



VFN PRAHA

Effect of Intra-arrest Transport, ECPR, and Invasive Treatment: a Bayesian re-analysis of a RCT

ČKS Brno 2024

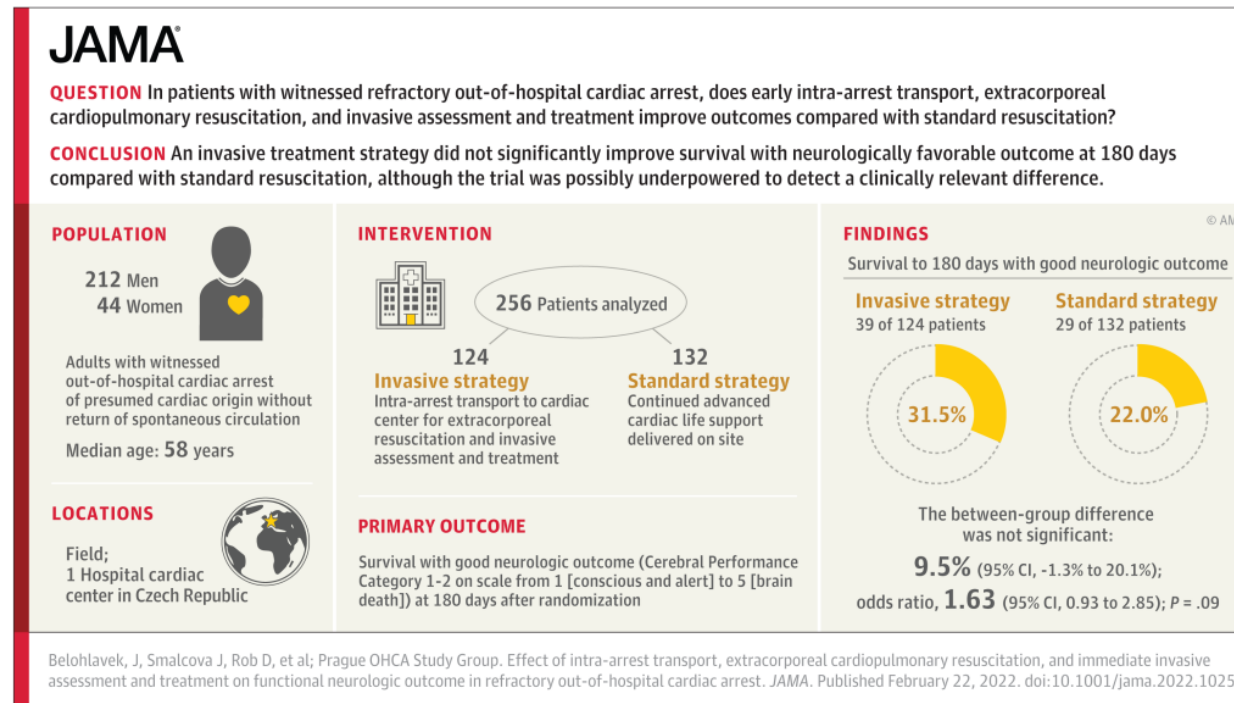
D. Rob¹, A. Komárek², J. Šmalcová¹, J. Bělohlávek¹

1. Department of Cardiovascular Medicine (D. R., J. S., and J. B.), Charles University in Prague and General University Hospital in Prague

2. Department of Probability and Mathematical Statistics (A. K.), Faculty of Mathematics and Physics, Charles University in Prague.



Prague OHCA study



- **Hlavní hypotéza:** ECPR systém je superiorní konvenčnímu systému resuscitace
- **Cílová populace:** dospělí pacienti s refrakterní OHCA
- **Primární ukazatel:** přežití s dobrým neuro. výsledkem (CPC 1-2) ve 180.dni
- **Design:** Single-center, open label, randomized parallel 1:1 controlled trial
- **Randomizováno** 256 pacientů 2013-2020 (last patient follow-up 30/3/2021).



