. A 90 giorni non si sono verificati sanguinamenti maggiori né recidive di tromboembolismo, un solo paziente appartenente al gruppo eparina è deceduto. Sono stati registrati 4 sanguinamenti minori (3 nel gruppo USCDT e 1 nel gruppo eparina) senza differenze significative tra i due gruppi. Tuttavia, il basso numero di eventi non consentiva di trarre conclusioni riguardo al profilo di sicurezza del dispositivo.

Nell'ambito degli interrogativi lasciati irrisolti dal trial ULTIMA<sup>18</sup>, Piazza et al.<sup>19</sup> hanno disegnato il SEATTLE II (A Prospective, Single-arm, Multi-center Trial of EkoSonic Endovascular System and Activase for Treatment of Acute Pulmonary Embolism), uno studio multicentrico, prospettico, singolo braccio, volto a valutare sicurezza ed efficacia della USCDT con 24 mg di rTPA. Nel suddetto studio sono stati arruolati 150 pazienti con embolia polmonare submassiva (80%) o massiva (20%). L'endpoint primario di sicurezza era costituito dai sanguinamenti maggiori a 72h mentre l'endpoint primario di efficacia era il rapporto VD/VS valutato alla tomografia computerizzata a 48h dalla procedura. Nella casistica del SEATTLE II sono stati registrati episodi di sanguinamento in 16 pazienti di cui solo uno era maggiore secondo i criteri GUSTO. I restanti sanguinamenti erano di grado moderato (incidenza totale 10%). Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento, a 48h dalla procedura il rapporto VD/VS si è ridotto significativamente rispetto al basale ( $1.55$  vs  $1.13$ ;  $p < 0.0001$ ). Anche i valori di pressione polmonare media, misurati invasivamente, e del Miller score (indice di burden embolico), valutato alla tomografia computerizzata, sono migliorati significativamente dopo la procedura.

Dati di efficacia e sicurezza sono giunti, nel frattempo, anche dal mondo reale. Il registro PERFECT (Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis)<sup>20</sup>, multicentrico, prospettico, a singolo braccio, ha arruolato 101 pazienti con embolia polmonare submassiva (72%) o massiva (28%). Tutti i pazienti inclusi nel registro sono stati sottoposti a trombolisi percutanea e di questi il 64% ha ricevuto la forma standard con somministrazione loco-regionale di fibrinolitico mentre il restante 36% si è avvalso dell'aggiunta di ultrasuoni. L'endpoint primario (composito di stabilizzazione emodinamica, miglioramento dello strain ventricolare destro e/o dell'ipertensione polmonare, e sopravvivenza alla dimissione ospedaliera) è stato raggiunto nel 97% del sottogruppo dei pazienti con embolia polmonare submassiva e nell'86% di quelli con embolia polmonare massiva. Non sono stati osservati sanguinamenti maggiori e/o intracranici.

L'OPTALYSE PE (Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Pulmonary Embolism)<sup>21</sup> è in-

vece uno studio prospettico multicentrico che ha incluso 101 pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio randomizzati a 4 diversi regimi di trombolisi percutanea con USCDT: dosaggio da 4 a 12 mg/polmone e durata di infusione dalle 2 alle 6h. In tutti e 4 i bracci è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (rapporto VD/VS valutato alla tomografia computerizzata eseguita a 48h dalla procedura) e dell'endpoint secondario (Miller score modificato) con una bassa incidenza di sanguinamenti maggiori (4%). Dunque anche dosi ridotte e infusioni brevi di USCDT sembrano essere efficaci. Anche un recente studio prospettico monocentrico su 12 pazienti ha riportato l'efficacia di USCDT a dosaggio ridotto e infusione breve (10 mg di rTPA per 5h)<sup>22</sup>.

