

Marcin Skrok, Alicja Nowicka<sup>1</sup>, Mirosław Gozdek<sup>2</sup>

1. *analiza-statystyczna.pl*

2. *Szpital Uniwersytecki Nr 1, Collegium Medicum UMK*

**Ocena zastosowania ECMO w resuscytacji krążeniowo oddechowej – meta-analiza 1772 pacjentów z lat 2006- 2019**

**EVALUATION OF ECMO USE IN CARDIOPULMONARY RESUSCITATION – META-ANALYSIS OF 1772 PATIENTS FROM 2006-2019**

**Keywords:** ECMO, ECPR, CCPR, CPR, CA, sudden cardiac arrest, resuscitation, extracorporeal circulation, meta-analysis, qualification protocol for ECMO in cardiac arrest

**Summary:** The aim of the study was to present the issue of extracorporeal circulation, including ECMO, the assessment of the effectiveness of its use in the case of sudden cardiac arrest in relation to the results of studies available in the literature. **Material and methods:** The research initially selected 50 scientific articles found using the database available on the portal <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> 4 publications were included in the final analysis. The study group consisted of 1772 patients in total. The following software packages were used for statistical analysis: MedCalc Statistical Software version 18.10 (Software bvba, Ostend, Belgium) and JAMOVI 0.9.6. The relative risk (RR) was calculated together with a 95% confidence interval (CI). Heterogeneity was assessed using the  $I^2$  test. **Results:** It has been shown that the use of ECMO in sudden cardiac arrest brings benefits to patients. Observed improvement in survival to hospital discharge (or at least a month), and a better neurological condition. Proposed rules for eligibility of patients in cardiac arrest ECMO procedure, which could be implemented. Attached are questions that can be found on the qualifications card for the cardiac arrest procedure.

**Słowa kluczowe:** ECMO, ECPR, CCPR, CPR, NZK, nagłe zatrzymanie krążenia, resuscytacja, krążenie pozaustrojowe, meta-analiza, protokół kwalifikacji do ECMO w NZK

**Streszczenie:** Celem pracy było przybliżenie zagadnienia krążenia pozaustrojowego w tym ECMO, ocena skuteczności jego zastosowania przy nagłym zatrzymaniu krążenia w odniesieniu do wyników badań dostępnych w literaturze. **Material i metody:** Do badania wstępnie wybrano 50 artykułów naukowych wyszukanych za pomocą bazy dostępnej na portalu <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Do końcowej analizy włączono 4 publikacje. Grupa badana liczyła łącznie 1772 pacjentów. Do przeprowadzenia analiz statystycznych wykorzystano następujących pakiety oprogramowania: MedCalc Statistical Software version 18.10 (Software bvba, Ostend, Belgium) oraz JAMOVI 0.9.6. Obliczano ryzyko względne (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (CI). Oceniono niejednorodności za pomocą testu  $I^2$ . **Wyniki:** Wykazano że zastosowanie krążenia pozaustrojowego w postaci ECMO w nagłym zatrzymaniu krążenia przynosi korzyści dla pacjentów. Obserwowano poprawę przeżycia do wypisu ze szpitala (lub co najmniej miesiąca), oraz lepszy stan neurologiczny. Zaproponowano zasady kwalifikacji pacjentów w trakcie NZK do procedury ECMO, która mogłaby być wdrażana. Załączono pytania które mogą znaleźć się na karcie kwalifikacji do procedury w przebiegu NZK.

## Wstęp

Krążenie pozaustrojowe, w tym ECMO to wyskospecjalistyczne procedury, które od wielu lat są standardowo wykorzystywane w zabiegach kardiochirurgicznych. Umożliwiają one całkowite zastąpienie pracy serca i płuc w trakcie operacji serca. Dzięki rozwojowi technologii istnieje możliwość wykorzystania tych technik u pacjentów nie tylko w trakcie operacji kardiochirurgicznych i w okresie pooperacyjnym ale również przy nagłym zatrzymaniu krążenia z przyczyn nie związanych z interwencją kardiochirurgiczną. Należy tu wspomnieć nie tyle o możliwości dowiezienia zespołu z aparaturą ECMO do pacjenta w trakcie resuscytacji (mało prawdopodobne, niezwykle drogie), ale o możliwościach efektywnej resuscytacji w trakcie transportu pacjenta do ośrodka dysponującego ECMO. Autorzy zwrócili szczególną uwagę na wyniki badań z różnych ośrodków i dokonali na ich podstawie meta-analizy, co pozwoliło na wyciągnięcie istotnych wniosków.

