



XXIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
11-14 października 2017 Gdańsk

Małowicka M.¹, Ryś P.¹, Olewińska E.¹, Mikita-Gądek M.¹, Czok K.¹, Słowik A.²
1-HTA Consulting, Kraków, Polska, 2-Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

Sponsor: Medtronic Poland Sp. z o.o

Medtronic
Further Together

Wprowadzenie

Udar mózgu dotyka w Polsce rocznie ok. 80 tys. ludzi, spośród których 21% umiera w ciągu pierwszych 3 miesięcy po udarze, a dalsze 30% w ciągu roku. Większość pozostałych przy życiu chorych zmaga się z różnego stopnia niepełnosprawnością. [1, 2] Ze względu na starzenie się społeczeństw europejskich i zwiększanie się populacji osób po 65 roku życia, przewiduje się wzrost liczby udarów mózgu w krajach europejskich z 1,1 mln w roku 2000 do 1,5 mln w 2025 roku. [1] Trombektomia mechaniczna (MT) to zabieg polegający na usunięciu zakrzepu za pomocą cewnika bezpośrednio z naczyń mózgowych, stosowana jest w przypadku niedrożności dużych tętnic mózgu w ostrym udarze niedokrwiennym (AIS).

Celem niniejszego przeglądu była ocena efektywności klinicznej MT z wykorzystaniem urządzeń II generacji (typu *stent-retriever*; stenty niedoczepiane) w leczeniu AIS u pacjentów leczonych IV rt-PA lub z przeciwwskazaniami do IV rt-PA.

Metodyka

Przegląd systematyczny

Przeprowadzono systematyczny przegląd medycznych baz danych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), rejestrów badań klinicznych, stron internetowych towarzystw naukowych, producentów oraz wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL) w celu odnalezienia badań spełniających następujące kryteria:

- **Populacja:** dorośli pacjenci z AIS leczeni IV rt-PA lub z przeciwwskazaniami do IV rt-PA;
- **Interwencja:** MT tętnic mózgowych za pomocą urządzeń typu *stent-retrievers*, dodana do terapii standardowej (BSC), obejmującej IV rt-PA;
- **Komparatory:** terapia standardowa z uwzględnieniem IV rt-PA;
- **Punkty końcowe:** ocena sprawności w skali mRS, aktywność dnia codziennego w skali Barthel, zgon, bezpieczeństwo;
- **Metodyka badań klinicznych:** RCT.

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 12 maja 2017 r.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano program Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Wyniki

Źródła danych

- Kryteria włączenia spełniło 7 badań RCT opisanych w 13 publikacjach (ESCAPE [3, 4], EXTEND IA [5, 6], MR CLEAN [7–9], REVASCAT [10, 11], SWIFT PRIME [12, 13], THRACE [14] oraz PISTE [15]) (Tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka włączonych badań

