



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική
και Κλινική Βιοπληροφορική



“Συστηματική ανασκόπηση των μελετών (RCTs) που συγκρίνουν τον χειρουργικό αποκλεισμό (surgical clipping) έναντι της ενδαγγειακής περιέλιξης (endovascular coiling) των ραγέντων ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων.”

“A Systematic Review of studies (RCTs) comparing the surgical clipping vs endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms.”

Με τριμελή επιτροπή την:

Επιβλέπων: Ραχιώτης Γεώργιος (grachiotis@gmail.com)

Δοξάνη Χρυσούλα (doxani[at]med.uth.gr)

Ζιντζαράς Ηλίας (zintza[at]med.uth.gr)

Συγγραφή άρθρου:

Μιχαήλ Θωμάς (αμ.00368)

Λάρισα 2024

Περίληψη:

Εισαγωγή. Η επιλογή χειρουργικού αποκλεισμού (surgical clipping) ή ενδοαγγειακής περιέλιξης (endovascular coiling) στην αντιμετώπιση των ραγέντων ανευρυσμάτων είναι αντικείμενο διχογνωμίας μεταξύ των ειδικών.

Στόχοι. Σύγκριση των θεραπειών ως προς: εξάρτηση-θάνατος (κακή έκβαση) ασθενή (μετρούμενο σε κλίμακες mRS [19], GOS [20]), κακή έκβαση σε υποομάδες ασθενών δομημένες ανάλογα την κλινική κατάσταση των ασθενών (WFNS ή HH scale [18]) ή την ανατομική κατανομή του ανευρύσματος, θνητότητα, επαναιμορραγία, πλήρη αγγειογραφική απόφραξη του ανευρύσματος, γενικευμένη σύσπαση εγκεφαλικών αρτηριών (vasospasm phenomenon), τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκής βαλβίδας (VP shunts) για υδροκέφαλο, επιληψίες, όλα σε 1 χρόνο παρακολούθησης (follow-up).

Μέθοδοι. Μελετήθηκαν μόνο RCTs όπου ταυτοποιήθηκαν 6 μελέτες που να πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής. Η αναζήτηση έγινε σε Pubmed, Scopus, Cochrane τον Νοέμβριο του 2023. Οι ποιότητα των μελετών ελέγχθηκε με το "εργαλείο" Rob-2 [17].

Αποτελέσματα. Παρατηρείται σπανιότερη κακή έκβαση για ασθενείς της "ενδοαγγειακής ομάδας". Η υπεροχή αυτή φαίνεται να παραμένει σε όλες σχεδόν τις υπό-ομάδες, με στατιστική σημαντικότητα σε κάποιες από αυτές. Δεν φαίνεται κάποια διαφορά σε θνητότητα και επάν-αιμορραγία ενώ στην πλήρη αγγειογραφική απόφραξη φαίνεται να υπερέχει η χειρουργική τεχνική. Ο γενικευμένος αγγειόσπασμος των εγκεφαλικών αρτηριών, οι τοποθετήσεις κοιλιοπεριτοναϊκής βαλβίδας λόγω υδροκεφάλου και οι επιληψίες φαίνεται να είναι λιγότερα για την "ενδοαγγειακή ομάδα".

Συμπέρασμα. Σε κάποια σημεία της μελέτης διαφαίνονται κάποια αισιόδοξα στοιχεία για την τεχνική της περιέλιξης, τα αποτελέσματα όμως επιβάλλεται να ερμηνευτούν με προσοχή και να πλαισιωθούν από αυτά νέων ερευνών σχετικών με το υπό εξέταση ζήτημα.

Abstract

Introduction. The choice of surgical clipping or endovascular coiling in the treatment of ruptured aneurysms is a matter of controversy among experts.

Objectives. Comparison of treatments in terms of: patient dependency-death (poor outcome) (measured on mRS [19], GOS scales [20]), poor outcome in sub-groups of patients structured according to patients' clinical status (WFNS or HH scale [18]) or anatomical distribution of the aneurysm, mortality, re-bleeding, complete angiographic occlusion of the aneurysm, VP shunts for hydrocephalus, epilepsy, all at 1-year follow-up.

Methods. Only RCTs were studied where I identified 6 studies that met my inclusion criteria. The search was performed in Pubmed, Scopus, Cochrane in November 2023. The quality of the studies was checked with the "tool" Rob-2 [17].

Results. Lower poor outcome was observed for patients in coiling group. This superiority seems to persist in almost all subgroups, with statistical significance in some of them. No difference in mortality and rebleeding is seen, whereas in complete angiographic occlusion the surgical technique seems to be superior. Vasospasm rate, VP shunts and seizures seem to be less for coiling group.

Conclusion. Some optimistic evidence for the coiling technique is apparent in some parts of the study, but the results should be interpreted with caution and should be framed by those of new studies related to this topic.

Introduction:

Το ανεύρυσμα εγκεφάλου είναι μία παθολογική κατάσταση κατά την οποία υπάρχει μία εξασθένηση στο τοίχωμα κάποιου αγγείου με αποτέλεσμα αυτό να παρουσιάζει μια διόγκωση (συχνά σαν σάκος) η οποία γεμίζει με αίμα. Οι αιτίες εμφάνισης του δεν είναι πλήρως καθορισμένες αλλά έχουν ενοχοποιηθεί κληρονομικοί παράγοντες και επίκτητες καταστάσεις ή συνήθειες όπως η αρρυθμιστη χρόνια υψηλή αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα τσιγάρων, η χρήση ναρκωτικών (κυρίως κοκαΐνης και αμφεταμινών) [1]. Η ηλικία άνω των 40 και το γυναικείο φύλο δημιουργούν επίσης αυξημένες πιθανότητες για την ανάπτυξη ανευρύσματος. Το απευκταίο σενάριο για έναν ασθενή με ανεύρυσμα είναι η ρήξη του ανευρύσματος που θα επιφέρει υπαραχνοειδή αιμορραγία (aSAH). Μετά-ανάλυση αρκετών μελετών έδειξε ότι η παγκόσμια μη σταθμισμένη επίπτωση για aSAH είναι 6,67 / 10000 ανθρώπους [2]. Χώρες όπως η Φινλανδία και η Ιαπωνία φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη επίπτωση απ ότι άλλες χώρες [3]. Οι επιπλοκές [4] που μπορεί να εμφανίσει ένας ασθενής με aSAH είναι 1) επαναιμορραγία η οποία σε μια μετά-ανάλυση μετρήθηκε σε 3.223/33.268 ασθενείς (11.1%, 95%CI 9.4–13%) [5], η πρώιμη εγκεφαλική βλάβη (πρώτες 72 ώρες περίπου), η καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία (εξαιτίας φαινομένου “vasospasm”) σε 30% των ασθενών που επιβιώνουν της αρχικής SAH [6], ο υδροκέφαλος στο 15%-58.4% των ασθενών στην οξεία φάση [7] και συστηματικές εκδηλώσεις όπως το “Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απόκρισης”. Σε αναδρομική μελέτη που αφορούσε ασθενείς της Ελβετίας, η θνητότητα φαίνεται να προσεγγίζει το 22.1% των ασθενών με ρήξη ανευρύσματος σε βάθος μονοετούς περιόδου παρακολούθησης follow up (οι περισσότεροι θάνατοι χρονικά κοντά της ρήξης του ανευρύσματος) [8] ενώ η έλλειψη αυτοεξυπηρέτησης λόγω κάποιου νευρολογικού ελλείματος το ίδιο διάστημα φαίνεται να αφορά το 10% των ασθενών [9]. Ένα άλλο ενδιαφέρον δεδομένο απορρέει από μελέτη σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε θεραπεία αποκλεισμού του ανευρύσματος είχαν ≈16 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν [8], σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους έγινε τέτοιου είδους θεραπεία (OR= 15,6; 95% CI, 11,1- 21,9; P<0,001). Δύο από τις θεραπείες αποκλεισμού είναι, η ενδοαγγειακή περιέλιξη (endovascular coiling) και ο χειρουργικός αποκλεισμός (surgical clipping). Στην πρώτη περίπτωση ο ιατρός μέσω ακτινοσκοπικής καθοδήγησης τοποθετεί έναν καθετήρα-οδηγό στην μηριαία αρτηρία στην βουβωνική περιοχή και μέσω αυτού κατευθύνει

εύκαμπτο σύρμα στην εγκεφαλική αρτηρία που υπάρχει η βλάβη. Το σύρμα εκεί συσπειρώνεται και φράζει το ανεύρυσμα. Στην δεύτερη επιλογή γίνεται “ανοιχτό χειρουργείο”, αρχικά κρανιοτομή, αποκάλυψη του ανευρύσματος και σφράγισμα του αυχένα του με μεταλλικά clips ώστε να μην μπορεί να εισέλθει τελικά αίμα εντός αυτού. Για το ποια είναι καταλληλότερη θεραπεία υπάρχει ακόμη μια διχογνωμία στην ιατρική κοινότητα. Στο παρόν άρθρο γίνεται μια προσπάθεια για την ποιοτική σύνθεση αποτελεσμάτων διαφόρων RCTs από την βιβλιογραφία στις οποίες συντελείται σύγκριση των δύο επεμβατικών μεθόδων όταν αυτές εφαρμόζονται σε ασθενείς με aSAH. Η επιλογή των RCTs που εντάχθηκαν στην μελέτη μας έγινε με συγκεκριμένα κριτήρια που αναλύονται παρακάτω.

