Clínica universitária de radiologia

Hospitais da universidade de Coimbra

Director: Prof. Doutor Filipe Caseiro-Alves

Discussão de artigo científico

Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial

Tone Enden, Ylva Haig, Nils-Einar Kløw, Carl-Erik Slagsvold, Leiv Sandvik, Waleed Ghanima, Geir Hafsahl, Pål Andre Holme, Lars Olaf Holmen, Anne Mette Njaastad, Gunnar Sandbæk, Per Morten Sandset, on behalf of the CaVenT Study Group

Lancet 2012; 379: 31–38
Published Online December 13, 2011
DOI:10.1016/S0140-6736(11)61753-4

7.03.2012

Hugo Correia

Resumo

- Introdução
- Material e métodos
- Resultados
- Discussão
- Conclusão
- Revisão crítica

Introdução

- TVP – 1/1000 pessoas por ano
  - Morbilidade substancial
- Anticoagulação oral eficaz prevenção extensão proximal trombo, TEP e recorrência
- Muitos doentes desenvolvem disfunção venosa
  - Síndrome pós-trombótico

Introdução

Síndrome pós-trombótico

- Clinicamente
  - Dor
  - Edema membros inferiores
  - Sensação de pernas pesadas
  - Alterações pigmentação cutânea
  - Úlceras venosas (casos severos)

- Após adequada anticoagulação ≈ 50 % doentes desenvolvem algum grau de SPT
  - Uso de meias elásticas (grau II) ↓50 % o seu desenvolvimento

- Assim, após realização de tratamento 1 em 4 doentes irá desenvolver SPT

Introdução

Trombólise directa

- *Watson* 2004 (revisão Cochrane)
  - Remoção do trombo por trombólise sistémica efectivamente previne o desenvolvimento de disfunção venosa e consequente SPT; contudo o risco hemorrágico inerente é inaceitável
- Trombólise directa/local mediado por cateter
  - Resultados promisores em séries isoladas
- CaVenT – Catheter-directed Venous Thrombolysis

Introdução

CaVenT

- Objectivo:
  - Avaliar se o tratamento adicional com trombólise directa guiada por catéter (TDC) na TVP aguda reduz o risco do desenolvimento de SPT

- “Outcomes”:
  - 1) Frequência de SPT aos 24 meses
  - 2) Patência ileo-femoral aos 6 meses

Material e métodos

Desenho do estudo e participantes

- Estudo multicêntrico, controlado e aleatório relativamente à eficácia e segurança de TDC com *alteplase* em doentes com primeiro episódio de TVP aguda

Material e métodos

Critérios de inclusão e exclusão

Panel 1: Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

- Age 18–75 years
- Onset of symptoms within the past 21 days
- Objectively verified (by diagnostic imaging) deep vein thrombosis localised in the upper half of the thigh, the common iliac vein, or the combined iliofemoral segment
- Informed consent

Exclusion criteria

- Anticoagulant treatment before trial entry for more than the past 7 days
- Contraindications to thrombolytic treatment, including bleeding diathesis
- Indications for thrombolytic treatment—eg, phlegmasia caerulea dolens or isolated vena cava thrombosis
- Severe anaemia (haemoglobin <80 g/L)
- Thrombocytopenia (platelets <80·10⁹/L)
- Severe renal failure (estimated creatinine clearance <30 mL/min)
- Severe hypertension—ie, persistent systolic blood pressure higher than 160 mm Hg or diastolic blood pressure higher than 100 mm Hg
- Pregnancy or thrombosis within 7 days postpartum
- Less than 14 days postsurgery or post-trauma
- History of subarachnoid or intracerebral bleeding
- Disease with life expectancy less than 24 months
- Drug misuse or mental disease that could interfere with treatment and follow-up
- Former ipsilateral proximal deep vein thrombosis
- Malignant disease needing chemotherapy
- Any thrombolytic treatment within 7 days before trial inclusion

Material e métodos

Procedimentos

- TVP aguda documentada imagiologicamente
  - Ecografia; TC se eco inconclusiva
- Grupo controlo – Tratamento convencional
  - HBPM + Varfina + meias elásticas
- Grupo TDC
  - HBPM pelo menos nos cinco primeiros dias
  - Técnica efectuada em 4 centros intervencionistas
  - Suspensão HBPM 8h antes
  - Reintrodução com Varfina 1 h após TDC
  - Carga trombótica foi avaliada diariamente durante duração da TDC por venografia directa
    - Lise completa – grau III
    - Lise 50-99 % - grau II
    - Lise < 50 % - grau I

Material e métodos

Seguimento

- *Follow up*
  - 6 e 24 meses
  - Consulta de cirurgia
    - Avaliador sem conhecimento dos doentes alocados ao grupo da TDC

