



EUROTRANSFER – EUROPEJSKI WIELOOŚRODKOWY REJESTR PACJENTÓW Z ZAWAŁEM MIĘŚNIA SERCOWEGO. PRZEGLĄD WYBRANYCH ANALIZ Z WYKORZYSTANIEM WSKAŹNIKA SKŁONNOŚCI (*PROPENSITY SCORE*)

*Zbigniew Siudak, Cardiology Department, Heart Center in Östergötland,
University Hospital, Linköping, Sweden*

Grzegorz Harańczyk, StatSoft Polska Sp. z o.o.

Badanie *EUROTRANSFER* jest jednym z większych międzynarodowych projektów naukowych koordynowanych przez polskich naukowców (ośrodek krakowski). W rejestrze *Eurotransfer* zbierano dane o kolejnych chorych leczonych z powodu zawału serca w 15 specjalistycznych ośrodkach kardiologicznych leczących zawał serca metodami inwazyjnymi (przezskórna angioplastyka tętnic wieńcowych) w Europie w okresie od 2005 do 2007 roku.

Dane zbierano, używając elektronicznego sposobu raportowania informacji o przebiegu choroby pacjenta (www.eurotransfer.org). Ostatecznie do rejestru włączono 1650 pacjentów. Wyniki i dokładne analizy rejestru zaowocowały wieloma ciekawymi i istotnymi obserwacjami klinicznymi, które mogą mieć wpływ na leczenie zawału serca w przyszłości.

Jednym z celów badania było zweryfikowanie, czy zastosowanie leków z grupy blokerów receptorów GP2b/3a w fazie przedszpitalnej w porównaniu do fazy szpitalnej lub niezastosowanie w ogóle tego leku ma korzystne działanie rokownicze. W badaniach rejestrowych często występują różnice w charakterystykach wyjściowych, demograficznych itp. między badanymi grupami, dlatego należało rozważyć analizy statystyczne anihilujące wpływ tych potencjalnych czynników zakłócających. W tym celu wykorzystano wskaźnik skłonności (*propensity score*). Wyniki rejestru zostały zaprezentowane podczas europejskich i amerykańskich konferencji kardiologicznych.

Wstęp

Od wielu już lat optymalną metodą leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST jest pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa (pPCI), pod warunkiem, że zostanie wykonana przez doświadczony zespół operatorów, w ciągu 90 minut od rozpoznania zawału



serca [1]. Jedynie część szpitali jest w stanie zapewnić 24-godzinne dyżury zawałowe z doświadczonymi w leczeniu pPCI operatorami. Dlatego coraz częściej zdarza się, że szpitale nieposiadające pracowni hemodynamiki w ramach współpracy przesyłają chorych z zawałem serca do ośrodka referencyjnego dysponującego możliwością leczenia pPCI. Meta-analizy randomizowanych badań klinicznych potwierdziły, że pPCI jest skuteczniejszą metodą leczenia niż klasyczne stosowanie leków trombolitycznych [2]. Niemniej jednak wspomagające leczenie farmakologiczne nadal odgrywa dużą rolę w leczeniu zawału serca. Wprowadzenie blokerów receptora GP 2b/3a, w szczególności abciksymbabu, miało znaczący wpływ na wyniki leczenia pacjentów z zawałem serca. Ostatnia meta-analiza Montalescot i wsp. potwierdziła długotrwałe korzyści płynące z zastosowania abciksymbabu w zawałe serca leczonym inwazyjnie w szpitalu dysponującym pracownią hemodynamiki [3]. Jednocześnie powstaje pytanie, jak wcześnie należało by rozpoczynać terapię abciksymbabem. Czy należało by „wyprowadzić” abciksymbab poza pracownię hemodynamiki i podawać lek już w momencie rozpoznania zawału serca i transportu chorego do pracowni hemodynamiki? W ostatnio opublikowanym badaniu Rakowski i wsp. udowodnili, że wczesne podanie abciksymbabu u chorych z pierwszym zawałem serca ściany przedniej wpływa korzystnie i istotnie na drożność tętnicy dozawałowej przed zabiegiem, lepszą perfuzję miokardium po pPCI oraz mniejszą enzymatyczną wielkość zawału serca [4]. Meta-analiza 6 badań z zastosowaniem blokerów GP 2b/3a u 602 pacjentów przeprowadzona przez Goedicke i wsp. wykazała, że wcześniejsze podanie abciksymbabu poprawia drożność tętnicy dozawałowej oraz rezolucję odcinka ST w EKG. Widoczny był także trend w kierunku zmniejszonej śmiertelności 30-dniowej tych pacjentów w porównaniu do podania abciksymbabu w pracowni hemodynamiki [5].

