



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Quelles sont les indications et les modalités de la reperfusion vasculaire au cours de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë ?

What are the indications and options for vascular reperfusion in the acute phase of pulmonary embolism?

**G. Meyer^{a,b}, N. Meneveau^{a,c}, O. Sanchez^{a,d,e,*},
pour le groupe de travail Recommandations de bonne
pratique pour la prise en charge de la MVTE**

^a F-CRIN INNOVTE, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^b Inserm UMRS 970, Inserm CIC 1418, service de pneumologie et de soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, Université de Paris, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

^c Service de cardiologie, EA3920, université de Bourgogne-Franche Comté, CHU Jean-Minjoz, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

^d Université de Paris, Service de pneumologie et soins intensifs, AH–HP, Hôpital Européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France

^e Innovations Thérapeutiques en Hémostase, INSERM UMRS 1140, 75006 Paris, France

Support respiratoire et hémodynamique

L'oxygénothérapie

L'administration d'une oxygénothérapie est indiquée en cas de saturation artérielle en oxygène < 90 % sous air ambiant. La présence exceptionnelle d'une hypoxémie réfractaire doit conduire à rechercher un foramen ovale perméable

secondaire à une élévation de la pression de l'oreillette droite. Le recours à une ventilation mécanique, parfois nécessaire, peut être associé à une baisse du retour veineux et une aggravation du débit cardiaque chez les patients avec défaillance ventriculaire droite.

Le traitement de la défaillance ventriculaire droite

La défaillance ventriculaire droite peut conduire à une baisse sévère du débit cardiaque à l'origine du décès chez les patients avec embolie pulmonaire (EP) à haut risque. Un remplissage vasculaire limité (≤ 500 mL) améliore l'index cardiaque des patients ayant une EP avec insuffisance

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.

Adresse e-mail : olivier.sanchez@aphp.fr (O. Sanchez).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.05.004>

0761-8425/© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de SPLF.

circulatoire de repos et pression systémique conservée [1,2]. Un remplissage vasculaire plus important est susceptible d'aggraver la distension du ventricule droit, de limiter le remplissage ventriculaire gauche et à terme, de réduire le débit cardiaque systémique [3]. Le recours aux amines pressives est souvent nécessaire en attendant que le traitement de reperfusion (pharmacologique, chirurgical ou instrumental) soit efficace.

L'assistance circulatoire

La mise en place d'une assistance circulatoire (*extracorporeal membrane oxygenation* [ECMO]) peut être utile chez les patients avec EP à haut risque et défaillance circulatoire ou arrêt cardiaque. Les données disponibles se limitent à de petites séries, rétrospectives le plus souvent, et font état d'une survie oscillant entre 35 et 70 % [4–6]. Une série française rétrospective portant sur 52 patients avec EP à haut risque laisse à penser que l'ECMO ne doit pas se concevoir comme un traitement à part entière de l'EP, mais comme une thérapeutique d'appoint s'inscrivant dans une stratégie de reperfusion par embolectomie chirurgicale ou percutanée [7].

Le traitement thrombolytique dans l'EP

Une revue de la base Cochrane fait état de 18 études randomisées en 46 ans, ayant inclus un total de 2197 patients et qui ont comparé différents agents thrombolytiques à un traitement anticoagulant par héparine non fractionnée (HNF) [8]. Cinq méta-analyses ont été publiées entre 2014 et 2015 [9–13]. L'interprétation des données issues des essais randomisés nécessite de prendre en considération un certain nombre de limitations. La sévérité de l'EP, le critère de jugement principal, la nature de l'agent thrombolytique utilisé, sa posologie, sa durée d'administration varient en effet d'une étude à l'autre. En outre, les critères cliniques d'instabilité hémodynamique, de choc ou d'hémorragie ne sont pas définis de façon standardisée.