## Cel

Celem podjętego tematu było przybliżenie zagadnienia krążenia pozaustrojowego w tym ECMO, ocena skuteczności jego stosowania przy nagłym zatrzymaniu krążenia w odniesieniu do wyników badań dostępnych w literaturze oraz zaproponowanie zarysu karty kwalifikacji do procedury E-CPR.

## Material i metody

Do badania wstępnie wybrano 50 artykułów naukowych wyszukanych za pomocą baz dostępnych na portalu <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Do końcowej analizy włączono 4 publikacje. Grupa badana liczyła łącznie 1772 pacjentów. Do przeprowadzenia analiz

statystycznych wykorzystano następujących pakiety oprogramowania: IBM SPSS Statistics 24.0., MedCalc Statistical Software version 18.10 (Software bvba, Ostend, Belgium) oraz JAMOVI 0.9.6. W przypadku analiz zmiennych dychotomicznych obliczono ryzyko względne (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (CI). Do oceny niejednorodności wyników zastosowano test  $I^2$ . Wyniki przedstawiono graficznie za pomocą wykresów metaanalizy typu leśnego Cochra (forest plot).

## Wyniki

W grupie badanej było 521 (29,4%) kobiet i 1251 (70,6%) mężczyzn. Rozkład procentowy płci w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli 1. Poszczególne badania różniły się istotnie pod względem rozkładu płci ( $p < 0,001$ ). Największy odsetek kobiet odnotowano w badaniu Lee 2015, najmniejszy w badaniu Matsuoka 2019.

Tab. 1. Rozkład płci w poszczególnych badaniach.

Badanie	Kobiety n (%)	Mężczyźni n (%)	Suma n (%)
Lee 2015 [1]	335 (35,1%)	620 (64,9%)	955 (100%)
Choi 2016 [2]	15 (25%)	45 (75%)	60 (100%)
Schober 2018 [3]	61 (25,5%)	178 (74,5%)	239 (100%)
Matsuoka 2019 [4]	110 (21,2%)	408 (78,8%)	518 (100%)
Suma	521 (29,4%)	1251 (70,6%)	

Średnia wieku w całym badaniu wyniosła 64,2 lata, przy czym najniższa była w badaniu Lee 2015 (63,1 lat), najwyższa w badaniu Matsuoka 2019 (68 lat).

Pierwszym parametrem przyjętym do porównania w meta-analizie było przeżycie do wypisu ze szpitala lub przeżycie co najmniej 1 miesiąca po nagłym zatrzymaniu krążenia. Wyniki oceny heterogeniczności wskazują na niską niejednorodność ( $I^2 = 0,00\%$ ;  $p = 0,48$ ) co pozwala na przedstawienie dalszej części tej meta-analizy. Wyniki oceny heterogeniczności przedstawiono je w tabeli 2.

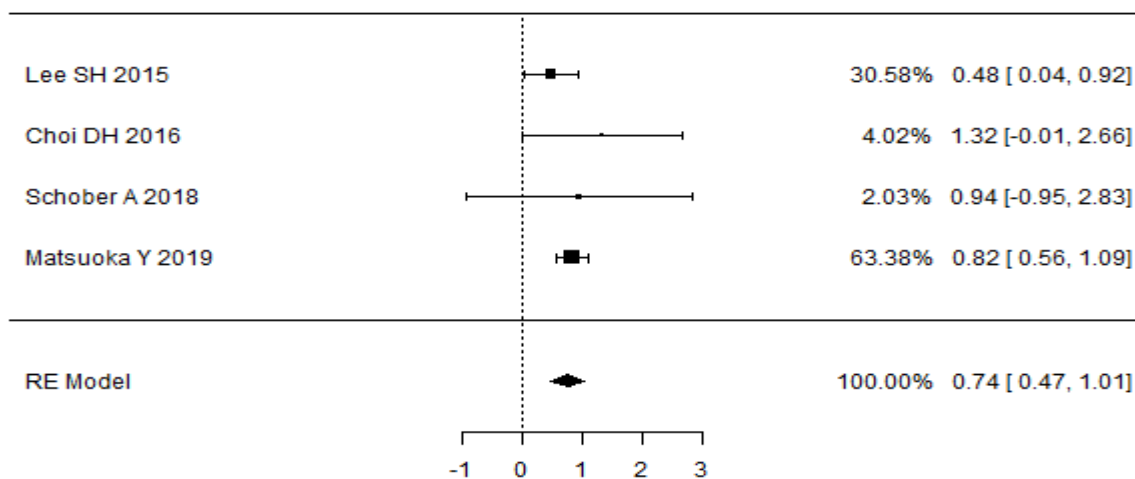
Tab. 2. Ocena heterogeniczności – wyniki testu  $I^2$  przy porównaniu wyników w odniesieniu do przeżycia resuscytacji do wypisu ze szpitala lub co najmniej 1 miesiąc.