Μέθοδοι:

Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια επιλογής.

Για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση, τον Νοέμβριο του 2023 πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων (PubMed, Scopus και Cochrane) για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια δύο τεχνικών αποκλεισμού των ανευρυσμάτων εγκεφάλου σε ασθενείς με aSAH. Οι τεχνικές είναι η ενδο-αγγειακή περιέλιξη και ο χειρουργικός αποκλεισμός. Η αναζήτηση έγινε σε PubMed, Scopus και Cochrane. Χρησιμοποιήθηκαν μόνο δύο όροι, προκειμένου να εμφανιστούν όσο το δυνατόν περισσότερα άρθρα, οι οποίοι ήταν “endovascular coiling” AND “surgical clipping”. Με φίλτρα στην αναζήτηση απομονώθηκαν άρθρα που αφορούν ανθρώπους, που ήταν γραμμένα στα αγγλικά, δημοσιευμένα από το 2000 έως σήμερα (τέλη 2023) και όπου υπήρχε το φίλτρο “trials” εφαρμόστηκε και αυτό. Πριν την έναρξη της αναζήτησης τέθηκαν κάποια κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού για την συμπερίληψη ή όχι των μελετών που θα ανευρίσκονταν στην βιβλιογραφία. Τα κριτήρια ένταξης είναι: (1) Οι μελέτες να είναι μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, (2) Να συγκρίνουν τις τεχνικές απόφραξης ενδο-αγγειακή περιέλιξη και χειρουργικός αποκλεισμός, (3) Να παρουσιάζονται στις μελέτες αποτελέσματα που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των δύο τεχνικών (γίνεται λεπτομερέστερη επεξήγηση των δύο αυτών όρων στην ενότητα “εξαγωγή δεδομένων”), (4) Τα αποτελέσματα αυτά να εξάγονται στο τέλος μονοετούς παρακολούθησης (follow up), (5) Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση να έχουν εμφανίσει aSAH εντός διαστήματος ενός μήνα από την τυχαιοποίηση. Ενώ τα κριτήρια αποκλεισμού είναι: (1) Τυχαιοποιημένες μελέτες με χαμηλή εγκυρότητα λόγω συνολικού υψηλού σφάλματος μεροληψίας, (2) Μελέτες που συγκρίνουν μεν τις εν λόγω τεχνικές αλλά σε ασθενείς με μη ραγέντα ανευρύσματα, (3) Όταν η αιτία της SAH είναι απροσδιόριστη ή διαφορετική της ρήξης του ανευρύσματος όπως είναι ένα μολυσμένο ανεύρυσμα ή ένας

τραυματισμός της κεφαλής, (4) Μελέτες με τα ζητούμενα αποτελέσματα αλλά μετρημένα σε άλλο χρονικό διάστημα (διαφορετικό του 1 year follow up), (5) Άρθρα που παρουσιάζουν αποτελέσματα ή εκτελούν αναλύσεις υπό-ομάδων υπαρχόντων RCTs οι οποίες θα συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη, αλλά με την “μητρική” τους μορφή και (6) cohort studies, reviews, letters to the editors, case reports, case series και άλλους τύπους μελετών.

Ποιοτικός έλεγχος των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων των επιλεγμένων τυχαιοποιημένων μελετών με εργαλείο που προσδιορίζει τον κίνδυνο μεροληψίας των αποτελεσμάτων των μελετών, αξιολογώντας τα “σημεία” της κάθε μελέτης στα οποία είναι πιθανό να εισαχθεί μεροληψία. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε το Cochrane Risk of Bias 2 tool (Rob2) [17] το οποίο αξιολογεί 5 συγκεκριμένους τομείς, οι οποίοι αφορούν (1) Μεροληψία που προκύπτει από τη διαδικασία τυχαιοποίησης, (2) Μεροληψία που οφείλεται σε αποκλίσεις από τις προβλεπόμενες παρεμβάσεις, (3) Μεροληψία που οφείλεται σε ελλείποντα δεδομένα έκβασης, (4) Μεροληψία κατά τη μέτρηση του αποτελέσματος, (5) Μεροληψία κατά την επιλογή του αναφερόμενου αποτελέσματος. Κάθε τομέας προσδιορίστηκε μετά από προσεκτική μελέτη της μεθοδολογίας των υπό εξέταση κλινικών δοκιμών ως (1) χαμηλό ρίσκο μεροληψίας (Low risk of bias) (2) Ορισμένες αμφιβολίες (Some concerns) και (3) υψηλό ρίσκο μεροληψίας (hight risk of bias). Τελικά το ίδιο το εργαλείο εξήγαγε μία συνολική εκτίμηση μεροληψίας για κάθε μελέτη χρησιμοποιώντας επίσης τους όρους “Low risk of bias”, “Some concerns” και “High risk of bias”.

Εξαγωγή δεδομένων.

Σε πίνακα (πίνακας 1) είναι συγκεντρωμένα τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης όπως χώρες που συμμετέχουν, συγγραφείς (πρώτα ονόματα), έτος δημοσίευσης, μέγεθος δείγματος ασθενών που συμμετείχαν σε αυτές και χαρακτηριστικά ασθενών όπως κλινική κατάσταση προ της επέμβασης προσδιορισμένη από τις κλίμακες WFNS [18] ή Hunt and Hess (I-V) [18], ανατομική θέση του εγκεφαλικού ανευρύσματος και μέγεθος ανευρύσματος.

Το επόμενο δεδομένο που συνελέγη από τις επιλεγμένες RCTs είναι δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια κάθε τεχνικής. Η πρώτη προσδιορίστηκε αρχικά ως το αποτέλεσμα του mRS (modified Rankin scale) [19] ή του GOS (Glasgow Outcome Scale) [20] τα οποία δημιουργούν δύο κατηγορίες έκβασης: “καλή έκβαση” mRS (0-2) ή GOS (4 ή 5) που υποδεικνύει ανεξαρτησία του ασθενή (απουσία νευρολογικών ελλειμμάτων ή παρουσία τους χωρίς όμως αυτά να επιβαρύνουν την καθημερινότητα του) και “κακή έκβαση” mRS (3-6) ή GOS (1-3) η οποία περιγράφει μια κατάσταση εξάρτησης του ασθενή (λόγω νευρολογικών ελλειμμάτων) ή θανάτου (score 6 για mRS). Η “κακή έκβαση” σε βάθος μονοετούς παρακολούθησης (follow up) αποτελεί την πρωτογενή έκβαση (primary end point) της παρούσας ανασκόπησης. Άλλες παράμετροι που περιγράφουν την αποτελεσματικότητα των τεχνικών είναι η θνητότητα (case fatality) και η πλήρης

αγγειογραφική απόφραξη του ανευρύσματος (complete occlusion) τα οποία σε βάθος ενός χρόνου εντάσσονται στις “δευτερογενείς εκβάσεις” (secondary end points) της μελέτης. Η ασφάλεια από την άλλη καθορίζεται από παραμέτρους όπως : επαναιμορραγία, επιληψία, τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκής βαλβίδας λόγω υδροκεφάλου και γενικευμένη σύσπαση εγκεφαλικών αρτηριών (vasospasm phenomenon), τα οποία μετρημένα σε βάθος μονοετούς παρακολούθησης (follow up) ολοκληρώνουν τις δευτερογενείς εκβάσεις της παρούσας μελέτης.

Χρηματοδότηση και άλλα συμφέροντα.