Une désobstruction vasculaire pulmonaire et une diminution plus rapide de la pression artérielle pulmonaire et des résistances pulmonaires et de la dilatation ventriculaire droite sont observées sous traitement thrombolytique comparativement à l'HNF [14–26]. Les études focalisées sur des critères d'évaluation cliniques sont rares et souffrent d'un manque de puissance statistique qui limite l'interprétation de leurs résultats [17,27,28]. Une réduction de la mortalité et des récurrences emboliques est rapportée dans les données issues des méta-analyses dans les études qui ont inclus des patients avec EP à haut risque définie par un état de choc ou une hypotension artérielle systémique. Ce bénéfice est grevé d'un risque accru d'hémorragie sévère (9,2 %), en particulier intracrânienne (1,5 %) [9,10] (Tableaux 1 et 2). Il convient toutefois de noter que la majorité de ces données est issue d'études anciennes avec des procédures diagnostiques invasives et des doses de thrombolytiques élevées.

La place de la thrombolyse dans les EP à risque intermédiaire, définies par la présence d'une dysfonction ventriculaire droite et une élévation de la troponine chez des patients stables sur le plan hémodynamique, a été évaluée dans l'étude PEITHO ayant inclus 1006 patients [27].

Tableau 1 Méta-analyse de Chatterjee et al. [9] comparant fibrinolyse associée à l'héparine à l'héparine seule dans l'embolie pulmonaire.

Résultat [référence]	Fibrinolyse vs anticoagulants OR (IC ₉₅ %)	Nombre de sujets à traiter
Mortalité toutes causes [55]	0,53 (0,32–0,88)	59
Récidive EP [56]	0,40 (0,22–0,74)	54
Hémorragies majeures [55]	2,73 (1,91–3,91)	18
Hémorragies cérébrales [56]	4,63 (1,78–12,04)	78
Hémorragies majeures (pts > 65 ans) [57]	3,10 (2,10–4,56)	11
Hémorragies majeures (pts ≤ 65 ans) [57]	1,25 (0,50–3,14)	176
EP à risque intermédiaire (n = 8 études)		
Mortalité toutes causes [27]	0,48 (0,25–0,92)	65
Hémorragies majeures [27]	3,19 (2,07–4,92)	18

Le traitement thrombolytique était associé à une réduction des épisodes de décompensation hémodynamique (1,6 % vs 5,0 %, $p=0,002$) au prix d'un risque accru d'hémorragies sévères extracrâniennes (6,3 % vs 1,2 %, $p<0,001$) et intracrâniennes (2,0 % vs 0,2 %, $p=0,003$), sans impact sur la mortalité (1,2 % vs 1,8 % ; $p=0,43$) ; la différence en termes de saignements était plus particulièrement nette chez les malades âgés de 75 ans ou plus, alors que le rapport risque/bénéfice semblait meilleur chez les malades plus jeunes [27].

Les données épidémiologiques tendent à confirmer les résultats des études randomisées. Parmi les 72 230 patients avec EP à haut risque pris en charge aux États-Unis entre 1999 et 2008, le recours à un traitement thrombolytique, proposé à 30 % d'entre eux, était associé à une réduction de 80 % de la mortalité hospitalière comparé au traitement anticoagulant conventionnel (RR = 0,20 [0,19 ; 0,22] ; $p<0,001$) [29]. À l'inverse, un risque de mortalité accru a été observé chez les patients du registre RIETE soumis à une thrombolyse en l'absence d'hypotension artérielle systémique (OR = 2,32 [1,15 ; 4,68] ; $p=0,018$) [30].

Les agents thrombolytiques, leurs posologies et contre-indications sont rapportés dans le Tableau 3. L'administration intraveineuse d'une perfusion courte d'altéplase (100 mg sur 2 h) est aujourd'hui privilégiée par rapport à celle des thrombolytiques de 1^{re} génération (streptokinase et urokinase). L'héparine non fractionnée peut être administrée simultanément en perfusion continue avec l'altéplase. Elle doit être interrompue pendant la perfusion de streptokinase ou d'urokinase [31].

Tableau 2 Méta-analyse de Marti et al. [10] comparant fibrinolyse associée à l'héparine à l'héparine seule dans l'embolie pulmonaire.