Q	2,4745
DF	3
p	0,4799
$I^2$	0,00%
95% CI for $I^2$	0,00 to 84,35

Wykazano że w każdym z badań interwencja w postaci zastosowania ECPR zwiększała szansę na przeżycie. Tendencja ta została również potwierdzona dla całej populacji w meta-analizie, dając efekt ogólny RR > 2,12 przy istotności na poziomie  $p < 0,001$ , niezależnie czy stosowano model dla efektów stałych czy losowych. Wyniki wraz z 95% przedziałem ufności przedstawiono w tabeli 3 i na rycinie 1.

Tab. 3. Wyniki metaanalizy dla zmiennych dychotomicznych, z obliczonym ryzykiem względnym, gdzie jako punkt końcowy przyjęto przeżycie do wypisu ze szpitala lub przeżycie co najmniej 1 miesiąca.

Badania	Liczba pacjentów którzy przeżyli do ogólnej liczby pacjentów z ECPR	Liczba pacjentów którzy przeżyli do ogólnej liczby pacjentów z CCPR	RR	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
Lee SH 2015	18/81	120/874	1,619	1,042 do 2,513			25,30	25,30
Choi DH 2016	3/10	4/50	3,750	0,988 do 14,238			2,75	2,75
Schober A 2018	1/7	13/232	2,549	0,385 do 16,874			1,37	1,37
Matsuoka Y 2019	87/188	67/330	2,279	1,751 do 2,966			70,57	70,57
Całkowity efekt mieszany	109/286	204/1486	2,121	1,701 do 2,644	6,680	<0,001	100,0	100,0
Całkowity efekt losowy	109/286	204/1486	2,122	1,701 do 2,648	6,663	<0,001	100,0	100,0



Ryc. 1 Wykres typu leśnego Cochra (Forest Plot) dla oceny przeżycia. Wartości powyżej 0 mówią o korzystnym efekcie zastosowania ECPR w porównaniu do CCPR.

Drugim parametrem ocenianym w meta-analizie był korzystny wynik neurologiczny. Z zakwalifikowanych do meta-analizy publikacji w dwóch istniała możliwość oceny tego zagadnienia. Wyniki oceny heterogeniczności wskazują na niską niejednorodność ( $I^2 = 27,22\%$ ;  $p = 0,24$ ) co pozwala na przeprowadzenie dalszej części tej meta-analizy. Wyniki oceny heterogeniczności przedstawiono w tabeli 4.

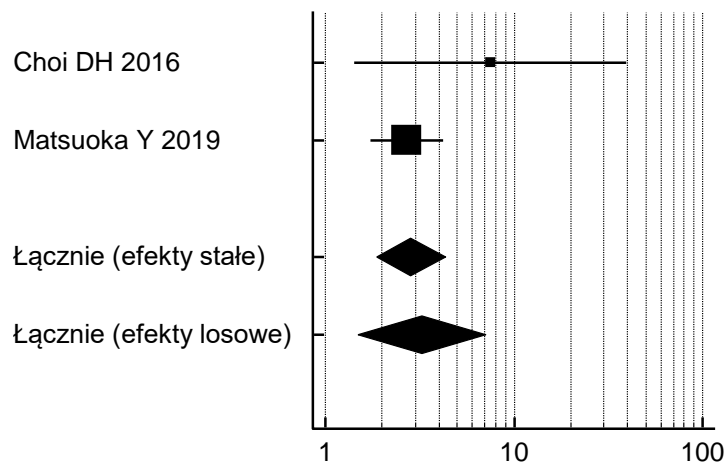
Tab. 4. Ocena heterogeniczności – wyniki testu  $I^2$  przy porównaniu wyników w odniesieniu do korzystnego wyniku neurologicznego resuscytacji.