Più recentemente le due metodiche USCDT e standard CDT sono state confrontate nello studio randomizzato SUNSET sPE (Standard vs Ultrasound-Assisted Catheter Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism)<sup>23</sup> che ha incluso 81 pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio in tre centri statunitensi. Dose di trombolitico e durata dell'infusione erano simili nei due gruppi. La riduzione del burden trombotico valutato con il Miller score modificato alla tomografia computerizzata eseguita a distanza di 48h dalla procedura (endpoint primario) era equivalente nei due gruppi. Inoltre è stata osservata una maggiore riduzione del rapporto VD/VS rispetto al basale e una minore permanenza in terapia intensiva nel gruppo CDT rispetto al gruppo USCDT.

Per quanto riguarda la trombectomia percutanea i dati in letteratura sono molto più scarsi.

Per la trombectomia mediante aspirazione abbiamo a disposizione due recenti studi osservazionali prospettici multicentrici a singolo-braccio che hanno valutato due diversi dispositivi.

Il primo è lo studio FLARE (FlowTrier Pulmonary Embolectomy Clinical Study)<sup>29</sup> che ha incluso 106 pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio trattati con il sistema FlowTrier. È stata osservata una riduzione significativa del rapporto VD/VS alla tomografia computerizzata eseguita a 48h dalla procedura e valutato dal un laboratorio centrale (endpoint primario). Anche il Miller score modificato e le pressioni polmonari sono migliorati significativamente dopo la procedura. L'endpoint composito di sicurezza (morte dispositivo-relata, sanguinamenti maggiori, deterioramento clinico correlato al trattamento, danno vascolare polmonare o danno cardiaco a 48h) è stato osservato solo in 4 pazienti (3.8%).

Il secondo è lo studio EXTRACT-PE (A Prospective, Multi-center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Indigo Aspiration System in Acute Pulmonary Embolism)<sup>30</sup>, che ha valutato sicurezza ed efficacia del sistema di aspirazione meccanica Indigo in 119 pazienti che presentavano prevalentemente embolia polmonare submassiva. Il disegno dello studio era molto simile a quello dello studio FLARE. Anche in questo caso è stata osservata una riduzione significativa (del 27%) del rapporto VD/VS a 48h dalla procedura in presenza di un basso tasso di eventi avversi (1.7%).

Per la trombectomia reolitica mediante sistema Angiojet non esistono studi randomizzati o registri prospettici, ma solo alcuni piccoli studi retrospettivi<sup>31,32</sup> che hanno riportato un successo procedurale superiore al 90% e hanno ipotizzato un'associazione tra la procedura il miglioramento degli indici di ostruzione e perfusione polmonare. I tassi di sanguinamenti maggiori riportati sono relativamente bassi.

Appare quindi evidente la necessità di disporre di dati di letteratura più solidi che emergano da più ampi studi randomizzati sul trattamento transcateretere dell'embolia polmonare e che prevedano endpoint "hard" piuttosto che endpoint surrogati a breve termine, quali il miglioramento ecocardiografico o angiografico post-procedurale.

### L'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL TRATTAMENTO DELLA TROMBOEMBOLIA POLMONARE E L'IMPORTANZA DI UN TEAM DEDICATO

Le opzioni terapeutiche della TEP non sono generalmente standardizzate, ma vengono applicate sulla base dei protocolli istituzionali e dell'esperienza dei singoli Centri.

Dai dati della letteratura emerge chiaramente che la trombolisi sistemica, indicata nei casi di TEP ad alto rischio, è ampiamente sottoutilizzata<sup>3,33</sup>, che l'embolectomia chirurgica o transcateretere non trova effettiva applicazione se non presso un ristretto numero di Centri, e che la TEP a rischio intermedio-alto è sottodiagnosticata e sottotrattata<sup>34</sup>.

In risposta a questa forte discrepanza tra le raccomandazioni in tema di stratificazione prognostica precoce e di trattamento, e la pratica clinica nel mondo reale, nasce l'esigenza di un nuovo percorso diagnostico e terapeutico definito.

Le linee guida ESC 2019<sup>1</sup> sottolineano l'importanza di un approccio multidisciplinare con un team dedicato di specialisti con l'obiettivo di creare un percorso lineare di cura del paziente con TEP, in particolare identificando precocemente i casi a rischio alto e a rischio intermedio-alto con possibile precoce deterioramento emodinamico, che possano trarre beneficio dalla rapida esecuzione di terapie avanzate (Figura 2).