Design, testován systém

Randomization



ECPR arm

Intraarrest transport

Standard arm

ACLS on site

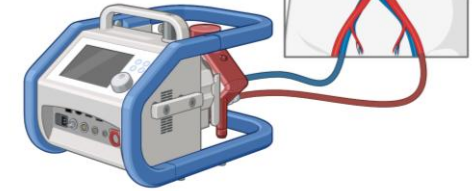
NO ROSC

ROSC

ROSC

Pronounced dead

ECPR



OHCA CENTER



Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age ≥ 18 and ≤ 65 years	OHCA of presumed non-cardiac cause
Witnessed OHCA of presumed cardiac cause	Unwitnessed collapse
Minimum of 5 minutes of ACLS performed by emergency medical service team without sustained ROSC	Suspected or confirmed pregnancy
Unconsciousness ¹	ROSC within 5 minutes of ACLS performed by EMS team
ECLS team and ICU bed capacity in cardiac center available	Conscious patient



Hlavní výsledky primární studie, frekventistická analýza

	No. (%)		Absolute difference, % (95% CI)	P value
	Invasive strategy (n = 124)	Standard strategy (n = 132)		
Primary outcome				
Survival with minimal or no neurologic impairment at 180 d ^a	39 (31.5)	29 (22.0)	9.5 (-1.3 to 20.1)	.09
Secondary outcomes				
Survival with minimal or no neurologic impairment at 30 d ^a	38 (30.6)	24 (18.2)	12.4 (1.9 to 22.7)	.02
Cardiac recovery at 30 d ^b	54 (43.5)	45 (34.1)	9.4 (-2.5 to 21)	.12

Conclusions

Among patients with refractory out-of-hospital cardiac arrest, the bundle of early intra-arrest transport, ECPR, and invasive assessment and treatment did not significantly improve survival with neurologically favorable outcome at 180 days compared with standard resuscitation. However, the trial was possibly underpowered to detect a clinically relevant difference.



Hlavní limitace

- Limited enrollment → limited sample size



Proč Bayesian analysis?

- Poskytuje komplexní pohled na data a ukazuje pravděpodobnost scénářů/předpokladů, na základě kterých byla studie plánována.
- 3 scénáře v protokolu studie Prague OHCA - **10%, 15% a 20% ARR**

Frekventistická analýza	Bayesovská analýza
<ul style="list-style-type: none">• Umělá dichotomizace $p=0.05$	<ul style="list-style-type: none">• složitější interpretace
<ul style="list-style-type: none">• Ignorování znalostí/dat před studií	<ul style="list-style-type: none">• složitější příprava a kalkulace
<ul style="list-style-type: none">• Multiple testing problém	<ul style="list-style-type: none">• subjektivita ve stanovení odhadů (tzv. priors)
<ul style="list-style-type: none">• Významná závislost na velikosti vzorku (sample size)	

Belohlavek J, Kucera K, Jarkovsky J, et al. "Prague OHCA study". J Transl Med. 2012;10(1):1-13.

Pocock, S. J., & Stone, G. W. (2016). NEJM, 375(9), 861-870.

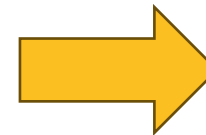
Goligher, E. C., Tomlinson, G., Hajage, D., et al. (2018). JAMA, 320(21), 2251-2259.



Metodika Bayes analysis

- Pouze intention to treat princip, pouze primární a sekundární outcome
- Celkem 7 scénářů, 3 pozitivní scénáře korespondují **10%, 15%, a 20% ARR** stanovených a publikovaných v roce 2012 jako předpokládané scénáře (priors)

Scenario	Prior OR	Prior SD of log(OR)
Weakly informative	1.00	10.0
Mildly enthusiastic	1.70	0.2
Moderately enthusiastic	2.15	0.5
Strongly enthusiastic	2.65	1.0
Mildly skeptical	1.00	1.0
Moderately skeptical	1.00	0.5
Strongly skeptical	1.00	0.2



Belohlavek J, Kucera K, Jarkovsky J, et al. "Prague OHCA study". J Transl Med. 2012;10(1):1-13.

Rob, D., Komárek, A., Šmalcová, J., & Bělohlávek, J. (2024). Chest, 165(2), 368-370.