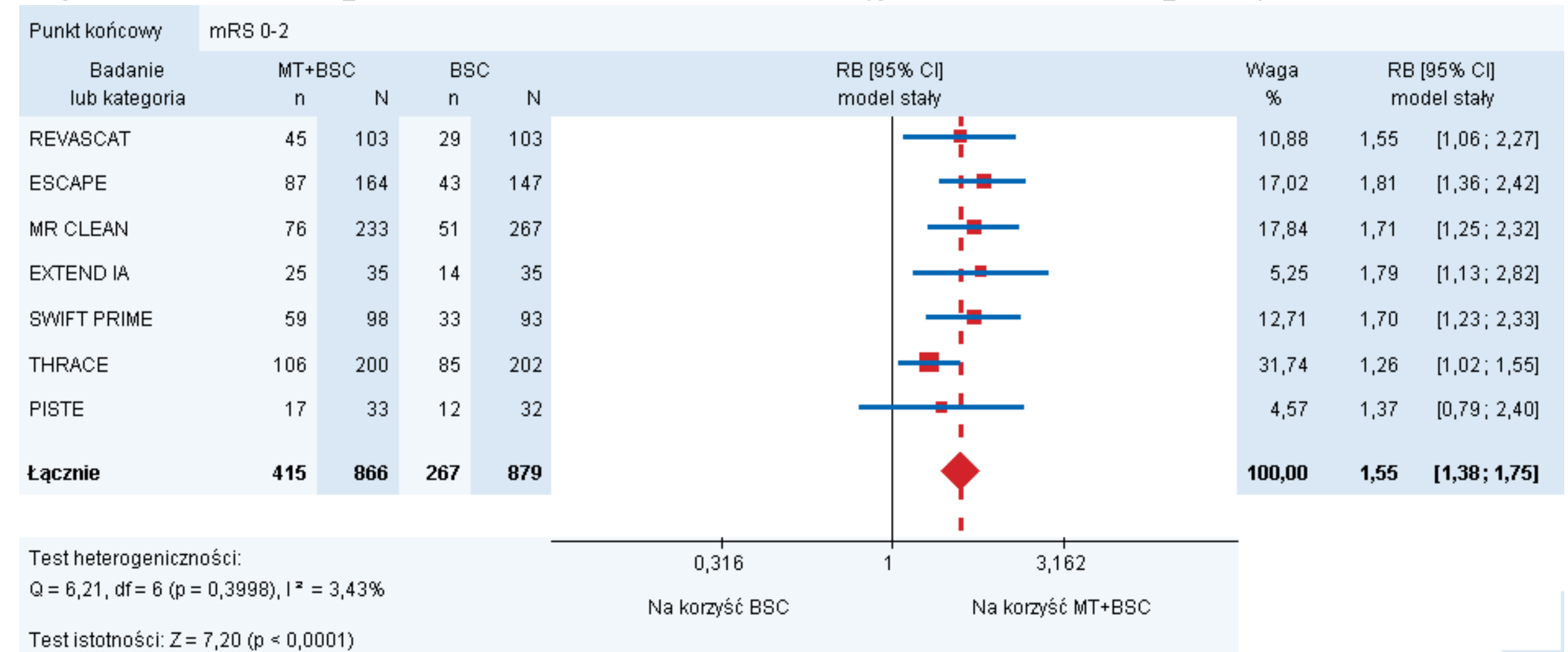
Badanie	Porównanie	N pacjentów	Wiek w latach	% mężczyzn	NIHSSc
MR CLEAN	MT ^a + BSC ^b vs BSC ^b	500	65,8 ^c vs 65,7 ^c	57,9 vs 58,8	17 vs 18
ESCAPE	MT + BSC ^b vs BSC ^b	315	71 ^c vs 70 ^c	47,9 vs 47,3	16 vs 17
EXTEND-IA	MT + IV rt-PA vs IV rt-PA	70	68,6 ^d vs 70,2 ^d	49,0 vs 49,0	17 vs 13
EXTEND-IA	MT + BSC ^b vs BSC ^b	206	65,7 ^d vs 67,2 ^d	53,4 vs 52,4	17 vs 17
SWIFT-PRIME	MT + IV rt-PA vs IV rt-PA	196	65,0 ^d vs 66,3 ^d	55,1 vs 46,8	17 vs 17
THRACE	MT + IV rt-PA vs IV rt-PA	412	66 ^c vs 68 ^c	57 vs 50	18 vs 17
PISTE	MT + IV rt-PA vs IV rt-PA	65	67 ^d vs 64 ^d	39 vs 50	18 vs 14

a) Pacjenci mogli otrzymać również alteplazę lub urokinazę podawane dotętniczo. Łącznie 24 pacjentów (10,3%) otrzymało rt-PA dotętniczo.
b) W ramach BSC pacjenci otrzymywali m.in. IV rt-PA.
c) Mediana.
d) Średnia.