Żadne jednak z powyższych badań nie odpowiedziało na najistotniejsze z punktu widzenia lekarza klinicysty pytanie, dotyczące wpływu wczesnego podania abciksymbabu na kliniczne punkty końcowe (zgon, ponowny zawał serca, ponowna rewaskularyzacja) i rokowanie odległe pacjenta. W większości tych badań zaobserwowano trend w kierunku poprawy rokowania, niemniej jednak ze względu na małą moc tych badań (liczbę włączonych do badania pacjentów) nigdy nie był on istotny statystycznie. Dlatego przeprowadzenie dużego wielośrodkowego badania rejestrowego, jakim jest z pewnością *EUROTRANSFER*, miało za zadanie znalezienie odpowiedzi na powyższe pytanie.

Metodyka

Kryterium włączenia pacjentów do rejestru *EUROTRANSFER*:

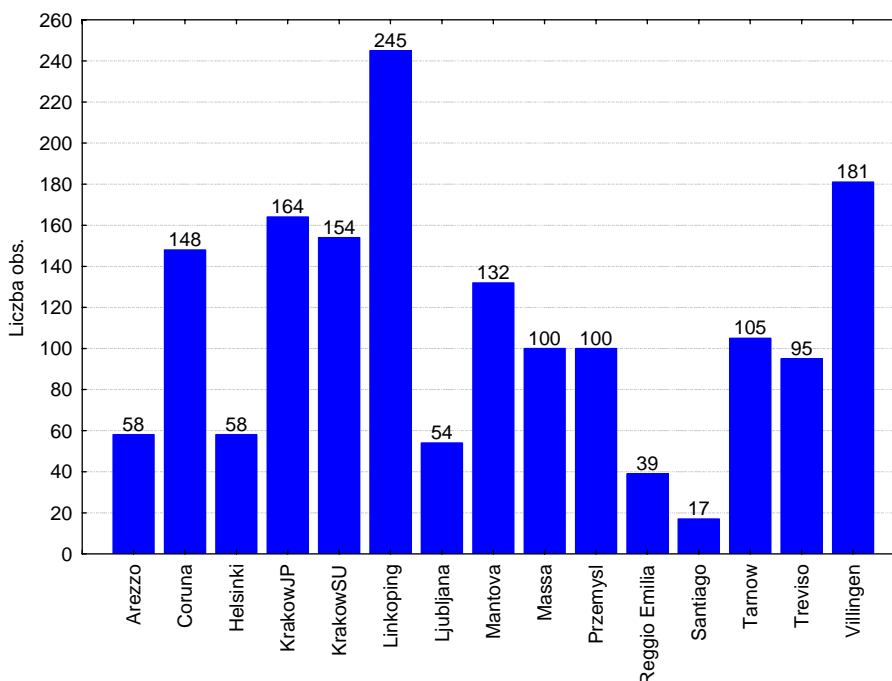
- ◆ rozpoznanie zawału serca wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego,
- ◆ wiek powyżej 18 lat,
- ◆ pacjent skierowany do pracowni hemodynamiki ze szpitala/izby przyjęć szpitala/karetki pogotowia bez możliwości leczenia inwazyjnego, ale współpracujących w sieci szpitali/izb przyjęć/karetek pogotowia kierujących chorych z zawałem serca do leczenia inwazyjnego w pracowni hemodynamiki.



Kryterium włączenia ośrodków do rejestru:

- ◆ prowadzenie 24-godzinnego dyżuru zawałowego,
- ◆ obecność sieci współpracujących szpitali/karetek pogotowia z pracownią kardiologii inwazyjnej w leczeniu zawału serca,
- ◆ minimum 8 pacjentów na miesiąc leczonych pPCI,
- ◆ minimum 10% pacjentów leczonych pPCI przyjeżdża po podaniu abciksymabu przed przyjazdem do pracowni hemodynamiki.

Ostatecznie do badania włączono 1650 kolejnych pacjentów z zawałem serca leczonym pPCI w 15 ośrodkach kardiologii inwazyjnej w 7 krajach Unii Europejskiej w okresie od listopada 2005 do stycznia 2007. Zbierane były dane o pacjencie od pierwszego bólu zawałowego, zgłoszenia się do lekarza, poprzez leczenie przedszpitalne, szpitalne i wreszcie zabiegowe w postaci balonikowania i stentowania tętnic wieńcowych wykonywanego w wysokowyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się leczeniem zawałów serca, poprzez hospitalizację, aż do wypisu, a potem do 30 dnia po zawale wykonywane były telefony w celu ustalenia występowania lub braku powikłań.



Rys. 1. Podział na centra (1650 pacjentów z 15 ośrodków).

