

## DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY: NÁSLEDNÉ VÝSLEDKY PO 6 a 12 MĚSÍCÍCH

Subjekty reagující na léčbu v primárním konečném bodě zůstali ve studii a absolvovali dvě další následné návštěvy (6 a 12 měsíců po posledním ošetření). Způsoby hodnocení byly při všech návštěvách stejné. Při návštěvě ve 12. měsíci byly od subjektů vybrány deníky. Výsledky v 6. a 12. měsíci po léčbě rázovou vlnou byly podobné výše popsaným výsledkům. Výsledky zahrnovaly složené hodnoty a celkovou míru úspěšnosti, založené na stejných kritériích jako výsledky primární účinnosti v primárním konečném bodě studie. K připočtení chybějících dat byla použita metoda LVCF (Last Value Carried Forward). U subjektů, které v předdefinovaných časových rámcích před vyhodnocovacími návštěvami braly rušivá analgetika nebo podstoupily jiné léčby bolestivé paty, byly hodnoty bolesti při příslušných návštěvách upraveny připočítáním dvou bodů

### ZÁVĚRY

Výsledky klinické studie poskytují dostatečnou záruku, že přístroj EMS Swiss DolorClast® je při používání dle pokynů na štitcích přístroje bezpečný a účinný. Výsledky této multicentrální, randomizované, tzv. double-blind řízené klinické studie ukazují, že léčba přístrojem EMS Swiss DolorClast® přináší významnou úlevu od bolesti pacientům, kteří nejméně 6 měsíců trpí proximální plantární fasciitidou a jejichž předchozí konzervativní léčba nebyla úspěšná.

### LÉČBA CHRONICKÉ PROXIMÁLNÍ PLANTÁRNÍ FASCITIDY



1. Místo ošetření je lokalizováno pohmatem a reakcí pacienta v bolestivé oblasti.



2. Po lokalizaci je místo ošetření označeno.



3. Pro lepší kontakt přístroje EMS Swiss DolorClast® použijte gel.



4. Jemně třete špičku aplikátoru o ošetřované místo v režimu mnohonásobných impulzů. Použijte tak velký tlak, jaký může pacient přijatelně tolerovat (použijte aplikátor ø 15 mm).

### OBECNÁ DOPORUČENÍ

V případě nutnosti je možné použít lokální anestezii v podobě subkutánní injekce nebo anestetického spreje. Neaplikujte injekci přímo do ošetřovaného místa.

k jejich hodnotám VAS; u pokusné i kontrolní skupiny došlo od návštěvy 7 k mírnému zvýšení průměrných složených hodnot. Výsledky nadále ukazují zvýšení průměrné složené hodnoty VAS u pokusné skupiny v porovnání se skupinou kontrolní. Podobně je celková míra úspěšnosti (definovaná jako větší než 60% snížení VAS hodnot bolesti nejméně při dvou ze tří měření bolesti) u pokusné skupiny nadále vyšší než u skupiny kontrolní. Tyto hodnoty potvrzují, že výsledky, získané v konečném bodu pro hodnocení primární účinnosti (3. měsíc po poslední léčbě) přetrvávají i po 12 měsících. Během následujících 6 a 12 měsíců bylo oznámeno pouze šest nepříznivých účinků u pěti pacientů (jeden pacient v pokusné skupině a čtyři pacienti ve skupině kontrolní). Žádný z těchto oznámených nepříznivých účinků nebyl považován za související s přístrojem.

PST / MAR LE 12.11.2007

# EMS SWISS DOLORCLAST®

## SHRNUTÍ VÝSLEDKŮ KLINICKÉ STUDIE Schváleno FDA/PMA

## LÉČBA BOLESTIVÉ PATY

L. Gerdsmeyer, L. Weil sr., M. Maler, H. Lohrer, C. Frey, K. Ffeder, J. Stienstra, M. Russlies, K. Neitzel, M. Schmitt-Sody, B. Scurran



# WWW.EMS-MEDICAL.COM

EMS Electro Medical Systems SA  
Ch. de la Vuarpilliere 31  
CH-1260 Nyon 120  
Švýcarsko

Tel. +41 22 99 44 700  
Fax +41 22 99 44 701  
welcome@ems-ch.com  
www.ems-medical.com