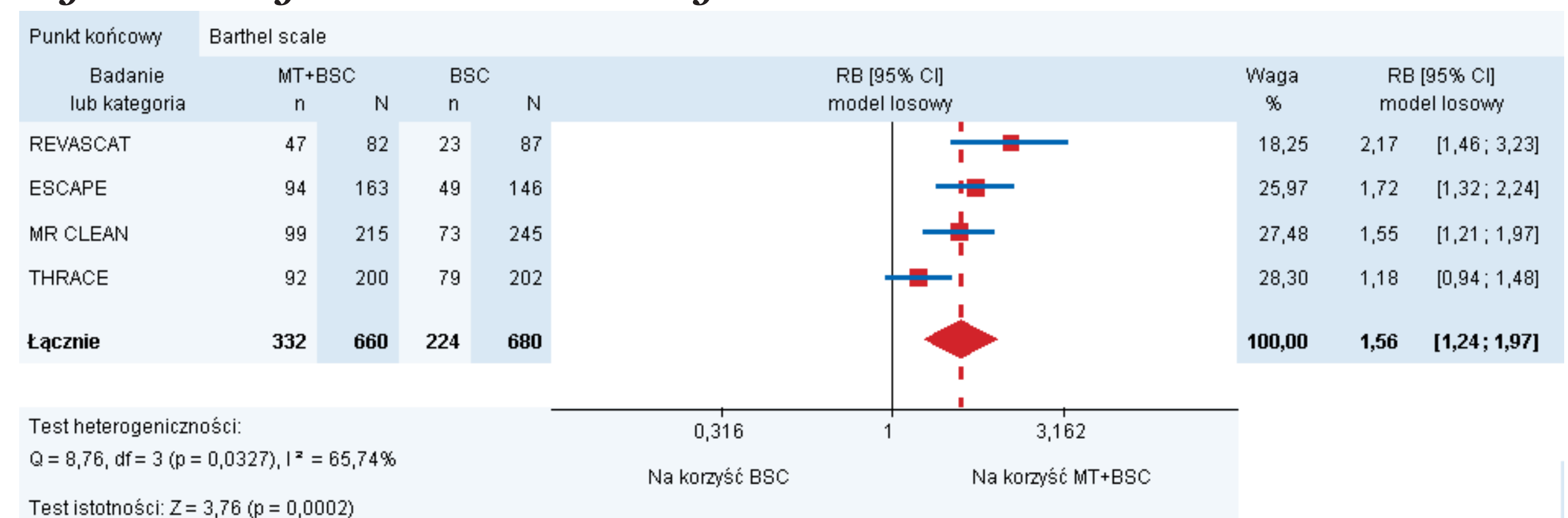
Skuteczność

- Ocenę sprawności w skali mRS oceniono we wszystkich 7 badaniach, których metaanaliza wykazała, że 48% pacjentów w grupie badanej osiągnęło wyniki mRS 0-2 w ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia w porównaniu do 30% w grupie kontrolnej (Wykres 1). Analiza warstwowa wykazała, że korzyści ze stosowania MT odnieśli zarówno pacjenci z przeciwwskazaniami do IV rt-PA, jak i nieskutecznie leczeni IV rt-PA (p dla interakcji > 0,05).

Wykres 1. Ocena sprawności w skali mRS w ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia



Wykres 2. Aktywność dnia codziennego oceniana w skali Barthel



- Aktywność dnia codziennego w skali Barthel raportowano w 4 pracach. Metaanaliza wykazała, iż odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak niepełnosprawności utrudniającej wykonywanie czynności dnia codziennego, był istotnie statystycznie większy w grupie MT, niż w ramieniu kontrolnym (Wykres 2).

Bezpieczeństwo

W grupie MT nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, krwawień śródczaszkowych oraz zgonów (Tabela 2).

Tabela 2. Ryzyko zdarzeń niepożądanych (wyniki metaanaliz)

PK	n badań / n pacjentów	MT + BSC vs BSC	RR [95% CI]
SAE	3 / 733	44% vs 39%	1,14 [0,96; 1,35]
SICH	5 / 1158	5% vs 4%	1,12 [0,66; 1,88]
ZGONY	7 / 1755	15% vs 17%	0,87 [0,70; 1,07]

Wnioski

MT dodana do BSC jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z AIS, u których zwiększa szansę uzyskania całkowitej lub funkcjonalnej niezależności, zmniejsza ryzyko niepełnosprawności utrudniającej wykonywanie czynności dnia codziennego przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

AIS	Ostry udar niedokrwienny (Acute ischaemic stroke)	mRS	Zmodyfikowana skala Rankina (Modified Rankin scale)
BSC	Najlepsza opieka standardowa (Best standard care)	NIHSS	Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia (National Institute of Health Stroke Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)	RB	Korzyść względna (Relative benefit)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)	RR	Ryzyko względne (Relative risk)
IV rt-PA	Tkankowy aktywator plazminogenu podawany dożylnie (Intra vascular recombinant tissue plasminogen activator)	SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious adverse events)
MT	Mechaniczna trombektomia (Mechanical Thrombectomy)	SICH	Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe (Symptomatic intracranial hemorrhage)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)	URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Bibliografia

1. 10.1111/1468-1331.2006.01138.x
2. 10.15557/AN.2014.0026
3. 10.1111/j.12424
4. 10.1056/NEJMoa1414905
5. 10.1056/NEJMoa1414792
6. 10.1111/j.12206
7. 10.1056/NEJMoa1411587
8. 10.1186/1745-6215-15-343
9. 10.1177/1747493016641969
10. 10.1056/NEJMoa1503780
11. 10.1111/j.12157
12. 10.1056/NEJMoa1415061
13. 10.1111/j.12459
14. 10.1016/S1474-4422(16)30177-6
15. 10.1136/jnnp-2016-314117