Δεν υπάρχει κάποια χρηματοδότηση για την συγκεκριμένη μελέτη ούτε φυσικά σύγκρουση συμφερόντων. Ο αρθρογράφος έχει την πλήρη επιμέλεια της μελέτης και την ευθύνη της υποβολής της στην κρίση των εξεταστών του μεταπτυχιακού.

Αποτελέσματα:

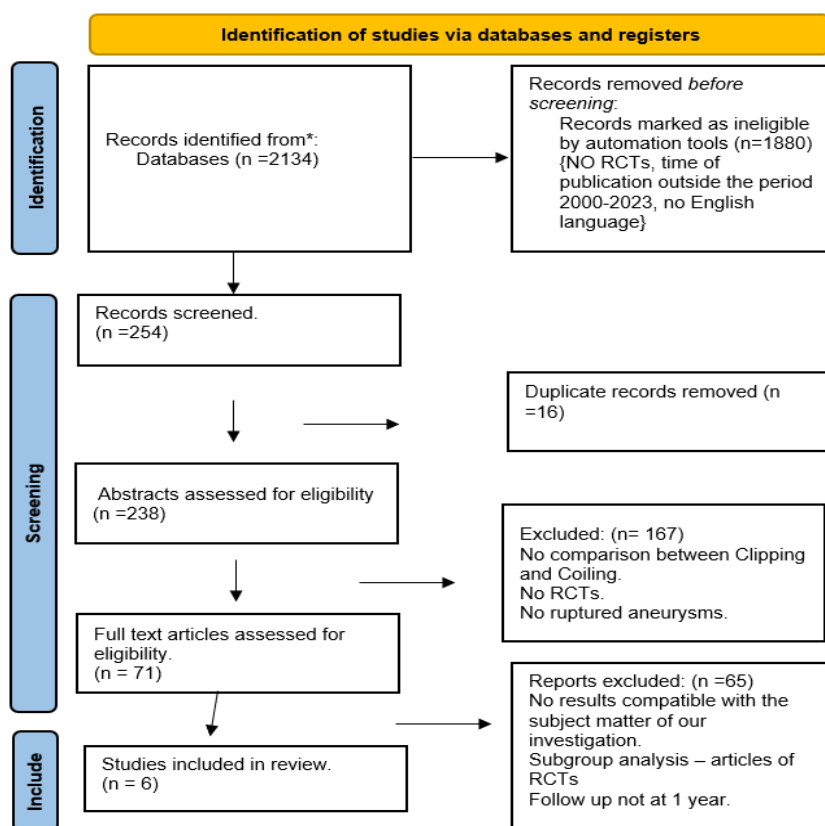
Αποτελέσματα της αναζήτησης.

Από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων που αναφέρθηκαν εμφανίστηκαν 2134 άρθρα. Μετά από μια αρχική διαλογή και χρήση εργαλείων αυτοματισμού, 1896 άρθρα κρίθηκαν μη συμβατά ως προς βασικά κριτήρια εισαγωγής που τέθηκαν αρχικά. Συγκεκριμένα ήταν γραμμένα όχι σε αγγλική γλώσσα ή δεν αφορούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή ο χρόνος δημοσίευσης τους ήταν εκτός του επιθυμητού διαστήματος ή απλά υπήρξαν κάποια άρθρα διπλό-δημοσιευμένα. Στη συνέχεια τα εναπομείναντα 238 άρθρα ελέγχθηκαν είτε με διάβασμα της περίληψης είτε του πλήρους κειμένου. Για λόγους όπως όχι σύγκριση των 2 τεχνικών που μας ενδιαφέρουν, αποτελέσματα εντός μελετών ασύμβατα με τα “ζητούμενά μας”, περίοδοι παρακολούθησης (follow ups) διαφορετικοί του ενός έτους, ασθενείς με μη ραγέντα ανευρύσματα, εργασίες που ανέλυαν ευρήματα μεγάλων RCTs οι οποίες συμπεριλήφθηκαν με την “μητρική” τους μορφή, απορρίφθηκαν τελικά 232 άρθρα, με αποτέλεσμα να εισαχθούν στην παρούσα ανασκόπηση 6 “κατάλληλα” άρθρα που παρουσιάζουν το καθένα από μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (Σχήμα. 1).

Οι 2 από τις 6 δοκιμές είναι πολυκεντρικές ενώ οι υπόλοιπες αφορούν ένα κέντρο σε συνεργασία με κάποια άλλα, αλλά επικουρικού χαρακτήρα. Μία δοκιμή ήταν η πολυπληθέστερη (ISAT) [11] με 2143 ασθενείς συμμετέχοντες, μία άλλη (BRAT) [12] με 472 βρίσκεται ενδιάμεσα και όλες οι υπόλοιπες είχαν πληθυσμό ασθενών από 103-192. Να σημειωθεί ότι η ISAT-2 [16] είναι δοκιμή που βρίσκεται σε εξέλιξη και η εργασία που

συμπεριέλαβα είναι μια δημοσίευση πρώιμων αποτελεσμάτων για ορισμένους από τους ασθενείς της. Το εύρος ηλικιών διαφέρει από μελέτη σε μελέτη αλλά στις περισσότερες ο μέσος όρος ηλικίας είναι κοντά στα 50 έτη. Η κλινική κατάσταση των σθενών προ της επέμβασης αξιολογήθηκε είτε από την κλίμακα WFNS είτε από την H&H. Σε εργασία που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των δύο κλιμάκων προτείνονται “cut off values” για την διχοτόμηση τους ως 1-2 έναντι 3-5 για την WFNS και 1-3 έναντι 4-5 για την H&H ,σε σχέση με τη δυσμενή εξέλιξη σε ασθενείς με SAH (GOS<4) [10]. Το H&H σε 3 (BRAT, Li et al., Varalahti et al.) από τις 6 μελέτες είναι 1-3 σε 80%-91% των ασθενών πριν από την επέμβαση ενώ στις άλλες το WFNS είναι 1-2 στο 88% και 100% των ασθενών στις 2 μελέτες (ISAT, Wadd et al.) και στο 70% των ασθενών στην τελευταία μελέτη (ISAT-2). Η ανατομική κατανομή του ραγέντος ανευρύσματος αφορά την πρόσθια κυκλοφορία του εγκεφαλικού αρτηριακού συστήματος σε ποσοστό 85%-100% των ασθενών σε όλες τις κλινικές δοκιμές. Σχετικά με το μέγεθος του ανευρύσματος δεν υπάρχουν πληροφορίες σε όλες τις δοκιμές. Μία λεπτομερέστερη συγκέντρωση στοιχείων για τις μελέτες και τους ασθενείς τους στον πίνακα (πίνακας 1).

Σε όλες τις μελέτες υπάρχουν αποτελέσματα σχετικά με την πρωτογενή έκβαση (mRS> 2 σε 1 year follow up), ενώ αποτελέσματα χρήσιμα για την δευτερογενή έκβαση της παρούσας μελέτης , συλλέγονται από όποια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή υπάρχουν (tables 4,5,6).



Σχήμα.1 Διάγραμμα ροής για την διαδικασία επιλογής.