EMS Corp. USA  
11886 Greenwile Ave. #  
Dallas, TX 75243

Tel. +1 972 690 8382  
Fax +1 972 690 8981  
info@ems-medicalamerica.com  
www.ems-medicalamerica.com

### VŠEOBECNÉ INFORMACE:

Obecný název přístroje:	Ortopedický přístroj pro extrakorporální terapii rázovou vlnou
Obchodní název přístroje:	EMS Swiss DolorClast®
Název a adresa žadatele:	EMS Electro Medical Systems S.A. Chemin de la Vuarpllière 31 CH-1260 Nyon Švýcarsko
PMA číslo:	P050004
Datum schválení:	květen 2007

**EMS**<sup>+</sup>  
ELECTRO MEDICAL SYSTEMS

## ÚVOD

EMS Swiss DolorClast® je mimotělní přístroj pro extrako-rporální terapii rázovou vlnou, určený pro aplikaci rázové vlny na patu pacientů s chronickou proximální plantární fascitidou, kterým nepomohla předchozí konzervativní léčba. Přístroj EMS Swiss DolorClast® je určený k používání vyškolenými zdravotnickými pracovníky.

### KLINICKÁ STUDIE

Multicentrální, randomizovaná, plánovaná, tzv. double-blind řízená klinická studie byla prováděna s dvěma skupinami pacientů: skupinou léčenou rázovou vlnou přístrojem EMS Swiss DolorClast® a kontrolní skupinou léčenou fingovaně. Pacienti byli léčeni na osmi klinických místech. Pro účely této studie byla chronická proximální plantární fascitida definována jako bolestivá citlivost lokalizovaná na inferomediální straně povázky v blízkosti oblastí připojení plantární fascitidy, která přetrvávala nejméně šest měsíců před přihlášením do studie.

### ZPŮSOBILOST SUBJEKTU

Kritéria způsobilosti popsaná ve studijním protokolu byla následující:

### KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ DO STUDIE

Pro zařazení subjektu do studie musela být splněna všechna následující kritéria:

- Věk nad 18 let.
- Schopnost subjektu nebo zákonného zástupce poskytnout písemný informovaný souhlas po seznámení s potenciálními přínosy a riziky účasti ve studii.
- Podepsaný informovaný souhlas.
- Diagnóza syndromu bolestivé paty (tj. chronické proximální plantární fascitidy) prokázaná klinickým vyšetřením.
- 6 měsíců neúspěšné konzervativní léčby (tj. subjekt musel podstoupit nejméně 2 neúspěšné nefarmakologické a nejméně 2 neúspěšné farmakologické léčby).
- Časový odstup nejméně:
  - 6 týdnů od poslední kortizonové injekce;
  - 4 týdny od poslední iontoforézy, ultrazvuku a elektrostimulace;
  - 1 týden od posledních NSAID
  - 2 dny od posledních analgetik, aplikace tepla, ledu, masáže, protahování, použití noční ochranné dlahy a ortézy.
- Hodnota ≥ 5 na obou stupnicích bolesti VAS (bolest paty při prvních krocích ráno a bolest paty při vykonávání denních aktivit).
- Ochota zřeknout se následujících léčebných terapií souvisejících s bolestivou patou: elektromyostimulace, ultrazvuk, NSAID, steroidní injekce nebo operace – až do vstupu do této studie (úprava bot a léky proti bolesti při chirurgickém záchranném zákroku jsou povoleny v průběhu celého trvání studie).
- Ochota vést deník o užívání léků a další terapii související s bolestivou patou dalších 12 měsíců od poslední léčby.

- Ženy, u kterých připadá v úvahu těhotenství, se mohou studie zúčastnit, pokud se před prvním ošetřením ESWT prokáží negativním těhotenským testem.
- Ochota žen, u kterých připadá v úvahu těhotenství, používat antikoncepční prostředky dva měsíce po přihlášení do studie.