Material e métodos

Diagnóstico de SPT

Panel 2: **Villalta scale for assessment of post-thrombotic syndrome (PTS)**[15,16]

Five patient-rated venous symptoms

- Pain
- Cramps
- Heaviness
- Paraesthesia
- Pruritus

Six clinician-rated signs

- Pretibial oedema
- Skin induration
- Hyperpigmentation
- Pain during calf compression
- Venous ectasia
- Redness

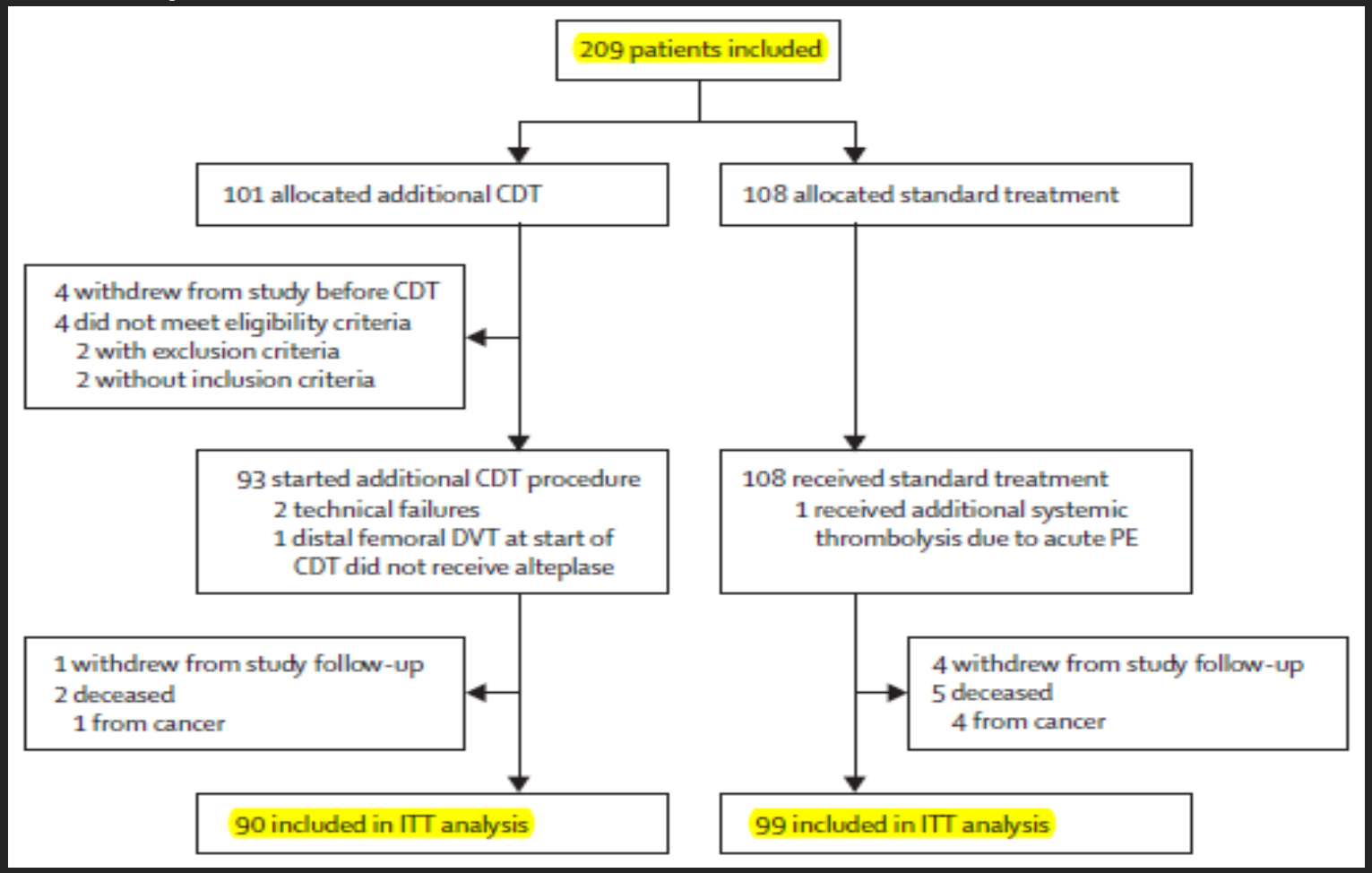
Scoring

Each sign or symptom is rated as 0 (none), 1 (mild), 2 (moderate), or 3 (severe), and summed to produce a total score. A total score of less than 5 indicates no PTS, of 5–14 indicates mild or moderate PTS, and of 15 or more (or presence of venous ulcer) indicates severe PTS.