RCTs	YEAR	COUNTRIES	SAMPLE SIZE	Inclusion, Exclusion criteria	Baseline characteristics	Baseline characteristics (II)	Baseline characteristics (III)
ISAT (I)	Lancet (2002)	42 neurosurgical centers (UK and Europe)	n=2143: 1073/1070 Sept 1994- May 2002 9559 patients were screened initially Crossovers: 9 coil-> clip 39 clip->coil	2 criteria: 1) Patients suitable for either EVT or surgical treatment, 2) <28 days from SAH Baseline characteristics similar between groups	WFNS or HH scales (clinical condition before treatment) WFNS scale: I, II --> 88% of patients and III, IV, V --> 12% of them.	(Aneurysm location) Anterior circulation --> 95% of patients Posterior circ. --> 5% of patients	(Aneurysm size) Size < 1cm --> 90% of patients Size > 1cm --> 10% of patients
BRAT The Barrow Ruptured Aneurysm Trial	J Neurosurg. (2012)	Barrow Neurological Institute (Phoenix, Arizona) and Department of Neurology, University of California	n=472, 233/239 700 were screened before (2003-2007) Crossovers: 75/199-> coil to clip 4/209-> clip to coil	incl criteria: 1) non traumatic SAH, 2) <14 days after SAH, 3) 18-80 y.o. No anatomical inclusion criteria Baseline characteristics similar between groups	HH scale: I, II, III --> 80% of patients and IV, V --> 20% of them.	Anterior circulation --> 85% of patients Posterior circ. --> 15% of patients	Mean size= 6.7 mm
Vapalat hi et al.	Stroke (2000)	Kuopio University Hospital (FINLAND)	n=109: 52/57 Feb 1995- August 1997 242 patients were screened initially	Exclusion crit: large hematoma, aneurysm morphology not suitable for coiling, >72 h from SAH, age>75, patient in moribund state, coil therapy not available Baseline characteristics similar between groups	HH scale: I, II, III --> 85% of patients and IV, V --> 15% of them.	Anterior circulation --> 90% of patients Posterior circ. --> 10% of patients	unknown
ISAT (III) (interim analysis- results)	Neurochirurgie (2019)	2 Canadian centres and 2 Spanish Centers	n=103: 48/55 3 crossovers in each group	inclusion criteria: 1) age>18, 2) SAH within previous 30 days, 3) patients eligible for both 2 treatments. Exclusion crit: WFNS=Grade V, aneurysm located on basilar apex	WFNS scale: I, II --> 70% of patients and III, IV, V --> 30% of them.	Anterior circulation --> 95% of patients Posterior circ. --> 5% of patients	Size < 1cm --> 80% of patients Size > 1cm --> 20% of patients
Li et al.	The Journal of International Medical Research (2012)	University of Shanghai, China	n=192: 96/96 April 2005-Feb 2009	<72 after SAH Baseline characteristics similar between groups	HH scale: I, II, III --> 91% of patients and IV, V --> 9% of them.	Anterior circulation --> 100% of patients Posterior circ. --> 0% of patients	unknown
Wadd et al.	Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan	Lahore General Hospital (Pakistan)	n=140: 70/70	incl criteria: 1) 14-60 y.o., 2) WFNS I, II, III, 3) Ruptured aneurysms of anterior circulation Baseline characteristics similar between groups	HH scale: I, II, III --> 100% of patients and IV, V --> 0% of them.	Anterior circulation --> 100% of patients Posterior circ. --> 0% of patients	<2.5 cm

Πίνακας 1. Λεπτομερή χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών.

Ποιοτικός έλεγχος μεθοδολογίας των μελετών.

Στις 6 μελέτες αναφέρεται ότι υπάρχει τυχαιοποίηση, όμως στις 2 από αυτές δεν υπάρχουν καθόλου πληροφορίες σχετικά με το πως αυτή πραγματοποιήθηκε (BRAT [12], Wadd et al. [15]), ενώ σε μία άλλη φαίνεται ότι γίνεται με την χρήση τυχαίων αριθμών (computer generated random numbers) αλλά δεν υπάρχουν επιπλέον στοιχεία που να μας εξασφαλίζουν με απόλυτη βεβαιότητα ότι δεν υπήρξε μεροληψία (Li et al. [14]). Σε καμία μελέτη δεν υπήρξε τυφλότητα (λόγω και της φύσης των παρεμβάσεων) παρ όλα αυτά δεν εισήχθη μεροληψία καθώς όλες οι παρεμβάσεις δεν είχαν αποκλίσεις από τα πρωτόκολλα. Στην BRAT [12] ωστόσο υπήρξε υψηλός αριθμός “διασταύρωσης” (crossovers) από την μία

ομάδα στην άλλη, αλλά κρίθηκε ότι αυτό συνέβη για καθαρά ιατρικούς λόγους και όχι με τέτοιο τρόπο ώστε να υπάρξει μεροληψία. Στην BRAT [12] επίσης έχουμε κίνδυνο μεροληψίας καθώς παρατηρείται υψηλός αριθμός από ελλείποντα δεδομένα έκβασης, άγνωστης αιτίας. Όσον αφορά την μέτρηση των αποτελεσμάτων για κάθε ομάδα, σε κάθε δοκιμή υπάρχει μια σχετική ομοιογένεια, εκτός από την ISAT [11] όπου για του ασθενείς που έλαβαν χειρουργικό αποκλεισμό πραγματοποιήθηκαν λιγότεροι αγγειογραφικοί έλεγχοι σε σχέση με τους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με ενδοαγγειακή περιέλιξη, οπότε στην παράμετρο που αφορά την πλήρη αγγειογραφική απόφραξη του ανευρύσματος τίθεται υψηλός κίνδυνος μεροληψίας. Όσον αφορά την επιλογή παρουσίασης των αποτελεσμάτων μόνο σε μία μελέτη δεν υπάρχουν καθόλου επιφυλάξεις. Στις υπόλοιπες είτε δεν υπάρχει διαθέσιμο πρωτόκολλο για το ευρύ κοινό είτε υπάρχει αλλά δεν ανιχνεύτηκε κάποια δήλωση για το ποια αποτελέσματα θα αναλυθούν και θα παρουσιαστούν στις μελέτες, οπότε υπάρχουν ορισμένες επιφυλάξεις. Στα τελικά αποτελέσματα (εικόνα 2) του εργαλείου rob-2, φαίνεται το επίπεδο αξιοπιστίας κάθε μελέτης και σε ποιους τομείς εισάγεται ή υπάρχει αμφιβολία για την ύπαρξη μεροληψίας.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
ISAT2	ISAT2	intervention1	intervention2	NA	1	+	+	+	+	+	+	Low risk
Li et al.	Li et al.	intervention1	intervention2	NA	1	!	+	+	+	!	!	Some concerns
Wadd et al.	Wadd et al.	intervention1	intervention2	NA	1	!	+	+	+	!	!	High risk
Vapalathi et al.	Vapalathi et al.	intervention1	intervention2	NA	1	+	+	+	+	!	!	
ISAT	ISAT	intervention1	intervention2	NA	1	+	+	+	-	!	!	D1 Randomisation process
BRAT	BRAT	Intervention1	intervention2	NA	1	!	+	-	+	!	!	D2 Deviations from the intended interventions
												D3 Missing outcome data
												D4 Measurement of the outcome
												D5 Selection of the reported result

Σχήμα.2 Αποτελέσματα της αξιολόγησης σχετικά με την μεθοδολογική ποιότητα των RCTs. Rob-2 Tool.

Πρωτογενής έκβαση (primary end point).

Η πρωτογενής έκβαση ορίστηκε ως “κακή έκβαση” δηλαδή ασθενείς που εμφάνισαν mRs score > 2 ή GOS < 3 (εξάρτηση ή θάνατος) στο 1ο έτος παρακολούθησης (follow up). Για την πρωτογενή έκβαση λοιπόν οι 2 μεγαλύτερες μελέτες ISAT [11], BRAT [12] παρουσιάζουν ευνοϊκότερο αποτέλεσμα για ενδοαγγειακή περιέλιξη σε σχέση με χειρουργικό αποκλεισμό. Η πρώτη παρουσιάζει RR=0.76 (coiling/clipping) όπου p<0.05 και απόλυτη μείωση του

κινδύνου κατά 7.4 % “absolute risk reduction of 7.4%” , που σημαίνει 74 ασθενείς λιγότεροι με εξάρτηση ή θάνατο στον ένα χρόνο για κάθε 1000 ασθενείς που θεραπεύονται με την ενδοαγγειακή μέθοδο. Η δεύτερη παρουσιάζει $OR(clipping/coiling)=1.68$ (95% CI 1.08-2.61). Στις υπόλοιπες 4 RCTs, τα αποτελέσματα δεν εμφανίζουν στατιστική σημαντικότητα, υπάρχει όμως σε όλες η τάση υπέρ της ενδοαγγειακής περιέλιξης και αυτό ίσως έχει την αξία του αν κρίνουμε από τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν στις δύο προαναφερθέντες κλινικές δοκιμές. (Πίνακας 2)

Ανάλυση υπό-ομάδων και πρωτογενής έκβαση.