Un primo esempio di approccio multidisciplinare è quello del PERT. Questo modello operativo, ideato e sviluppato nel 2012 presso il Massachusetts General Hospital, è oggi condiviso da numerosi Centri nordamericani. I dati raccolti nei primi anni di esperienza dimostrano come l'impiego di questo

modello operativo faciliti l'accesso alle terapie avanzate con un incremento dell'impiego di tecniche transcateretere<sup>35-39</sup>.

Le esperienze maturate dai primi PERT negli ospedali nordamericani sono confluite nel PERT Consortium, organizzazione internazionale nata nel 2015 per sviluppare e diffondere il concetto di team multidisciplinare per la valutazione ed il trattamento della TEP. I requisiti fondamentali di un team multidisciplinare PERT sono: la capacità di fornire una risposta rapida e garantire il trattamento per pazienti con TEP, un meccanismo formale per garantire un range completo di trattamenti di tipo medico, interventistico e chirurgico, garantire ai pazienti un appropriato follow-up multidisciplinare e, possibilmente, raccogliere, valutare e condividere i dati di efficacia dei trattamenti erogati.

Il primo atto per la creazione di un PERT è la definizione di un percorso ospedaliero che individui le figure coinvolte e le risorse necessarie. Gli specialisti coinvolti possono essere medici di medicina interna, specialisti in pneumologia, cardiologia, ematologia, radiologia, cardiocirurgia o chirurgia vascolare. Poiché le risorse sono eterogeneamente distribuite, la composizione e la numerosità del team dipende dalle caratteristiche del singolo contesto assistenziale, in relazione alle professionalità disponibili nel Centro, delle aree di competenza degli operatori e del fabbisogno della popolazione trattata. Un requisito fondamentale del PERT è la necessità di risposta rapida, che comporta il coinvolgimento dei servizi operativi h24 all'interno del Centro (es. pronto soccorso, guardia medica, guardia cardiologica, pronta disponibilità o presenza del personale di radiologia, di emodinamica e di sala operatoria).

Prima di un effettivo lancio del percorso è raccomandata la massima diffusione di informazione attraverso il personale potenzialmente coinvolto, attraverso la realizzazione di riunioni informative e la stesura di un percorso diagnostico-terapeutico aziendale. In particolare l'algoritmo del percorso dovrà indicare le modalità di ingresso del paziente (es. da pronto soccorso, da altro reparto di degenza, da ambulatorio dell'ospedale oppure da altro Centro esterno, coinvolto nel percorso). Altri aspetti importanti sono il timing di consultazione del PERT (solitamente al momento della diagnosi di embolia polmonare) e le modalità di condivisione delle informazioni cliniche e delle strategie terapeutiche. La riunione può avvenire online (usando software disponibili in commercio), con il fine ultimo di definire la risposta del team entro 90 min dal contatto. Siccome i dati clinici e le linee guida non coprono tutti gli scenari del trattamento della TEP a rischio alto e intermedio-alto, responsabilità del PERT è anche la raccolta dei dati clinici e strumentali del paziente durante la degenza ed il follow-up, con l'obiettivo di creare banche dati e colmare tali lacune attraverso l'applicazione di conoscenze multidisciplinari e competenze interventistiche.

### CONCLUSIONI

Il CDT della TEP è attualmente indicato in pazienti con TEP a rischio alto con controindicazione a trombolisi sistemica. Tuttavia diverse evidenze suggeriscono anche il suo utilizzo anche in pazienti a rischio intermedio-alto.