Q	1,3740
DF	1
p	0,2411
$I^2$	27,22%
95% CI for $I^2$	0,00 to 0,00

Wykazano że w obu badaniach interwencja w postaci zastosowania ECPR zwiększała szansę korzystny wynik neurologiczny. Tendencja ta została potwierdzona dla ogólnej populacji z obu badań w meta-analizie, dając efekt całkowity  $RR = 2,848$  ( $p < 0,001$ ) przy efekcie mieszanym oraz  $RR = 3,255$  ( $p = 0,003$ ) przy efekcie losowym. Wyniki wraz z 95% przedziałem ufności przedstawiono w tabeli 5 i na rycinie 2.

Tab. 5. Wyniki metaanalizy dla zmiennych dychotomicznych, z obliczonym ryzykiem względnym, gdzie jako punkt końcowy przyjęto korzystny wynik neurologiczny.

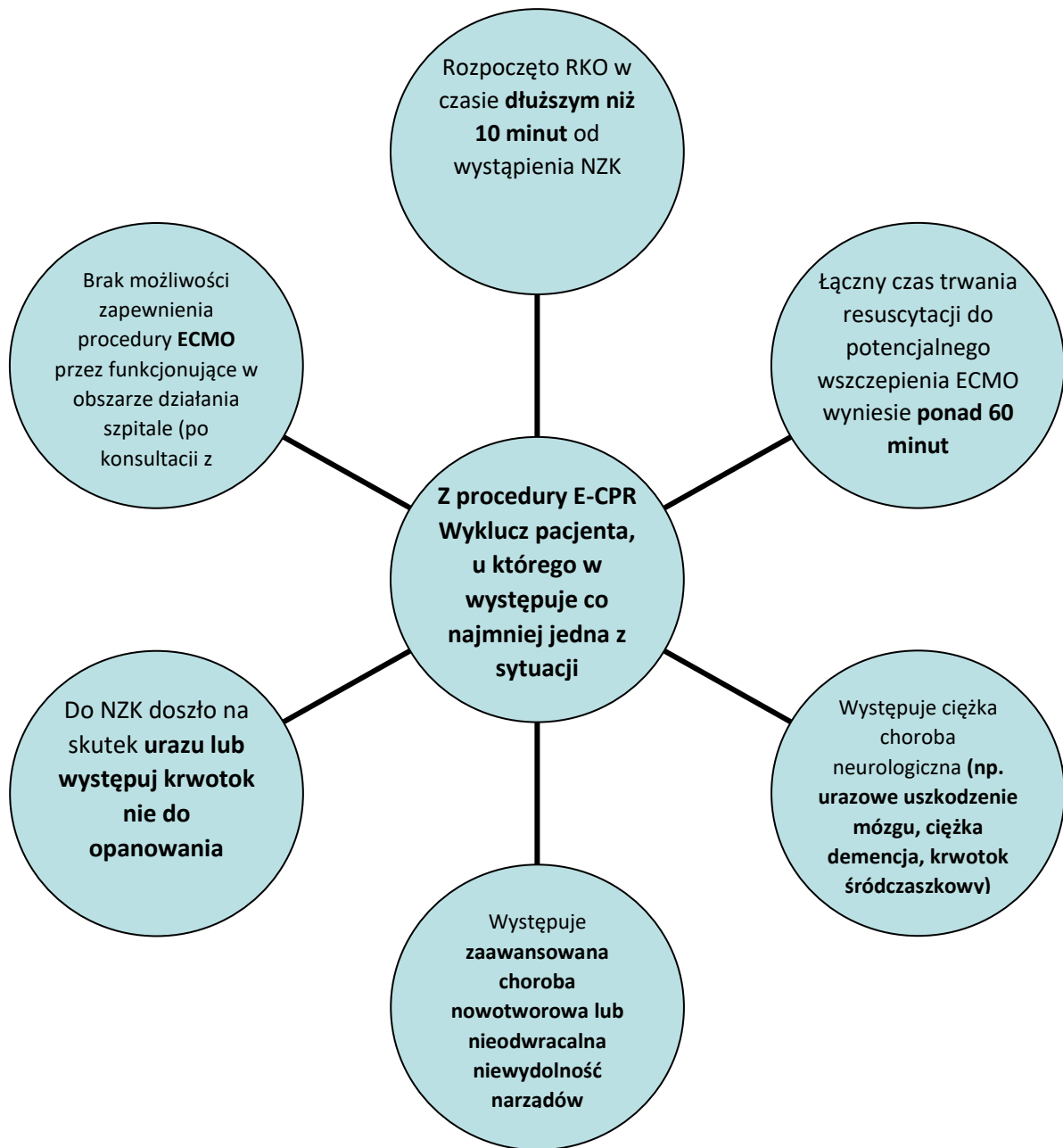
Badania	Liczba pacjentów z korzystnym wynikiem neur. do ogólnej liczby pacjentów z ECPR	Liczba pacjentów z korzystnym wynikiem neur. do ogólnej liczby pacjentów z CCPR	RR	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
<b>Choi DH 2016</b>	3/10	2/50	7,500	1,433 do 39,264			6,63	18,43
<b>Matsuoka Y 2019</b>	43/188	28/330	2,696	1,734 do 4,190			93,37	81,57
Całkowity efekt mieszany	46/198	30/380	2,848	1,864 do 4,353	4,838	<0,001	100,0	100,00
Całkowity efekt losowy	46/198	30/380	3,255	1,494 do 7,092	2,971	0,003	100,0	100,00