Στην συνέχεια αναλύθηκε η “κακή έκβαση” σε υποομάδες ασθενών δομημένες ανάλογα με α) την ανατομική κατανομή του ανευρύσματος β) την προ επέμβασης κλινική κατάσταση τους. Όσον αφορά την πρώτη κατηγορία έχουμε σύνθεση αποτελεσμάτων από τρεις μελέτες. Στην ISAT [11] φαίνεται να υπάρχει καλύτερο αποτέλεσμα υπέρ ενδοαγγειακής περιέλιξης για ανευρύσματα που αφορούν ανευρύσματα οπίσθιας κυκλοφορίας και για ανευρύσματα έσω καροτίδας ($RR=0.38$ και $RR=0.56$ αντίστοιχα, με $p<0.05$). Στην BRAT [12] στους ασθενείς με ραγέντα ανευρύσματα της οπίσθιας κυκλοφορίας η “κακή έκβαση” αφορά το 17.9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδοαγγειακή περιέλιξη σε σχέση με το 63.6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργικό αποκλεισμό, διαφορά στατιστικώς σημαντική. Για ανευρύσματα της πρόσθιας κυκλοφορίας παρατηρείται ευνοϊκότερο αποτέλεσμα στο “ενδοαγγειακό” group αλλά η διαφορά για τις δύο τεχνικές δεν είναι στατιστικώς σημαντική στις δύο αυτές μελέτες. Στην Varalahti et al. [13] τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης υποομάδων δεν δείχνει υπεροχή κάποιας τεχνικής σε σχέση με την ανατομική κατανομή του ανευρύσματος. Όσον αφορά την δεύτερη κατηγορία ανάλυσης υποομάδων, δηλαδή την σχέση αποτελέσματος και κλινικής κατάστασης των ασθενών προ της εκάστοτε επέμβασης η Varalahti et al. [13] δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τεχνικών ενώ η ISAT [11] απέδειξε στατιστικώς σημαντικά μικρότερη πιθανότητα για “κακή έκβαση” σε ασθενείς του ενδοαγγειακού group με αρχικό WFNS=1-3 σε σχέση με το χειρουργικό group, όπου $RR=0.71$ (95% CI 0.61-0.83), κάτι που εξαφανίζεται σε ασθενείς με WFNS=4-6 προ των επεμβάσεων (Πίνακας 3)

Δευτερογενείς εκβάσεις (secondary end points)

Θνητότητα (case fatality)

Σχετικά με την θνητότητα σε μονοετή παρακολούθηση (follow up) των ασθενών που συμμετείχαν, σε μια μελέτη δεν αναφέρονται καθόλου αποτελέσματα (BRAT) , στην ISAT-2 υπερέρχει ο χειρουργικός αποκλεισμός χωρίς στατιστική σημαντικότητα ενώ στις υπόλοιπες 4 υπάρχει υπεροχή της ενδοαγγειακής περιέλιξης με μία διαφορά που φτάνει έως το 5%, χωρίς να αποδεικνύεται κάπου στατιστική σημαντικότητα (Πίνακας 4). Αξίζει βέβαια να αναφερθεί ότι στην ISAT [11] υπάρχει “ανάλυση επιβίωσης” (survival analysis) (annual number at risk) η οποία αποδεικνύει ηπίως καλύτερα αποτελέσματα για “ενδοαγγειακό” group που επιμένουν σε βάθος 7ετίας με στατιστική σημαντικότητα (log rank $p=0.03$)

Επαναιμορραγία (Rebleeding)

Σε Varalahti et al. [13], Wadd et al. [15] and ISAT-2 [16] είτε δεν γίνεται αναφορά για επαναιμορραγία είτε δεν υπήρξαν καθόλου φαινόμενα. Σε Li et al. [14] and ISAT [11] έχουμε στην πρώτη ίδια ποσοστά στα 2 γκρουπ (3.2% έναντι 3.3%) ενώ στην δεύτερη περισσότερες επαναιμορραγίες σε ενδοαγγειακό group σε σχέση με χειρουργικό, όπου $RR=1.15$ (95% CI 0.75-1.75) με $p>0.05$ (Πίνακας 5). Στην BRAT [12] υπήρξαν δυο επαναιμορραγίες σε χειρουργικό group ενώ σε ενδοαγγειακό καμία.

Πλήρης αγγειογραφική απόφραξη (Complete occlusion).

Στην ISAT [11] το ποσοστό της πλήρους αγγειογραφικής απόφραξης για “ενδοαγγειακό” group ήταν 66% ενώ σε χειρουργικό ήταν 82%. Στην Varalahti et al. [13] το μονοετές αγγειογραφικό follow up παρουσιάζει πλήρη απόφραξη 76.9% για ενδοαγγειακό και 86% για χειρουργικό group. Στην Li et al. [14] μελέτη η διαφορά ήταν 64.9% έναντι 83.7% υπέρ χειρουργικού αποκλεισμού και ήταν στατιστικώς σημαντική. Η υπεροχή αυτή της παραδοσιακής χειρουργικής τεχνικής όσον αφορά την πλήρη αγγειογραφική απόφραξη διατηρήθηκε και στην δοκιμή ISAT-2 [16] για τις υπάρχουσες περιόδους παρακολούθησης (follow ups), χωρίς όμως να αποδεικνύεται στατιστική σημαντικότητα (Πίνακας 5).

Συμπτωματικός γενικευμένος σπασμός εγκεφαλικών αρτηριών, κοιλιοπεριτοναϊκή βαλβίδα για υδροκέφαλο και επιληψίες.

Για το φαινόμενο “symptomatic vasospasm” γίνεται έλεγχος σε τρεις RCTs, όπου φαίνεται να υπερτερεί η ενδοαγγειακή τεχνική (ευνοϊκότερο αποτέλεσμα) με στατιστική σημαντικότητα στις δυο από τις τρεις κλινικές δοκιμές. Συγκεκριμένα σε Varalahti et al. [13] OR (clipping/coiling) =2.47 (95% CI 1.45-4.19) $p<0.001$, ενώ σε Li et al. [14] παρατηρείται vasospasm σε 23.4% των ασθενών της ενδοαγγειακής ομάδας και σε 37% των ασθενών της χειρουργικής ομάδας, όπου $p<0.05$ (Πίνακας 6).

Όσον αφορά τις τοποθετήσεις κοιλιοπεριτοναϊκών βαλβίδων για φαινόμενα υδροκεφάλου εντός έτους μετά τις επεμβάσεις είναι περισσότερα σε χειρουργικό group σε δυο μελέτες. Ενδεικτικά σε Varalahti et al. [13] $OR=8.9$ (95% CI 1.8-44.15) $p=0.0008$

Η επιληπτική δραστηριότητα των συμμετεχόντων μετρήθηκε σε μία μόνο μελέτη από τις 6. Συγκεκριμένα στην ISAT [11] $RR=0.52$ (95% CI 0.37-0.74) που υποδηλώνει μειωμένη συχνότητα επιληψιών σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με ενδοαγγειακή περιέλιξη σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε ανοιχτό χειρουργείο.

	endovascular coiling	surgical clipping	Measure of effect and P-value
RCTs	poor outcome	poor outcome	
Vapalahti et al. (2000)	11/52. (21.1%)	14/57 (24.5%)	P-value>0.05
ISAT-2 (2019)	10/34 (29.5%)	16/42 (38%)	P-value>0.05
Li et al. (2012)	31/94 (33%)	39/92 (42.3%)	P-value>0.05
ISAT (2005)	250/1063	326/1055	RR(coil/clip)= 0.76 ,p<0.05
BRAT (2012)	46/198	69/205	OR(clip/coil)= 1.68 [1.08-2.61]
Wadd et al. (2015)	14/70 (20%)	22/70 (31.4%)	P-value>0.05

Πίνακας 2. Σύγκριση της ενδοαγγειακής περιέλιξης με τον χειρουργικό αποκλεισμό ως προς την “κακή έκβαση” για ένα χρόνο παρακολούθησης (follow up).