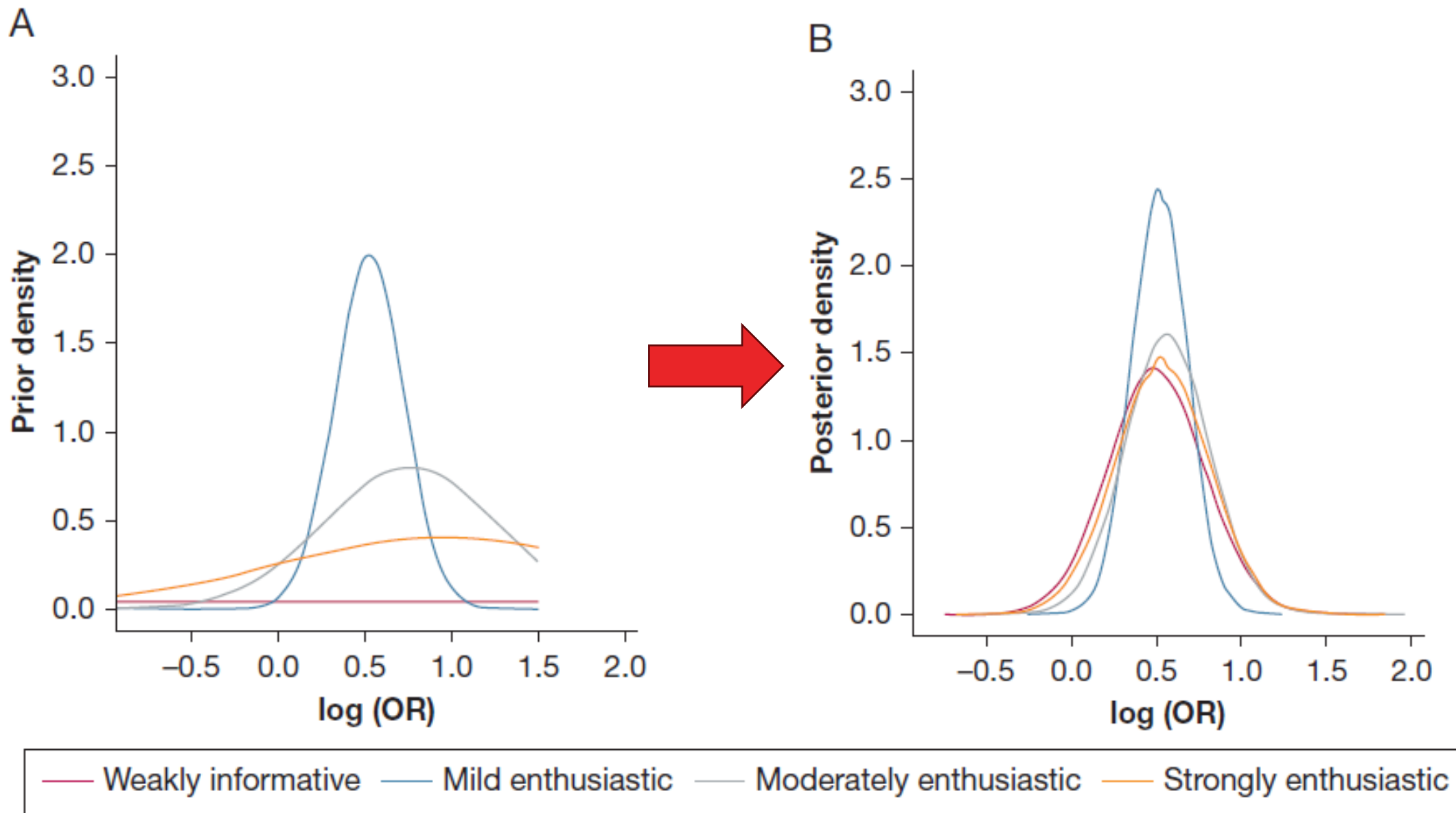
Výsledky 180 denní přežití s CPC 1+2

TABLE 1] Bayesian Analysis of the Primary Outcome of Survival With Minimal or No Neurologic Impairment at 180 d

Scenario	Prior OR	Prior SD of log(OR)	OR (95% CI)	Effect Difference, % (95% CI)	Posterior Probability of the Effect Difference > 0, %
Weakly informative	1.00	10.0	1.65 (0.83-2.71)	9.6 (-1.2 to 20.2)	96.1
Mildly enthusiastic	1.70	0.2	1.68 (1.18-2.25)	9.9 (3.8 to 16.2)	99.9
Moderately enthusiastic	2.15	0.5	1.76 (1.01-2.73)	10.8 (1.7 to 20.2)	98.9
Strongly enthusiastic	2.65	1.0	1.70 (0.89-2.76)	10.2 (-0.3 to 20.4)	97.4
Mildly skeptical	1.00	1.0	1.58 (0.84-2.58)	8.9 (-1.7 to 19.0)	95.3
Moderately skeptical	1.00	0.5	1.45 (0.83-2.24)	7.2 (-1.7 to 16.9)	93.6
Strongly skeptical	1.00	0.2	1.18 (0.83-1.58)	3.2 (-3.1 to 9.2)	84.5