	Études incluant des EP à haut risque OR (IC ₉₅ %)	EP à risque intermédiaire OR (IC ₉₅ %)	EP à bas risque ou à risque intermédiaire OR (IC ₉₅ %)	Différence inter-groupes <i>p</i>
Mortalité	0,48 (0,20–1,15)	0,42 (0,17–1,03)	0,96 (0,41–2,24)	0,36
Mortalité liée à l'EP	0,15 (0,03–0,78)	0,17 (0,05–0,67)	0,63 (0,20–1,97)	0,23
Décès ou escalade thérapeutique	0,18 (0,04–0,79)	0,37 (0,20–0,69)	0,35 (0,18–0,66)	0,67
Récidive EP	0,97 (0,31–2,98)	0,25 (0,06–1,03)	0,46 (0,17–1,21)	0,33

Tableau 3 Agents thrombolytiques approuvés dans le traitement de l'EP, posologies et contre-indications.

Molécule	Régime	Contre-indications à la fibrinolyse
Streptokinase	250 000 U en dose de charge sur 30 min, suivi de 100 000 U/h sur 12–24 h Régime accéléré : 1,5 million U sur 2 h	Absolues : AVC hémorragique ou de nature indéterminée ; AVC ischémique datant de < 6 mois ; traumatisme SNC ou néoplasme ; traumatisme majeur, chirurgie, ou traumatisme crânien dans les 3 semaines précédentes ; hémorragie gastro-intestinale au cours du dernier mois ; risque hémorragique documenté Relatives : AIT au cours des 6 derniers mois ; traitement par anticoagulant oral en cours ; grossesse ou < 1 semaine post-partum ; impossibilité de compression au point de ponction ; manœuvres de ressuscitation ; hypertension réfractaire (PAS > 180 mmHg) ; insuffisance hépatique sévère ; endocardite infectieuse ; ulcère gastrique évolutif
Urokinase	4400 U/kg de poids corporel en dose de charge sur 10 min, suivi de 4400 U/kg/h sur 12–24 h Régime accéléré : 3 million U sur 2 h	
Altéplase	100 mg sur 2 h (bolus initial de 10 mg suivi de 90 mg en 2 h) Régime accéléré : 0,6 mg/kg sur 15 min (dose maximale 50 mg)	

R5.1 – En cas d'EP à haut risque [état de choc ou en cas d'instabilité hémodynamique (PAS < 90 mmHg pendant au moins 15 minutes)] et en l'absence de contre-indication absolue, il est recommandé d'administrer un traitement thrombolytique intraveineux (grade 1+).

R5.2 – En cas d'EP de gravité intermédiaire élevé, il est recommandé de ne pas administrer un traitement thrombolytique intraveineux en première intention (grade 1–).

Embolectomie chirurgicale

La place de l'embolectomie chirurgicale dans la prise en charge de l'EP aiguë n'a fait l'objet d'aucune étude randomisée. Les données disponibles sur cette approche thérapeutique sont très limitées et essentiellement rétrospectives.

L'embolectomie chirurgicale ne se conçoit que dans le cadre des EP à haut risque en particulier lorsqu'une indication de thrombolyse est retenue et qu'elle est contre indiquée ou s'est soldée par un échec [31–33]. La présence de thrombus intracavitaire en échocardiographie, en particulier lorsqu'il est enclavé dans un foramen ovale

perméable peut également constituer une indication chirurgicale [34,35].

Sur le plan technique, l'embolectomie chirurgicale est réalisée sous circulation extracorporelle, sans clampage aortique ni cardioplégie, et doit être pratiquée par une équipe expérimentée. En l'absence d'instabilité hémodynamique préalable, la mortalité opératoire des EP est de l'ordre de 6 % [36–39]. La survie, la symptomatologie fonctionnelle et la qualité de vie se révèlent également satisfaisantes au long cours [40–43]. La réalisation d'une embolectomie au décours d'une thrombolyse majore le risque hémorragique mais ne constitue pas une contre-indication absolue à la chirurgie [32,33]. Elle est associée à une évolution hospitalière plus favorable qu'une nouvelle thrombolyse en cas d'échec de la première [32].