### KRITÉRIA PRO VYŘAZENÍ ZE STUDIE

Každé z následujících kritérií vylučuje subjekt ze studie:

- Subjekty, které utrpěli prasknutí šlachy nebo trpí neurologickou či vaskulární nedostatečností bolestivé paty.
- Zánět dolního a horního kotníku.
- Anamnéza revmatických onemocnění a/nebo ko-lagenózy a/nebo metabolických poruch.
- Subjekty s poruchou činnosti štítné žlázy.
- Nádorové choroby s metastázami nebo bez nich.
- Subjekty trpící Pagetovou nemocí nebo atrofií tukové-ho polštáře v patní oblasti.
- Subjekty trpící osteomyelitidou (akutní, subakutní, chronickou).
- Subjekty se zlomeninou paty.
- Subjekty s imunosupresivní léčbou.
- Subjekty s dlouhodobou léčbou kortikosteroidy.
- Subjekty trpící diabetem, těžkými kardiálními nebo respiračními chorobami.
- Subjekty trpící poruchou koagulace a/nebo léčené Phenprocoumonem, kyselinou acetylsalicylivou nebo Warfarinem.
- Oboustranná bolestivá pata, pokud obě nohy potřebují lékařskou péči.
- Subjekty, které jsou si při vstupu do studie vědomy, že v následujících 8 týdnech mají plánovanou léčbu, která by mohla výrazně změnit stupeň či povahu bolesti, kterou trpí, takže léčba rázovou vlnou by již nebyla nut-ná (např. operace).
- Časový odstup menší než:
  - 6 týdnů od poslední kortizonové injekce;
  - 4 týdny od poslední iontoforézy, ultrazvuku a elektrostimulace;
  - 1 týden od posledních NSAID a 2 dny od posledních analgetik, aplikace tepla, ledu, masáže, protahování, použití noční ochranné dlahy a ortézy.
- Předchozí operace syndromu bolestivé paty.
- Předchozí neúspěšná léčba bolestivé paty podobným zařízením na principu rázové vlny.
- Alergie nebo přecitlivělost na bupivacain nebo sprej pro lokální anestezii.
- Subjekty s významnými anomáliemi ve funkci jater.
- Subjekty ve špatné fyzické kondici.
- Těhotné ženy.
- Nedávná nebo v současnosti léčená infekce v cílové oblasti.
- Anamnéza nebo prokazatelný důkaz o periferní neuropatii, jako je komprese nervu, syndrom tarzálního tunelu, atd..
- Anamnéza nebo prokazatelný důkaz o soustavných zánětlivých onemocněních, jako je revmatická artritida, osteoartritida, ankylozis spondylitis (Bechtěrevova choroba), aseptická nekróza kostí, Reiterův syndrom, atd..
- Anamnéza nebo prokazatelný důkaz o pracovní kompenzací nebo soudním sporu.
- Účast v jiné výzkumné studii v době kratší než 30 dní

před výběrem nebo aktuální zařazení do jiné klinické studie nebo výzkumného projektu.

- Subjekty, které dle názoru výzkumného pracovníka budou nevhodné pro zařazení do této klinické studie nebo nebudou vyhovovat požadavkům studie.

### PRŮBĚH STUDIE

Subjekty, které podepsaly formulář informovaný souhlas se studii a splňují podmínky způsobilosti účast ve studii byly náhodně rozděleny do skupin pro léčbu aktivním nebo placebo zařízením v poměru 1:1. Placebo násadec a aplikátor byly konstruovány tak, aby byl blokován přenos tlakového impulsu do ošetřovaného místa, ale jinak jsou stejné jako u aktivního přístroje. Po kontrolní návštěvě, jejímž účelem bylo stanovit způsobilost subjektu (návštěva 1), byla studie zahájena návštěvou 2 s prvním ošetřením. Protokol o ošetření byl pro subjekty obou skupin stejný. V protokolu bylo specifikováno 2500 aktivních impulsů při každé ze tří návštěv v odstupu dvou týdnů. Prvních 500 rázů bylo aplikováno při postupně se zvyšujícím tlaku (od 2 do 4 barů), aby došlo ke znecitlivění ošetřované místo pacienta vůči bolesti z dalších impulsů. Léčebné impulsy byly aplikovány při tlaku 4 bary. Pokud by pacient v úvodní fázi ošetření špatně snášel bolest, výzkumný pracovník mohl u těchto subjektů provést lokální anestezii aplikací 5-10 ml 0,5% bupivacainu nebo anestetickým sprejem. Sledované období začalo 1 týden po posledním ošetření. Vyhodnocení sledování provedli výzkumní pracovníci, kteří se nepodíleli na ošetřování subjektů a na randomizaci. Návštěvy pokračovaly v 6. a 12. týdnu po posledním ošetření (16 týdnů po randomizaci). Pacienti, kteří pocítili natolik dostatečnou úlevu od bolesti, aby splňovali definici studie pro „respondenty“, pokračovali od tohoto bodu dále ve studii a byly sledovány znovu v 6. a 12. měsíci po posledním ošetření. Úspěšnost byla definována jako minimálně 60% snížení bolesti při prvních krocích ráno a při denních aktivitách nebo pokud byl subjekt spokojen s výsledkem léčby, byl schopen pracovat (pracoval-li) a nevyžadoval doprovodnou terapii pro kontrolu bolesti paty.