La rapida espansione di tale tecnologia richiede tuttavia un'accurata selezione dei pazienti e gestione del timing appropriato per il trattamento. Nella nostra rassegna abbiamo quindi riassunto le attuali indicazioni al trattamento della TEP e al CDT, la letteratura a supporto e cercato di fornire una

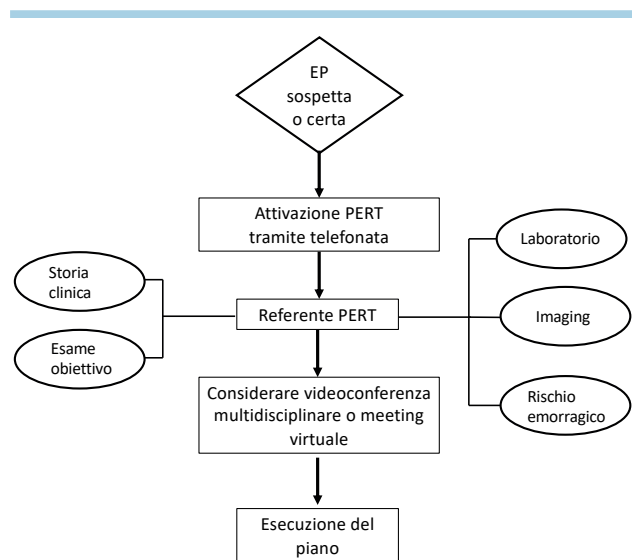


Figura 2. Modello di attivazione del Team di Risposta per l'Embolia Polmonare (PERT). EP, embolia polmonare.

guida per la standardizzazione della selezione dei pazienti, il corretto timing dell'intervento e la descrizione del tipo di dispositivi attualmente in commercio in Italia. Inoltre in considerazione della necessità di un approccio multidisciplinare a questo tipo di patologia viene proposta la creazione di un PERT e a tale riguardo proposto un algoritmo operativo che può essere applicato nelle singole realtà ospedaliere rispettando le diverse competenze specialistiche.

## RIASSUNTO

L'embolia polmonare acuta è una condizione patologica gravata da un'elevata mortalità, variabile ampiamente in base al quadro clinico ed emodinamico di presentazione del paziente. Secondo quanto emerge dalle linee guida internazionali, la trombolisi sistemica è il trattamento indicato nei pazienti che presentano EP a rischio

alto e intermedio-alto che si complicano con instabilità emodinamica, mostrandosi superiore in termini di sopravvivenza rispetto alla terapia con sola eparina, a costo tuttavia di un'elevata incidenza di sanguinamenti. In un'elevata percentuale di questi pazienti è presente una controindicazione alla trombolisi sistemica, rendendo così il trattamento transcateretere un'opzione estremamente attrattiva poiché rende possibile la riperfusione limitando le complicanze emorragiche.

Scopo di questa rassegna è quello di descrivere le attuali indicazioni al trattamento transcateretere, identificando la popolazione target e il timing del trattamento, di descrivere i dispositivi oggi in commercio e le tecniche di trattamento, esponendo i principali dati disponibili in letteratura e sottolineando l'importanza di un approccio multidisciplinare al trattamento di questa patologia.