Výsledky 180 denní přežití s CPC 1+2





Výsledky 30 denní přežití s CPC 1+2

Scenario	Prior		Odds ratio		Effect difference		Poster. probability of the effect difference >0
	Prior OR	std. dev. of log(OR)	Poster. median	(95% CI)	Poster. median	(95% CI)	
Weakly informative	1.00	10.0	2.00	(1.00, 3.38)	0.125	(0.020, 0.226)	0.991
Mild enthusiastic	1.70	0.2	1.79	(1.26, 2.43)	0.105	(0.046, 0.166)	1.000
Moderately enthusiastic	2.15	0.5	2.04	(1.14, 3.20)	0.128	(0.036, 0.216)	0.997
Strongly enthusiastic	2.65	1.0	2.05	(1.08, 3.39)	0.129	(0.028, 0.226)	0.995
Mild sceptical	1.00	1.0	1.89	(0.97, 3.11)	0.115	(0.015, 0.212)	0.988
Moderately sceptical	1.00	0.5	1.67	(0.95, 2.61)	0.093	(0.003, 0.183)	0.980
Strongly sceptical	1.00	0.2	1.24	(0.88, 1.69)	0.040	(-0.020, 0.099)	0.907



Výsledky kardiální recovery ke 30 dni

Scenario	Prior		Odds ratio		Effect difference		Poster. probability of the effect difference > 0
	Prior OR	std. dev. of log(OR)	Poster. median	(95% CI)	Poster. median	(95% CI)	
Weakly informative	1.00	10.0	1.52	(0.83, 2.37)	0.098	(-0.021, 0.213)	0.947
Mild enthusiastic	1.70	0.2	1.63	(1.16, 2.17)	0.114	(0.041, 0.185)	0.999
Moderately enthusiastic	2.15	0.5	1.63	(0.97, 2.45)	0.115	(0.014, 0.223)	0.983
Strongly enthusiastic	2.65	1.0	1.57	(0.90, 2.45)	0.107	(-0.010, 0.219)	0.964
Mild sceptical	1.00	1.0	1.48	(0.85, 2.30)	0.092	(-0.023, 0.205)	0.941
Moderately sceptical	1.00	0.5	1.39	(0.82, 2.08)	0.077	(-0.026, 0.184)	0.925
Strongly sceptical	1.00	0.2	1.17	(0.84, 1.56)	0.037	(-0.035, 0.111)	0.838



Hlavní limitace

- Studie z jednoho centra, limitovaná externí validita, aplikovatelnost výsledků
- Bayesovská analýza nebyla předdefinována v protokolu (použity předdefinované scénáře v protokolu a navíc i skeptické scénáře)



Závěr

- Bayesovská analýza primárního a sekundárních výsledků studie Prague OHCA ukazuje benefit ECPR strategie.
- Bayesovská analýza může přinést cenný pohled na interpretaci výsledků studií, především pak v oblasti akutní medicíny s limitovaným počtem pacientů.
- Mnoho otázek v oblasti ECPR zůstává nezodpovězeno a jsou nutné další studie.



Děkuji za pozornost

Pocock, S. J., & Stone, G. W. (2016). New England Journal of Medicine, 375(9), 861-870.

„An unreasonable yet widespread practice is the labeling of all randomized trials as either positive or negative on the basis of whether the P value for the primary outcome is less than 0.05. **This view is overly simplistic.** P values should be interpreted as a **continuum** wherein the smaller the P value, the greater the strength of the evidence for a real treatment effect.

„Moreover, **the interpretation of any trial should depend on the totality of the evidence,** not just a single end point.”



Primární outcome, PP of ED

Scenario	Poster. probability of the effect difference greater than					
	0	0.01	0.03	0.05	0.07	0.10
Weakly informative	0.961	0.942	0.887	0.801	0.683	0.467
Mild enthusiastic	0.999	0.998	0.987	0.942	0.826	0.495
Moderately enthusiastic	0.989	0.982	0.951	0.891	0.789	0.568
Strongly enthusiastic	0.974	0.960	0.915	0.840	0.730	0.517
Mild sceptical	0.953	0.932	0.867	0.766	0.634	0.412
Moderately sceptical	0.936	0.904	0.812	0.677	0.517	0.279
Strongly sceptical	0.845	0.757	0.524	0.283	0.114	0.017