Reperfusion instrumentale percutanée

Les données scientifiques concernant la place de la reperfusion instrumentale percutanée dans le traitement de l'EP aiguë sont limitées. Une seule étude randomisée a été conduite qui a inclus 59 patients avec EP à risque intermédiaire définie par la présence d'une dysfonction ventriculaire droite échocardiographique [44]. Trente-cinq études ont été publiées regroupant 1253 patients et ayant

fait l'objet de 4 méta-analyses ou revues systématiques [45–54].

Le principe de la reperfusion instrumentale repose sur la mise en place d'un cathéter dans les artères pulmonaires, introduit par voie veineuse fémorale. Différents types de cathéters sont aujourd'hui disponibles qui permettent une approche mécanique par fragmentation, ou aspiration du thrombus, ou plus souvent une approche pharmacomécanique associant une fragmentation du thrombus par ultrasons et une thrombolyse in situ à dose réduite. Le succès procédural de cette approche percutanée est de l'ordre de 87 % défini par une stabilisation hémodynamique, une correction de l'hypoxie et l'absence de décès hospitalier [46]. Ces chiffres, issus de la compilation de petites séries sont susceptibles d'être le sujet de biais de publication.

Comparée au traitement héparinique conventionnel, cette approche instrumentale a montré une amélioration significative du rapport des diamètres ventricule droit/ventricule gauche en échographie à 24 heures dans l'étude ULTIMA, sans majoration du risque hémorragique [44]. Deux registres prospectifs, multicentriques, les registres SEATTLE 2 et PERFECT [50,53] ont confirmé l'amélioration significative de la fonction ventriculaire droite ou des pressions artérielles pulmonaires chez les patients avec EP à risque intermédiaire ou élevé. Aucune hémorragie cérébrale n'a été observée dans ces deux registres ayant regroupé au total 251 patients, mais un taux de complication hémorragique grave de 10 % a été rapporté dans le registre SEATTLE 2 [53].

L'interprétation de ces résultats doit prendre en compte le caractère limité des données, l'absence d'étude comparative avec un traitement thrombolytique intraveineux et l'absence d'informations sur l'évolution clinique au long terme des patients. Des biais de publication ne sont pas à exclure, compte tenu des taux très faibles de complications hémorragiques graves rapportés dans la littérature chez des patients ayant fait l'objet d'un abord veineux fémoral et d'un traitement thrombolytique. En outre, il convient de prendre en considération qu'en plus d'infrastructures appropriées, une expertise médicale locale est nécessaire à la réalisation de ce type d'intervention. Les matériels utilisés et l'instabilité des malades nécessitent une maîtrise de la technique et un environnement de réanimation et de chirurgie cardiaque de façon à pouvoir mettre en œuvre rapidement une technique de suppléance cardiovasculaire ou une embolectomie chirurgicale. Enfin, aucun des cathéters actuellement disponibles sur le marché ne fait l'objet d'un remboursement en France.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, Guy Meyer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires/entreprises Bayer, Daiichi Sankyo, Sanofi Aventis, Léo Pharma, BMS-Pfizer, Stago, Boehringer Ingelheim. Au cours des 5 dernières années, Guy Meyer a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études

R5.3 – Chez les patients avec une EP à haut risque et ayant une contre-indication ou après échec du traitement thrombolytique, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (grade 1+). Les centres experts ont été définis par la possibilité de mettre en œuvre une technique de suppléance cardiovasculaire et une embolectomie chirurgicale et/ou percutanée.

R5.4 – Chez les patients avec une EP à haut risque et ayant une contre-indication au traitement thrombolytique, ou après échec des thrombolytiques, il est suggéré de réaliser une embolectomie chirurgicale ou, en alternative, une reperfusion percutanée (grade 2+). Le choix entre ces deux techniques dépend notamment des moyens et de l'expertise locale.

cliniques promues par les laboratoires/entreprises Bayer, Boehringer Ingelheim, Léo Pharma, BMS-Pfizer.

Au cours des 5 dernières années, Nicolas Meneveau a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des laboratoires Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Boehringer, Daiichi Sankyo, EKOS BTG. Au cours des 5 dernières années, Nicolas Meneveau a été investigateur principal, coordonnateur, responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Boehringer, Daiichi Sankyo, EKOS BTG.