Subgroup Analyses	endovascular coiling	surgical clipping	Statistical significance p<0.05	Aneurysm Location
RCTs	poor outcome	poor outcome	CI 95%	Clinical Condition
ISAT (2005)	177/695	186/673	no	Anterior circ.
	4/24	15/34	yes	Posterior circ.
	69/344	125/348	yes	Internal carotid
	208/999	291/996	yes	WFNS 1-3
	42/64	35/59	no	WFNS 4-6
BRAT (2012)	37/146	43/151	no	Anterior circ.
	5/28.	21/33	yes	Posterior circ.
Vapalahti et al. (2000)	6/34	8/40	no	Anterior circ.
	3/12.	3/12.	no	Internal carotid
	2/6.	3/5.	no	Posterior circ.
	5/43.	8/50.	no	HH 1-3
	6/9.	5/6.	no	HH 4-5

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ανάλυσης υποομάδων “Κακή έκβαση” σε μονοετή παρακολούθηση (1 year follow up) υποομάδων δομημένων ανάλογα με την ανατομική κατανομή του ανευρύσματος ή της προ επέμβασης κλινικής κατάστασης των ασθενών. Στοιχεία για αυτές βρίσκουμε σε 3 από 6 μελέτες.

	endovascular coiling	surgical clipping	Statistical significance
RCTs	case fatality	case fatality	CI 95%
Vapalahti et al. (2000)	7/52.	9/57.	no
ISAT-2 (2019)	7/48. (14.5%)	9/55. (16.5%)	
Li et al. (2012)	10/94. (10.6%)	14/92. (15.2%)	no
ISAT (2005)	85/1063 (8%)	105/1055 (9.9%)	no
Wadd et al. (2015)	1/70. (1.4%)	3/70. (4.3%)	no

Πίνακας 4. Σύγκριση ενδοαγγειακής περιέλιξης και χειρουργικού αποκλεισμού ως προς την θνητότητα για περίοδο μονοετούς παρακολούθησης (1-year follow-up).

	endovascular coiling	surgical clipping	Statistical significance	
RCTs			CI 95%	Outcomes
ISAT (2005)	584/881 (66%)	370/450 (82%)		complete occlusion
	45/1073	39/1070	no	rebleeding
Li et al.	61/94 (65%)	77/92 (84%)	yes	complete occlusion
	3/94. (3.2%)	3/92. (3.3%)	no	rebleeding
ISAT-2	18/27 (67%)	23/27 (85%)	no	complete occlusion
	-	-		rebleeding
Vapalahti et al. (2000)	40/52 (77%)	49/57 (86%)	no	complete occlusion
	-	-		rebleeding

Πίνακας 5. Αποτελέσματα σχετικά με την πλήρη αγγειογραφική απόφραξη και φαινόμενα επανααιμορραγίας.

	endovascular coiling	surgical clipping	Odds Ratio(clipping/coiling)
RCTs	vasospasm	vasospasm	CI 95%
Vapalahti et al. (2000)	no data	no data	OR= 2.47 [1.45-4.19]
ISAT-2 (2019)	8/48.	17/55	
Li et al. (2012)	22/94	34/92	OR= 1.91 [1.01-3.63]

Πίνακας 6. Σύγκριση ενδοαγγειακής περιέλιξης και χειρουργικού αποκλεισμού ως προς τον συμπτωματικό γενικευμένο σπασμό των εγκεφαλικών αρτηριών (symptomatic vasospasm) σε περίοδο μονοετούς παρακολούθησης (1-year follow-up).

Συζήτηση (discussion)

Από την σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιλέξιμων μελετών για την μεταβλητή “εξάρτηση ή θάνατος” δηλαδή mRS >2 σε μονοετή παρακολούθηση (follow up) παρατηρείται ένα ευνοϊκότερο αποτέλεσμα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοαγγειακή περιέλιξη. Η μη τεκμηρίωση στατιστικής σημαντικότητας στις 4 από τις 6 μελέτες ίσως έχει να κάνει με το μικρότερο δείγμα ασθενών σε σχέση με αυτό των άλλων 2. Στην BRAT [12] δεν υπάρχει κριτήριο επιλογής “ο ασθενής να είναι επιλέξιμος και για τις δύο θεραπείες” κάτι που στην πορεία οδήγησε σε αρκετές “διασταυρώσεις” (crossovers, δηλαδή μετατόπιση ασθενών από το ένα γκρουπ στο άλλο αμέσως μετά την τυχαιοποίηση) με μεγαλύτερη συχνότητα το “περιέλιξη προς χειρουργικό αποκλεισμό” (coil to clip). Αυτό ίσως δημιουργεί κάποια σύγχυση καθώς είτε μειώνει το ευνοϊκό αποτέλεσμα της ενδοαγγειακής τεχνικής με το να θεραπεύονται πολλοί εγγεγραμμένοι για περιέλιξη με ανοιχτό χειρουργείο στερώντας τους την δυνατότητα να λάβουν την υποτιθέμενη καλύτερη θεραπεία (ενδοαγγειακή τεχνική), είτε εισάγεται μεροληψία με το να μεταπηδούν εν γνώση των ιατρών τα δύσκολα περιστατικά της ενδοαγγειακής ομάδας προς την χειρουργική ομάδα κατ’ ότι φαίνεται σαφώς θα αδικήσει την 2^η. Σίγουρα οι νέες μελέτες θα πρέπει να ακολουθούν το προαναφερθέν σημαντικό κριτήριο που έθεσε η ISAT [11] και άλλες δοκιμές ώστε να αποφεύγονται οι “διασταυρώσεις” (crossovers) , όταν θέλουμε να συγκρίνουμε αμιγώς την αποτελεσματικότητα των δυο αυτών θεραπευτικών επιλογών. Ένας άλλος προβληματισμός που απορρέει πάλι από τα κριτήρια εισαγωγής των μελετών είναι ότι σε κάποιες μελέτες διαφέρει ο χρόνος από την aSAH έως την θεραπεία. Για παράδειγμα στην ISAT [11] έχουμε ασθενείς να λαμβάνουν επέμβαση για aSAH εμφανιζόμενη εντός μήνα,

ενώ σε Varalahti et al. [13] ή Li et al. [14] το χρονικό αυτό παράθυρο περιορίζεται στις 72 ώρες. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα σχετικά με την πρωτογενή έκβαση (primary end point) είναι σχετικά κοντινά μεταξύ των τριών μελετών, άρα θεωρείται ότι η διαφορά αυτή δεν είναι περιοριστική ώστε να συντεθούν τα αποτελέσματα των επιλεγμένων μελετών.

Όσον αφορά την ανατομική κατανομή του ανευρύσματος και την σχέση της με την “κακή έκβαση”, θα γίνει αναφορά στις 2 μεγάλες μελέτες. Στην ISAT [11] και την BRAT [12] φαίνεται να υπάρχει ευνοϊκότερο αποτέλεσμα σε όλες σχεδόν τις ανατομικές θέσεις στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοαγγειακή περιέλιξη ενίοτε στατιστικά σημαντικό όπως πχ σε ανευρύσματα “οπίσθιας κυκλοφορίας” και ICA ανευρύσματα (έσω καρωτίδας). Σε ανευρύσματα πρόσθιας κυκλοφορίας δεν παρατηρείται στατιστική σημαντικότητα αλλά υπάρχει η τάση υπέρ της ενδοαγγειακής μεθόδου και σε ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών ίσως να μπορούσε να αποδειχθεί. Ένας περιορισμός που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι στην BRAT [12] η τυχαιοποίηση δεν πέτυχε ομοιόμορφη ανατομική κατανομή στην υποομάδα της “οπίσθιας κυκλοφορίας” καθώς στους χειρουργηθέντες ασθενείς το 86% των ανευρυσμάτων ήταν PICA ανευρύσματα, κάτι που δεν ισχύει για την “ενδοαγγειακή ομάδα” ,πράγμα που απαιτεί προσοχή στην εξαγωγή συμπεράσματος.

Όσον αφορά την κλινική κατάσταση των ασθενών προ θεραπείας η ISAT [11] εμφανίζει ευνοϊκότερο αποτέλεσμα, στατιστικά σημαντικό στην “ενδοαγγειακή ομάδα” όταν το WFNS=1-3 προ της επιλεγμένης επέμβασης. Στην ίδια μελέτη σε μόνο τρεις κατηγορίες υποομάδων χάνεται η ευνοϊκή τάση υπέρ της ενδοαγγειακής μεθόδου. Συγκεκριμένα σε ηλικία>70, WFNS=4-6 and MCA ανευρύσματα. Αν παρατηρήσει κανείς τα δείγματα των ασθενών σε αυτές τις υποομάδες θα διαπιστώσει ότι είναι και τα μικρότερα, κάνοντας τα πιο ευάλωτα στον παράγοντα τύχη. Είναι ολοφάνερο ότι υπάρχει ανάγκη αλλά και ενδείξεις που νοσηματοδοτούν την διενέργεια μελετών πιο εστιασμένων στην ανίχνευση συσχέτισης ηλικίας, αρχικής κλινικής κατάστασης, ανατομικής θέσης του ανευρύσματος, της επιλογής θεραπείας με την πρωτογενή έκβαση (primary end point).