W badaniu wyodrębniono 3 grupy pacjentów, tych którzy:

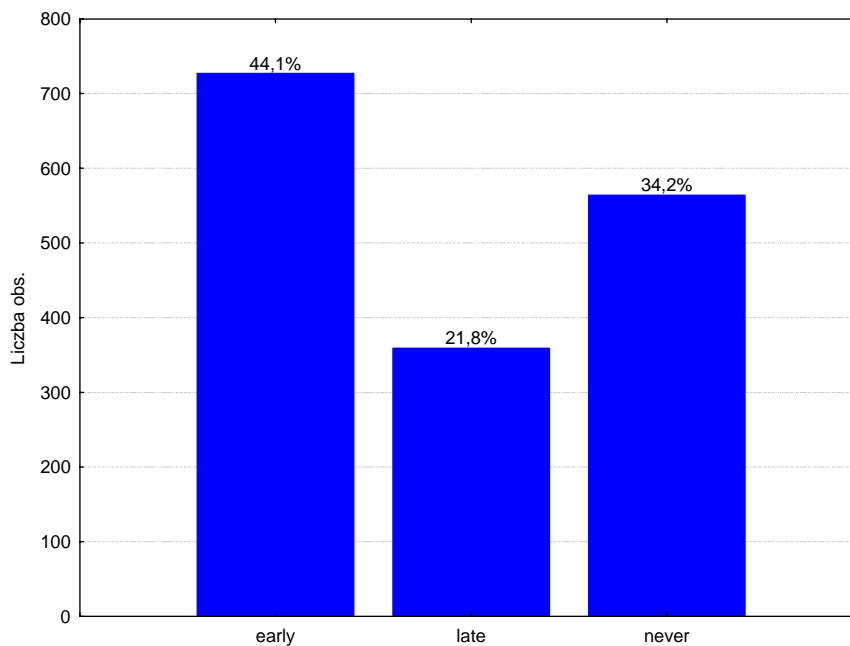
1. otrzymali leczenie abciksymabem przed przyjazdem do pracowni hemodynamiki (w szpitalu kierującym, w ambulansie) – **early**,
2. otrzymali abciksymab klasycznie podczas zabiegu pPCI w pracowni hemodynamiki – **late**,
3. nie otrzymali leku w ogóle – **never**.



Głównym celem analiz było porównanie grup 1 i 2.

Analiza danych

Punkt podziału na grupę **early** i **late** przyjęto na poziomie 30 minut, natomiast pacjenci, którzy w ogóle nie otrzymali tego leku, trafili do trzeciej grupy (**never**). Podczas analiz jako punkty końcowe rozważano: zgon, ponowny zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, udar mózgu, zagrażające życiu krwawienia, rozpatrywane jako każdy z tych czynników osobno, jak i też razem, jako tzw. *composite end-points*.



Rys. 2. Podział ze względu na czas otrzymania leku.

Po zakończeniu wstępnego przygotowywania i czyszczenia danych przystąpiono do analiz. W pierwszej części analizy porównano wyjściowe charakterystyki w podziale na trzy grupy (**early**, **late** i **never**). Zróżnicowanie w tych grupach zmiennych jakościowych (płeć, cukrzyca, palenie itp.) badano testem chi-kwadrat największej wiarygodności, a zmiennych ilościowych (wiek, waga, BMI, czas transportu itp.) testem U Manna-Whitney'a. Wykonano również wiele analiz przekrojowych dla różnych zmiennych grupujących. Na tym etapie analizy poświęcono również dużo uwagi porównaniu wpływu przynależności do grup **early** i **late** na punkty końcowe, wyliczając ilorazy szans (*odds ratio*) i odpowiednie przedziały ufności.

Badano niezależne czynniki wpływające na zgon, ponowny zawał, zgon lub ponowny zawał i inne punkty końcowe uwzględniające powikłania. W drugiej części analizy zbudowano także wieloczynnikowe modele regresji logistycznej dla tych zmiennych zależnych. Jako zmienne niezależne do modelu wprowadzano wszystkie zmienne potencjalnie istotne, uwzględniając w tym zmienną dychotomiczną określającą moment podania leku. Model budowano klasyczną metodą krokową.



Aby móc odpowiedzieć na zasadnicze pytanie, czy im szybciej zastosuje się leki typu GP2b/3a tym lepiej, grupy **early** i **late** nie powinny różnić się ze względu na inne parametry niż właśnie czas podania leku. W przypadku znacznych różnic ze względu na inne parametry nie można prawidłowo ocenić wpływu badanego czynnika, ponieważ wykryty efekt może być spowodowany inną przyczyną. W badaniach rejestrowych często występują różnice w charakterystykach wyjściowych, demograficznych itp. między badanymi grupami, dlatego należało rozważyć analizy statystyczne anihilujące wpływ tych czynników zakłócających.