Au cours des 5 dernières années, Olivier Sanchez a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires Bayer ; BMS-Pfizer ; MSD ; Léo Pharma ; Sanofi Aventis. Au cours des 5 dernières années, Olivier Sanchez a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires Bayer ; MSD.

Références

- [1] Mercat A, Diehl JL, Meyer G, et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540–4.
- [2] Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226–41.
- [3] Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60:132–5.
- [4] Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015;30:611–6.
- [5] Combes A, Leprince P, Luyt CE, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008;3:1404–11.

- [6] Aso S, Matsui H, Fushimi K, et al. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care* 2016;20:80.
- [7] Meneveau N, Guillon B, Planquette B, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018;39:4196–204 [In press].
- [8] Hao Q, Dong BR, Yue J, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD004437.
- [9] Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414–21.
- [10] Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605–14.
- [11] Nakamura S, Takano H, Kubota Y, et al. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:1086–95.
- [12] Wang TF, Squizzato A, Dentali F, et al. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood* 2015;125:2191–9.
- [13] Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, et al. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134:1265–71.
- [14] Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:e82–6.
- [15] Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *Plasminogen activator Italian multicenter study 2*. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520–6.
- [16] Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507–11.
- [17] Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:459–68.
- [18] Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;8:966–70.
- [19] Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:293–8.
- [20] Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, et al. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18:1141–8.
- [21] Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057–63.
- [22] Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:239–45.
- [23] Tebbe U, Graf A, Kamke W, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138:39–44.
- [24] Tebbe U, Bramlage P, Graf A, et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;101:557–62.
- [25] Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci* 2011;341:33–9.
- [26] Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273–7.
- [27] Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402–11.
- [28] Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143–50.
- [29] Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465–70.
- [30] Riera-Mestre A, Jimenez D, Muriel A, et al. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:751–9.
- [31] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–69 [69a–69k].
- [32] Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043–50.
- [33] Aklog L, Williams CS, Byrne JG, et al. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105:1416–9.
- [34] Myers PO, Bounameaux H, Panos A, et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;137:164–70.
- [35] Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995;129:826–7.
- [36] Edelman JJ, Okiwelu N, Anvardeen K, et al. Surgical pulmonary embolectomy: experience in a series of 37 consecutive cases. *Heart Lung Circ* 2016;25:1240–4.
- [37] Neely RC, Byrne JG, Gosev I, et al. Surgical embolectomy for acute massive and submassive pulmonary embolism in a series of 115 patients. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1245–51 [discussion 51–2].
- [38] Yoo JW, Choi HC, Lee SJ, et al. Comparison between systemic and catheter thrombolysis in patients with pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2016;34:985–8.
- [39] Cho YH, Sung K, Kim WS, et al. Management of acute massive pulmonary embolism: is surgical embolectomy inferior to thrombolysis? *Int J Cardiol* 2016;203:579–83.
- [40] Takahashi H, Okada K, Matsumori M, et al. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012;94:785–91.
- [41] Aymard T, Kadner A, Widmer A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy – should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:90–4 [discussion 4].
- [42] Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, et al. Improved mid-term outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1423–9.
- [43] Vohra HA, Whistance RN, Mattam K, et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1747–52.
- [44] Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis

- for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479–86.
- [45] Avgerinos ED, Chaer RA. Catheter-directed interventions for acute pulmonary embolism. *J Vasc Surg* 2015;61:559–65.
- [46] Bajaj NS, Kalra R, Arora P, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016;225:128–39.
- [47] Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis – a meta-analysis. *Vasa* 2015;44:195–202.
- [48] Jaff MR, McMurry 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.
- [49] Kuo WT. Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23 [67–79 e4; quiz 79].
- [50] 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.
- [51] Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1431–40.
- [52] Mostafa A, Briasoulis A, Shokr M, et al. Ultrasound accelerated thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and proportion meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;211:27–30.
- [53] 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.
- [54] Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, et al. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016.
- [55] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007;120:700–5.
- [56] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60.
- [57] Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1660–7.