Σχετικά με τη θνητότητα για ένα χρόνο παρακολούθησης (follow up), προαναφέρθηκε ότι έχουμε καλύτερα αποτελέσματα υπέρ ενδοαγγειακής τεχνικής σε 4 μελέτες, αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα. Στις μεν Li et al., Wadd et al., Varalahti et al. το δείγμα των ασθενών είναι σχετικά μικρό ενώ στην ISAT [11] το case fatality είναι 8% έναντι 9.9% υπέρ coiling όμως 19 ασθενείς του χειρουργικού group που αντιστοιχεί στο 20% περίπου των θανόντων του group πέθαναν πριν λάβουν την θεραπεία ενώ το ανάλογο ποσοστό θανόντων στο ενδοαγγειακό group ήταν 7 ασθενείς δηλαδή το 8.5% των θανόντων κάτι που ίσως αδικεί το χειρουργικό group. Βέβαια πρέπει να διερευνήσει κανείς αυτή την διαφορά. Οφείλεται σε χρονοβόρες διαδικασίες που είναι αναπόσπαστο κομμάτι του χειρουργικού αποκλεισμού ή σε χρονοτριβές που συνέβησαν τυχαία στις συγκεκριμένες επεμβάσεις της δοκιμής? Τέλος αυτήν η διαφορά μπορεί και να οφείλεται και σε άλλες παραμέτρους διαφορετικές του “χρόνου”.

Τα αγγειογραφικά αποτελέσματα της μονοετούς παρακολούθησης (follow up) σε σχέση με την πλήρη αγγειογραφική απόφραξη που παρουσιάστηκαν προηγουμένως δείχνουν επικράτηση του χειρουργικού αποκλεισμού. Στην ISAT [11] υπάρχει ένας περιορισμός που σχετίζεται με πιθανή μεροληψία. Συγκεκριμένα αγγειογραφικό follow up έλαβαν το 89% των ζώντων της “ενδοαγγειακής ομάδας” ενώ στην “χειρουργική ομάδα” το αντίστοιχο ποσοστό είναι στο 47%. Αυτό σύμφωνα με τους συγγραφείς οφείλεται στη συνήθη πρακτική σύμφωνα με την οποία τα χειρουργημένα ανευρύσματα είναι υποψήφια για αγγειογραφικό έλεγχο (follow up) σε περίπτωση που υπάρχει υποψία όχι καλής απόφραξης τους σε

αντίθεση με αυτά που θεραπεύτηκαν με ενδοαγγειακή περιέλιξη που συνήθως ελέγχονται όλα μετά την επέμβαση. Στην Varalahti et al. [13] υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο τεχνικών με καλύτερα αποτελέσματα υπέρ της χειρουργικής τεχνικής αλλά είναι σαφώς μικρότερη από αυτήν που παρουσιάζεται σε ISAT [11] και Li et al. [14] κάτι που εξηγείται από τις επανεπεμβάσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια του έτους και που βελτίωσαν την αγγειογραφική εικόνα ειδικά της “ενδοαγγειακής ομάδας” σε σχέση με τις απεικονίσεις ακριβώς μετά τη θεραπεία. Τέλος, στην Li et al. δεν είναι απολύτως ξεκάθαρο το πότε έγινε ο αγγειογραφικός επανέλεγχος (follow-up) (είναι σίγουρα εντός του πρώτου έτους αλλά όχι σίγουρα στο τέλος του)

Η υπεροχή της χειρουργικής τεχνικής στην παραπάνω παράμετρο ίσως τελικά να αποδίδει λιγότερες επαναιμορραγίες στην ομάδα αυτήν σε βάθος μονοετούς παρακολούθησης (follow up) σε ISAT [11] αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Στην BRAT [12] όπως αναφέρθηκε δεν υπήρξαν επαναιμορραγίες σε ενδοαγγειακό group σε αντίθεση με το χειρουργικό όπου υπάρχουν δυο ασθενείς με επαναιμορραγία. Τα αποτελέσματα της BRAT [12] σε αυτήν την κατηγορία δεν μπορούν να θέσουν αξιόπιστα συμπεράσματα καθώς έχουν μεσολαβήσει και επανεπεμβάσεις κατά την διάρκεια της χρονιάς, 7 σε “χειρουργική ομάδα” έναντι 16 για “ενδοαγγειακή ομάδα” κάτι που ίσως “κρύβει” την ευνοϊκή τάση υπέρ χειρουργικού αποκλεισμού που φάνηκε στην ISAT (χωρίς στατιστική σημαντικότητα) [11].

Σημαντική διευκρίνιση είναι ότι αναζητήθηκαν και συντέθηκαν τα αποτελέσματα όλων αυτών των παραμέτρων για περίοδο μονοετούς παρακολούθησης (follow up) καθώς υποτέθηκε ότι τα αποτελέσματα εντός αυτού του χρονικού διαστήματος μπορούν να μας υποδείξουν την αποτελεσματικότερη θεραπεία. Όσον αφορά κυρίως τα φαινόμενα επαναιμορραγίας είναι αναγκαία και η μελέτη μακροπρόθεσμων περιόδων παρακολούθησης (follow ups). Μια καλύτερη εικόνα όσον αφορά αυτή την επιπλοκή θα μας δείξει τον βαθμό που υπάρχει ανάγκη για προληπτικές διαδικασίες όπως αυστηρότερο πλαίσιο παρακολούθησης (follow up), επανεπεμβάσεων όπου χρειάζεται ή συντηρητική αντιμετώπιση ώστε τελικά να διατηρηθούν στον χρόνο τα οφέλη που υπάρχουν στο μονοετές follow up της καλύτερης θεραπείας από τις δυο.

Όσον αφορά άλλες επιπλοκές της aSAH ή των επεμβάσεων που μελετήθηκαν σε κάποιες από τις μελέτες που συμπεριέλαβα φαίνεται να υπάρχει ένα καθαρό πλεονέκτημα υπέρ της ενδοαγγειακής τεχνικής, με διαφορές να παρουσιάζονται με στατιστική σημαντικότητα. Μέσα σε αυτές τις επιπλοκές είναι το φαινόμενο “vasospasm”, όπου μέσω “καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας” προκαλεί θανάτους και νευρολογικά ελλείματα, οι επιληψίες και ο υδροκέφαλος που ανεβάζουν τα επίπεδα νοσηρότητας και επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής. Ακόμα και αν υποθέσουμε ότι αποδεικνύεται τελικά μεγαλύτερη συχνότητα επαναιμορραγίας μετά από ενδοαγγειακή περιέλιξη (σε RCT με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών) λόγω της “σπανιότερης” πλήρους αγγειογραφικής απόφραξης, το φαινόμενο “vasospasm” ίσως να λειτουργήσει σαν αντίρροπη δύναμη υπέρ της “ενδοαγγειακής ομάδας” (καθώς εμφανίζεται σπανιότερα σε αυτήν) διατηρώντας την θνητότητα σε ίσα επίπεδα για τις δυο τεχνικές και ίσως και υπέρ της ενδοαγγειακής τεχνικής αν λάβουμε υπόψιν τις τάσεις που διαγράφονται στις μελέτες μας (χωρίς όμως αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές).

Συμπέρασμα.

Στην παρούσα μελέτη όπου συγκρίνονται οι τεχνικές ενδοαγγειακή περιέλιξη και χειρουργικός αποκλεισμός ως προς παραμέτρους όπως εξάρτηση ή θάνατος συνολικά ή σε υποομάδες χωρισμένες σύμφωνα με την ανατομική κατανομή του ανευρύσματος ή την κλινική κατάσταση προ των επεμβάσεων, η θνητότητα, η επαναιμορραγία, η πλήρης αγγειογραφική απόφραξη και άλλες επιπλοκές όπως το φαινόμενο γενικευμένης σύσπασης εγκεφαλικών αρτηριών (vasospasm), η τοποθέτηση κοιλιοπεριτοναϊκών βαλβίδων λόγω υδροκεφάλου και οι επιληψίες υπάρχει σε όλες τις κατηγορίες εκτός της πλήρους αγγειογραφικής απόφραξης, καθολική υπεροχή της ενδοαγγειακής τεχνικής, ενίοτε στατιστικώς σημαντική. Αυτό σε καμία περίπτωση δεν υπονοεί παραγκωνισμό της παραδοσιακής χειρουργικής μεθόδου η οποία ήταν, είναι και θα είναι πολύ χρήσιμη κατά περίπτωση. Το μήνυμα που πρέπει να μείνει είναι ότι πρέπει να εκπονηθούν και άλλες μελέτες, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, οι οποίες να εστιάζουν στα σημεία που υπάρχει επιμέρους διαφορά υπέρ κάποιας τεχνικής αλλά δεν είναι στατιστικά σημαντική ή σε σημεία που ναι μεν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα αλλά είτε το δείγμα είναι μικρό είτε τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα μεταξύ των μελετών. Μια βαθύτερη γνώση για τις βελτιώσεις αυτές που έχει φέρει η πιο νέα ενδοαγγειακή μέθοδος για θεραπείες ραγέντων ανευρυσμάτων αλλά και τα μειονεκτήματά της θα βοηθήσει τον κλινικό ιατρό να επιλέγει τεκμηριωμένα την κατάλληλη θεραπεία με μια εξατομίκευση, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή.