**Parole chiave.** Embolia polmonare; Shock cardiogeno; Terapia transcateretere; Trombolisi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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;54:1901647.
2. Stein PD, Matta F, Hughes PG, Hughes MJ. Nineteen-year trends in mortality of patients hospitalized in the united states with high-risk pulmonary embolism. *Am J Med* 2021;134:1260-4.
3. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522-9.
4. Giri J, Sista AK, Weinberg I, 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;140:E774-801.
5. Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, et al. Diversity in the pulmonary embolism response team model: an organizational survey of the National PERT Consortium members. *Chest* 2016;150:1414-7.
6. Araszkiwicz A, Kurzyna M, Kopeć G, et al. Expert opinion on the creating and operating of the regional Pulmonary Embolism Response Teams (PERT). *Polish PERT Initiative. Cardiol J* 2019;26:623-32.
7. Schultz J, Andersen A, Kabrhel C, Nielsen-Kudsk JE. Catheter-based therapies in acute pulmonary embolism. *Euro-Intervention* 2018;13:1721-7.
8. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
9. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:821-9.
10. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, et al. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:179-89.
11. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-50.
12. Kuo WT, van den Bosch MAAJ, Hofmann LV, Louie JD, Kothary N, Sze DY. Catheter-directed embolectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. *Chest* 2008;134:250-4.
13. Gong M, Chen G, Zhao B, Kong J, Gu J, He X. Rescue catheter-based therapies for the treatment of acute massive pulmonary embolism after unsuccessful systemic thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:805-13.
14. Rawal A, Ardeshtna D, Hesterberg K, Cave B, Ibebuogu UN, Khouzam RN. Is there an optimal "door to cath time" in the treatment of acute pulmonary embolism with catheter-directed thrombolysis? *Ann Transl Med* 2019;7:419.
15. Greenfield LJ, Bruce TA, Nichols NB. Transvenous pulmonary embolectomy by catheter device. *Ann Surg* 1971;174:881-6.
16. Roik M, Pruszczyk P, Klok FA, Barco S, Jermakow M, Dudek D. Current use of catheter directed treatment of acute PE in Europe: results of survey of EAPCI and ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function [abstract]. *Eur Heart J* 2021;42(Suppl 1):1927.
17. Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol* 1995;21:419-24.
18. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
19. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. 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. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1382-92.
20. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest* 2015;148:667-73.
21. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1401-10.
22. St pniewski J, Kope G, Musiałek P, et al. Hemodynamic effects of ultrasound-assisted, catheter-directed, very low-dose, short-time duration thrombolysis in acute intermediate-high risk pulmonary embolism (from the EKOS-PL study). *Am J Cardiol* 2021;141:133-9.
23. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, et al. Randomized Trial comparing standard versus ultrasound-assisted thrombolysis for submassive pulmonary embolism: the SUNSET sPE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1364-73.
24. Engelberger RP, Moschovitis A, Fahrni J, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2015;36:597-604.
25. Rothschild DP, Goldstein JA, Ciacci J, Bowers TR. Ultrasound-accelerated thrombolysis.



bolysis (USAT) versus standard catheter-directed thrombolysis (CDT) for treatment of pulmonary embolism: a retrospective analysis. *Vasc Med* 2019;24:234-40.

**26.** Edla S, Rosman H, Neupane S, et al. Early versus delayed use of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in patients with acute submassive pulmonary embolism. *J Invasive Cardiol* 2018;30:157-62.

**27.** Russo F, Cianfanelli L, Chieffo A, et al. Ultrasound-assisted thrombolysis in high and intermediate-high risk pulmonary embolism patients with contraindications to systemic thrombolysis: a retrospective multicentre experience. *Thromb Res* 2022;214:40-3.

**28.** Visco E, Adamo M, Locantore E, et al. EkoSonic Endovascular System for patients with acute pulmonary embolism and contraindication to systemic fibrinolysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019;20:131-6.

**29.** Tu T, Toma C, Tapson VF, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: the FLARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:859-69.

**30.** Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, et al. Indigo aspiration system for treatment of pulmonary embolism: results of the EXTRACT-PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:319-29.

**31.** Margheri M, Vittori G, Vecchio S, et al. Early and long-term clinical results of AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2008;101:252-8.

**32.** Chechi T, Vecchio S, Spaziani G, et al. Rheolytic thrombectomy in patients with massive and submassive acute pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:506-13.

**33.** 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;57:700-6.

**34.** Mirambeaux R, León F, Bikdeli B, et al. Intermediate-high risk pulmonary embolism. *TH Open* 2019;3:e356-63.

**35.** Weinstein T, Deshwal H, Brosnahan SB. Advanced management of interme-

diate-high risk pulmonary embolism. *Crit Care* 2021;25:311.

**36.** Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team: initial 30-month experience with a novel approach to delivery of care to patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Chest* 2016;150:384-93.

**37.** Carroll BJ, Pemberton H, Bauer KA, et al. Initiation of a multidisciplinary, rapid response team to massive and submassive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2017;120:1393-8.

**38.** Mahar JH, Haddadin I, Sadana D, et al. A pulmonary embolism response team (PERT) approach: initial experience from the Cleveland Clinic. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46:186-92.

**39.** Sista AK, Friedman OA, Dou E, et al. A pulmonary embolism response team's initial 20 month experience treating 87 patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Vasc Med* 2018;23:65-71.