Resultados

Constituição do grupo final de estudo

- 8 hospitais; Jan 2006 – Dez 2009; 209 doentes



Resultados

Caracterização clínica e demográfica

- Grupo final – 189 doentes
- Idade média – 51,5 anos (+/- 15,8); 70 (37,3%) sexo feminino
- Características demográficas e clínicas dos dois grupos semelhantes

	Additional catheter-directed thrombolysis (n=90)	Standard treatment only (n=99)
Baseline		
Age (years)	53·3 (15·7)	50·0 (15·8)
Women	32 (36%)	38 (38%)
Duration of symptoms (days)	6·4 (4·4)	6·8 (4·8)
Isolated pelvic deep vein thrombosis*	3 (3%)	2 (2%)
Iliofemoral deep vein thrombosis*	38 (42%)	34 (34%)
Femoral deep vein thrombosis*	45 (50%)	58 (59%)
Left-sided deep vein thrombosis	54 (60%)	61 (62%)
No risk factor for venous thrombosis	31 (34%)	26 (26%)
Transient risk factors for venous thrombosis†		
Surgery, previous 3 months	15 (17%)	13 (13%)
Trauma, previous 3 months	10 (11%)	15 (15%)
Short-term immobility	20 (22%)	19 (19%)
Infection, previous 6 weeks	6 (7%)	9 (9%)
Pregnancy, previous 3 months†	5 (6%)	3 (3%)
Hormone replacement therapy	4 (4%)	6 (6%)
Oral contraceptive pill	3 (3%)	11 (11%)
Permanent risk factors for venous thrombosis		
Previous venous thrombosis†	9 (10%)	9 (9%)
Cancer†	3 (3%)	1 (1%)
Obesity	9 (10%)	11 (11%)
Inflammatory bowel disease	0	3 (3%)
First-degree relative with venous thrombosis	9 (10%)	13 (13%)
Two risk factors for venous thrombosis	26 (29%)	18 (18%)
Three risk factors for venous thrombosis	10 (11%)	14 (14%)
Thrombophilia		
Heterozygous F5 rs6025 polymorphism	23 (26%)	22 (22%)
Homozygous F5 rs6025 polymorphism	1 (1%)	4 (4%)
F2 rs1799963 polymorphism	6 (7%)	0
Protein C deficiency	0	1 (1%)
Protein S deficiency	5 (6%)	4 (4%)
Lupus anticoagulant	0	4 (4%)
Combined thrombophilia	4 (4%)‡	4 (4%)§
At 24 months		
Daily wear of compression stockings, class II	57 (63%)	51 (52%)
Recurrent venous thromboembolism	10 (11%)	18 (18%)
Cancer diagnosis	4 (4%)	7 (7%)

Resultados

Adesão ao tratamento

		6 meses	24 meses
INR (2,0 – 3,0)	Grupo TDC	61, 1 %	65, 4 %
	Grupo controlo	52, 6 %	50, 0 %
Meias elásticas	Grupo TDC	78, 7 %	63, 3 %
	Grupo controlo	68, 7 %	51, 5 %

Resultados

Adesão ao tratamento

		6 meses	24 meses
INR (2,0 – 3,0)	Grupo TDC	61, 1 %	65, 4 %
	Grupo controlo	52, 6 %	50, 0 %
Meias elásticas	Grupo TDC	78, 7 %	63, 3 %
	Grupo controlo	68, 7 %	51, 5 %

Resultados

Trombólise directa por catéter

- Duração média de 2,4 dias (+/- 1,1)

- 43 trombólise completa (III)
- 37 trombólise parcial (II)
- 10 trombólise sem sucesso (I)

- 39 doentes efectuaram tratamento endovascular suplementar
  - 23 angioplastia por balão
  - 15 stents venosos
  - 1 filtro VCI (trombose com extensão proximal ao nível das artérias renais)

Resultados

”Outcomes”

	Additional catheter-directed thrombolysis (n=90)		Standard treatment only (n=99)		p value*
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Post-thrombotic syndrome at 24 months†	37	41·1% (31·5–51·4)	55	55·6% (45·7–65·0)	0·047
Iliofemoral patency at 6 months†‡	58	65·9% (55·5–75·0)	45	47·4% (37·6–57·3)	0·012
Post-thrombotic syndrome at 6 months§	27	30·3% (21·8–40·5)	32	32·2% (23·9–42·1)	0·77

Post-thrombotic syndrome defined as Villalta score of 5 points or higher. *χ^2 test. †Co-primary outcomes. ‡Five patients had inconclusive patency assessments and one was lost to follow-up at 6 months. §Secondary outcome.