1. NIH

2. D. Hughes¹, Kamila M. Bond², Rania A. Mekary^{3,4}, Michael C. Dewan^{5,6}, Abbas Rattani^{5,7}, Ronnie Baticulon⁸, Yoko Kato⁹, Hildo Azevedo-Filho¹⁰, Jacques J. Morcos¹¹, Kee B. Park⁵ Estimating the Global Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review for Central Nervous System Vascular Lesions and Meta-Analysis of Ruptured Aneurysms. World Neurosurgery. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.03.220
3. Nima Etminan¹, Han-Sol Chang¹, Katharina Hackenberg¹, Nicolien K de Rooij², Mervyn D I Vergouwen³, Gabriel J E Rinkel³, Ale Algra^{3,4}

Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0006

4. Monica Maher, Tom A. Schweizer, R. Loch Macdonald. Treatment of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *STROKE*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025997>

5. Doherty, R.J., Henry, J., Brennan, D. *et al.* Predictive factors for pre-intervention rebleeding in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* **46**, 24 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01930-0>

6. Mervyn D.I. Vergouwen, Marinus Vermeulen, Jan van Gijn, Gabriel J.E. Rinkel, Eelco F. Wijdicks, J. Paul Muizelaar, A. David Mendelow, Seppo Juvela, Howard Yonas, Karel G. Terbrugge, R. Loch Macdonald, Michael N. Diringer, Joseph P. Broderick, Jens P. Dreier and Yvo B.W.E.M. Roos. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>

7. Zhiyi Xie, MD, Xin Hu, MD, Xin Zan, MD, Sen Lin, MD, Hao Li, MD, Chao You, MD. Predictors of Shunt-dependent Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery*. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.06.119

8. Martin Nikolaus Stienen, MD, Menno Germans, MD, PhD, Jan-Karl Burkhardt, MD, Marian C. Neidert, MD, Christian Fung, MD, David Bervini, MD, Daniel Zumofen, MD, Michel Roethlisberger, MD, Serge Marbacher, MD, PhD, Rodolfo Maduri, MD, Thomas Robert, MD, Martin A. Seule, MD, Philippe Bijlenga, MD, Karl Schaller, MD, Javier Fandino, MD, Nicolas R. Smoll, MBBS, Nicolai Maldaner, MD, Sina Finkenstädt, MD, Giuseppe Esposito, MD, PhD, Bawarjan Schatlo, MD, Emanuela Keller, MD, Oliver Bozinov, MD, and Luca Regli, MD. Predictors of In-Hospital Death After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Analysis of a Nationwide Database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage]). *STROKE*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019328>

9. Bawarjan Schatlo, MD*; Christian Fung, MD*; Martin N. Stienen, MD*; Ali R. Fathi, MD; Javier Fandino, MD; Nicolas R. Smoll, MD; Daniel Zumofen, MD; Roy Thomas Daniel, MD; Jan-Karl Burkhardt, MD; David Bervini, MD; Serge Marbacher, MD, PhD; Michael Reinert, MD; Donato D'Alonzo, MD; Peter Ahlborn, MD; Vitor Mendes Pereira, MD; Michel Roethlisberger, MD; Martin Seule, MD; Hassen Kerkeni, MD; Luca Remonda, MD; Astrid Weyerbrock, MD; Kerstin Woernle, MD; Alice Venier, MD; Fabienne Perren, MD; Martin Sailer, MD; Thomas Robert, MD; Veit Rohde, MD; Daniel Schöni, MD; Johannes Goldberg, MD; Edin Nevzati, MD; Michael Diepers, MD; Jan Gralla, MD; Werner Z'Graggen, MD; Daniele Starnoni, MD; Christoph Woernle, MD; Nicolai Maldaner, MD; Zsolt Kulcsar, MD; Khaled Mostaguir, PhD; Rodolfo Maduri, MD; Christian Eisenring, MD; René Bernays, MD; Andrea Ferrari, MD; Hiroki Dan-Ura, MD; Sina Finkenstädt, MD; Yvan Gasche, MD; Asita Sarrafzadeh, MD; Stephan M. Jakob, MD; Marco Corniola, MD; Fabian Baumann, MD; Luca Regli, MD; Marc Levivier, MD; Gerhard Hildebrandt, MD; Hans Landolt, MD; Luigi Mariani, MD; Raphael Guzman, MD; Jürgen Beck, MD; Andreas Raabe, MD; Emanuela Keller, MD; Philippe Bijlenga, MD, PhD; Karl Schaller, MD. Incidence and Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. The Swiss Study on Subarachnoid Hemorrhage (Swiss SOS). *STROKE*. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029538

10. Ashish Aggarwal¹, Sivashanmugam Dhandapani², Kokkula Praneeth¹, Harsimrat Bir Singh Sodhi¹, Sudhir Singh Pal³, Sachin Gaudihalli¹, N Khandelwal⁴, Kanchan K Mukherjee¹, M K Tewari¹, Sunil Kumar Gupta¹, S N Mathuriya⁵. Comparative evaluation of H&H and WFNS grading scales with modified H&H (sans systemic disease): A study on 1000 patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. DOI: 10.1007/s10143-017-0843-y
11. Andrew J Molyneux¹, Richard S C Kerr, Ly-Mee Yu, Mike Clarke, Mary Sneade, Julia A Yarnold, Peter Sandercock; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *LANCET*. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5
12. Cameron G McDougall¹, Robert F Spetzler, Joseph M Zabramski, Shahram Partovi, Nancy K Hills, Peter Nakaji, Felipe C Albuquerque. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. DOI: 10.3171/2011.8.JNS101767
13. T Koivisto¹, R Vanninen, H Hurskainen, T Saari, J Hernesniemi, M Vapalahti. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke*. DOI: 10.1161/01.str.31.10.2369
14. Z-Q Li¹, Q-H Wang, G Chen, Z Quan. Outcomes of endovascular coiling versus surgical clipping in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *The Journal Of International Medical Search*. DOI: 10.1177/030006051204000612
15. Wadd IH, Haroon A, Habibullah, Ansari S, Mukhtar S, Rashid U, Vohra AH. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Outcome of Aneurysm Clipping Versus Coiling in Anterior Circulation Aneurysm. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Nov;25(11):798-801. PMID: 26577964
16. Darsaut TE, Roy D, Weill A, Bojanowski MW, Chaalala C, Bilocq A, Findlay JM, Rempel JL, Chow MM, O'Kelly C, Ashforth RA, Kotowski M, Magro E, Lemus M, Fahed R, Arikan F, Arrese I, Sarabia R, Altschul DJ, Chagnon M, Guilbert F, Shankar JJS, Proust F, Nolet S, Gevry G, Raymond J. A randomized trial of endovascular versus surgical management of ruptured intracranial aneurysms: Interim results from ISAT2. *Neurochirurgie*. 2019 Dec;65(6):370-376. doi: 10.1016/j.neuchi.2019.05.008. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31229533.
17. Julian P T Higgins, senior statistician, Douglas G Altman, director, Peter C Gøtzsche, director, Peter Jüni, head of division, David Moher, senior scientist, Andrew D Oxman, senior researcher, Jelena Savović, postdoctoral fellow, Kenneth F Schulz, vice president, Laura Weeks, research associate, Jonathan A C Sterne, professor of medical statistics and epidemiology, Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2011;343: d5928. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
18. Ducati A. Il grading clinico delle emorragie subaracnoidee [The clinical grading of subarachnoid hemorrhage]. *Minerva Anestesiol*. 1998 Apr;64(4):109-12. Italian. PMID: 9773632.
19. Nobels-Janssen E, Postma EN, Abma IL, van Dijk JMC, Haeren R, Schenck H, Moojen WA, den Hertog MH, Nanda D, Potgieser ARE, Coert BA, Verhagen WIM, Bartels RHMA, van der Wees PJ, Verbaan D, Boogaarts HD. Inter-method reliability of the modified Rankin Scale in

patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. 2022 May;269(5):2734-2742. doi: 10.1007/s00415-021-10880-4. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34746964; PMCID: PMC8572691.

20. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975 Mar 1;1(7905):480-4. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5. PMID: 46957.