W celu wyeliminowania różnic w rozkładach początkowych wartości zmiennych pomiędzy grupami leczenia, wyliczono wskaźniki skłonności (*propensity score*) przy użyciu standardowych metod regresji logistycznej [6-7]. Tak przygotowany wskaźnik skłonności wykorzystano podczas budowy modelu wieloczynnikowego badającego wpływ przynależności do grupy **early** lub **late** na wybrane punkty końcowe.

Całość obliczeń została wykonana dwukrotnie w trakcie trwania projektu, najpierw w trakcie gromadzenia danych na niepełnej bazie, a następnie na całości danych. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego *STATISTICA*.

Randomizowane badania kliniczne a badania rejestrowe

Duże, wielośrodkowe rejestry pacjentów z zawałem serca nie mają mocy randomizowanych badań klinicznych, jednak odzwierciedlają rzeczywistość i codzienną praktykę kliniczną lepiej niż badania randomizowane ze ściśle wyselekcjonowanymi grupami chorych. Co więcej, nowoczesne metody analizy statystycznej (metody regresji, metody *propensity scores*) pozwalają obecnie z większą pewnością wnioskować w badaniach przeprowadzonych metodą rejestrową. Dodatkowo badania takie wymagają zwykle mniejszych nakładów finansowych i są w stanie rekrutować większą liczbę pacjentów w danym okresie czasu niż badania randomizowane, przez co zmniejsza się zafałszowanie wyników związane ze zmieniającymi się trendami w leczeniu i opiece nad chorymi. Dlatego badanie rejestrowe może być ważnym uzupełnieniem wyników badań randomizowanych.

Podsumowanie i wnioski

Z klinicznego punktu widzenia rejestr *EUROTRANSFER* po raz pierwszy wykazał, że stosując abcixymab odpowiednio wcześniej (przed przyjazdem pacjenta do pracowni hemodynamiki, np. podczas transportu chorego), jesteśmy w stanie zredukować śmiertelność zarówno wewnątrzszpitalną, jak i 30-dniową o ok. 40-50%. Redukcja śmiertelności była w szczególności istotna u chorych wysokiego ryzyka. W celu wykluczenia przypadkowości takiego zjawiska przeprowadzono dokładną i wiarygodną analizę statystyczną, eliminującą potencjalne wpływy czynników zakłócających, używając nowych metod analizy statystycznej w przypadku badań rejestrowych.



Literatura

1. F. van de Werf, D. Ardissino, A. Betriu, D. V. Cokkinos, E. Falk, K. A. A. Fox, D. Julian, M. Lengyel, F. J. Neumann, W. Ruzyllo, C. Thygesen, S. R. Underwood, A. Vahanian, F. W.A. Verheugt, W. Wijns *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J. **24**: 28-66 (2003).
2. E. C. Keeley, J. A. Boura, C.L. Grines *Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.* Lancet, **361**, 13-20 (2003).
3. G. Montalescot, D. Antoniucci, A. Kastrati, F.J. Neumann, M. Borentain, A. Migliorini, C. Boutron, J.P. Collet, E. Vicaut *Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up.* Eur Heart J. **28**(4):443-9 (2007).
4. T. Rakowski, J. Zalewski, J. Legutko, S. Bartus, L. Rzeszutko, A. Dziewierz, D. Sorysz, L. Bryniarski, K. Zmudka, G. L. Kaluza, J. S. Dubiel, D. Dudek. *Early abciximab administration before primary percutaneous coronary intervention improves infarct-related artery patency and left ventricular function in high-risk patients with anterior wall myocardial infarction: a randomized study,* Am Heart J. **153**(3), 360-5 (2007).
5. J. Godicke, M. Flather, M. Noc, M. Gyongyosi, H. R. Arntz, L. Grip, H. M. Gabriel, K. Huber, F. Nugara, J. Schroder, L. Svensson, D. Wang, S. Zorman, G. Montalescot. *Early versus periprocedural administration of abciximab for primary angioplasty: a pooled analysis of 6 studies.* Am Heart J., **150** (5), 1015 (2005).
6. R. B. D'Agostino, Jr. *Tutorial in biostatistics. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group,* Statist. Med. **17**, 2265-2281 (1981).
7. P. R. Rosenbaum, D. B. Rubin *The central role of the propensity score in observational studies for casual effects,* Biometrika, **70**, 41-55 (1983).
8. StatSoft, Inc. (2005). *STATISTICA* (data analysis software system), version 7.1. www.statsoft.com.