Table 2: **Short-term and long-term outcomes**

14.4%

18.5%

Resultados

”Outcomes”

	Additional catheter-directed thrombolysis (n=90)		Standard treatment only (n=99)		p value*
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Post-thrombotic syndrome at 24 months†	37	41·1% (31·5–51·4)	55	55·6% (45·7–65·0)	0·047
Iliofemoral patency at 6 months†‡	58	65·9% (55·5–75·0)	45	47·4% (37·6–57·3)	0·012
Post-thrombotic syndrome at 6 months§	27	30·3% (21·8–40·5)	32	32·2% (23·9–42·1)	0·77

Post-thrombotic syndrome defined as Villalta score of 5 points or higher. *χ^2 test. †Co-primary outcomes. ‡Five patients had inconclusive patency assessments and one was lost to follow-up at 6 months. §Secondary outcome.

Table 2: **Short-term and long-term outcomes**

14.4%

18.5%

- Análise per-protocolo – ↓risco 17, 7 %
  - Exclusão de 3 doentes do grupo TDC que não receberam alteplase
  - Exclusão de 1 doente do grupo controlo que efectuou trombólise sistémica

Resultados

Complicações

- Complicações hemorrágicas grupo TDC (n=20)
  - 3 major
    - Hematoma parede abdominal – necessidade de UCE
    - Síndrome compartimental na face posterior perna – cirurgia
    - Hematoma região inguinal no local da punção
  - 5 clinicamente relevantes

- Complicações não hemorrágicas grupo TDC (n=4)
  - Infecção local (1); défices neurológicos transitórios (2); osteomielite vertebral (1)

- Sem eventos fatais no grupo TDC
- Sem complicações hemorrágicas no grupo controlo

- Recorrência trombótica em 28 doentes, dos quais 10 do grupo TDC (11%) e 18 do grupo controlo (18%)

Discussão

- Redução absoluta de 14, 4 % do risco de desenvolvimento, à custa de pequeno risco hemorrágico adicional

- Elevada frequência de diagnóstico de SPT (55,6 % do grupo controlo com SPT aos 24 meses!!!)

Discussão

- Elevada frequência de diagnóstico de SPT (55,6 % do grupo controlo com SPT aos 24 meses!!!)
  - Justificação dos autores:
    - elevada frequência devido ao facto de incluirem apenas doentes com TVP acima do terço médio da coxa
    - Pouca *(?)* adesão ao uso de meias compressivas
    - Os estudos prévios nesta área não incluiram critérios objectivos e padronizados para diagnóstico de SPT
    - Apesar da elevada frequência do diagnóstico de SPT em ambos os grupos, apenas foi registado 1 caso severo (úlcera) no grupo controlo
    - A escala de avaliação usada para o diagnóstico de SPT inclui critérios sintomatológicos do doente com inerente subjectividade

Discussão

- Autores consideram grupo de estudo representativo
  - Doentes seleccionados na prática clínica diária
  - Locais de rastreio incluiram diferentes tipos de hospitais (distritais e centrais)

- Registam possíveis limitações devido a diferenças locais de execução técnica nos 4 centros intervencionistas

Discussão

- Excluindo as complicações hemorrágicas sem significado clínico, autores referem taxa de 9% de complicações hemorrágicas no grupo TDC
- Este valor é semelhante ao de relatos anteriores

Discussão

- Excluindo as complicações hemorrágicas sem significado clínico, autores referem taxa de 9% de complicações hemorrágicas no grupo TDC
- Este valor é semelhante ao de relatos anteriores
  - Para um ganho de 14,4% no risco de desenvolvimento de SPT, será 9% um risco pequeno (?)

Conclusão

In conclusion, additional CDT improved the clinically relevant long-term outcome after iliofemoral DVT by reducing PTS compared with conventional treatment with anticoagulation and elastic compression stockings alone. This improvement was at a cost of a small additional risk of bleeding, emphasising the importance of patient selection and securely performed invasive procedures. Our findings are promising and supplement the scarce and weak documentation on prevention of PTS. We believe that our result is an important contribution to the evidence base for treatment of severe DVT and should be taken into account when clinical guidelines are revised.

Revisão crítica

- Único estudo aleatório com grupo de controlo, demonstrando eficácia clínica do procedimento TDC
  - "Intention to treat analysis" – ganho de 14,4 %
  - Análise per-protocolo – ganho de 17 % (menos representativa por introduzir enviesamento de selecção)

- Risco hemorrágico de 9 % é considerável

- O método de avaliação da patência ileo-femoral aos 6 meses foi omitido. Em resumo do artigo anterior do mesmo grupo publicado em Ago de 2009 foi referida a ecografia e a pletismografia gasosa
  - Ecografia não é método de escolha; próprios autores referem limitação da ecografia no artigo
  - Grupo de controlo com 47,4 % aos 6 meses (valor baixo)

- Pouca informação clínica precisa relativamente ao procedimento intervencionista, impossibilitando a sua reprodutibilidade por outros