Ryc. 2. Wykres typu leśnego Cochrana (Forest Plot) dla oceny korzystnego efektu neurologicznego. Wartości powyżej 0 mówią o korzystnym efekcie zastosowania ECPR w porównaniu do CCPR.

## Podsumowanie

Wykazano że zastosowanie krążenia pozaustrojowego w postaci ECMO w nagłym zatrzymaniu krążenia przynosi korzyści dla pacjentów. Obserwowano poprawę przeżycia oraz częściej występujący korzystny wynik neurologiczny. Zdaniem autorów przed wydaniem kolejnych wytycznych ERC w 2020 roku z uwagi na brak randomizowanych badań kontrolnych w tym zakresie należy większą uwagę poświęcić wynikom różnych metaanaliz w zakresie ECPR. Poniżej zaproponowano zasady kwalifikacji pacjentów w trakcie NZK do procedury ECMO (ECPR), która mogłaby być wdrażana w Polsce.



Rys. 1. Proponowane wykluczenia dla terapii ECPR.

Poza powyżej uwzględnionymi czynnikami, można rozważać:

- kryterium wieku (ustalenie granicy wieku przez towarzystwa naukowe zajmujące się ECMO);
- warunki pracy Zespołów Ratownictwa Medycznego (np. brak możliwości transportu w trakcie efektywnej resuscytacji).

## Literatura

1. Lee SH., Jung JS., Lee KH., Kim HJ., Son HS., Sun K. Comparison of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation with Conventional Cardiopulmonary Resuscitation: Is

Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Beneficial? Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2015; 48:318-327.

DOI 10.5090/kjtcs.2015.48.5.318

2. Choi DH., Kim YJ., Ryoo SM., Sohn CH., Ahn S., Seo DW., Lim JY., Kim WY. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation among patients with out-of-hospital cardiac arrest. Clin Exp Emerg Med. 2016; 3(3): 132-138  
DOI 10.15441/ceem.16.145
3. Schober A., Sterz F., Hernkner H., Wallmueller C., Weiser C., Hubner P., Testori C. Emergency extracorporeal life support and ongoing resuscitation: a retrospective comparison for refractory out-of-hospital cardiac arrest. Emergency Medical Journal 2017; 34: 277-281.  
DOI 10.1136/emered-2015-205232
4. Matsuoka Y., Ikenoue T., Hata N., Taguri M., Itaya T., Ariyoshi K., Fukuhara S., Yamamoto Y. Hospitals' extracorporeal cardiopulmonary resuscitation capabilities and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: A population-based study. Resuscitation 2019; 136:85-92.  
DOI 10.2016/j.resuscitation.2019.01.013
5. Monsieurs KG., Nolan JP., Bossaert LL., Greif R., Maconochie IK., Nikolaou NI., Perkins GD., Soar J., Truhlar A., Wyllie J., Zideman DA. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. Resuscitation 2015; 95:1-80.  
DOI 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038

Kontakt email: [marcin.skrok@statystyka.org.pl](mailto:marcin.skrok@statystyka.org.pl)