### STUDIJNÍ SOUBOR

Bezpečný studijní soubor tvořilo celkem 251 subjektů: pacienti byli přihlášení v pěti německých a ve třech amerických centrech. 129 pacientů bylo randomizováno do pokusné skupiny, 122 do skupiny kontrolní. 97 % této populace pacientů (243/251) absolvovalo minimálně jedno ošetření a mělo nejméně jedno následné hodnocení. Z těchto 243 pacientů bylo 125 ve skupině pokusné a 118 ve skupině kontrolní. 87 % bezpečného souboru absolvovalo všechna tři ošetření a dokončilo následné návštěvy až do návštěvy 7 (dle Protokolu souboru, PP). Z 219 zaprotokolovaných pacientů bylo 111 ve skupině pokusné a 108 ve skupině kontrolní. Analýza výchozích charakteristik a demografických dat ITT (Intent To Treat) souboru pacientů ukazuje, že obě skupiny byly na počátku srovnatelné ve všech proměnných a všechny p-hodnoty byly statisticky nevýznamné (p>0,1).

### BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

Tolerance pacienta k bolesti je zvýšena počátečním nízkým tlakem a jeho postupným zvyšováním až na 4 bary. Léčivé

úrovně musí být dosaženo po 500 impulszech. Pokud však pacient není schopen léčbu tolerovat, může být použita lokální anestezie. Pacienti, u kterých nelze použít lokální nebo regionální anestezii nebo kteří nemožou tolerovat bolest z ošetření ani při jejím použití by neměli být léčeni tímto přístrojem a musí zvážit alternativní terapie. Všichni pacienti, krom jednoho, ošetřovaní v rámci klinické studie přístroje EMS Swiss DolorClast®, byli schopní tolerovat ošetření bez anestezie. I když v této klinické studii žádný pacient nezažil vazovagální reakci, byla tato reakce popsána u jiných typů extrakorporální terapie rázovou vlnou. Pokud k takové reakci dojde, ošetření musí být přerušeno a pacient položen do polohy naznak, dokud symptomy neodezní.

Pouzdro přístroje EMS Swiss DolorClast® není vodotěsné. Násadec není vodotěsný ani sterilizovatelný a nesmí být ponořen do kapaliny nebo chemicky desinfikován. Bezpečnost a účinnost přístroje EMS Swiss DolorClast® pro léčbu bolestivé paty nebyla stanovena pro následující pacienty:

- Mladší 18 let.
- S nemocemi nebo poruchami nervů chodidel, které je třeba léčit.
- S infekcí v ošetřovaném místě.
- Se současnou nebo nedávnou léčbou, která by ohrozila hojení tkáně.
- S problémy s oběhem nebo krvácením.
- S anamnézou nebo prokazatelným důkazem o nedostatečnosti imunitního systému (autoimunitní onemocnění).
- S významným cévním onemocněním v místě ošetření.
- S revmatickou artritidou (bolest, ztuhlost nebo otoky kloubů).
- S nádorovou chorobou s metastázami nebo bez nich.
- S předchozí léčbou bolestivé paty kortikosteroidními injekcemi v období do 6 týdnů od zahájení léčby přístrojem EMS Swiss DolorClast® nebo nesteroidními protizánětlivými přípravky v období do 1 týdne od zahájení léčby přístrojem EMS Swiss DolorClast®.
- S předchozí operací bolestivé paty.
- Těhotné ženy.

### NEPŘÍZNVIVÉ ÚČINKY

V průběhu klinické studie přístroje EMS Swiss DolorClast® bylo během 12týdenního následného období oznámeno 73 nezávažných nepříznivých účinků u 41 ze 129 pacientů (31,8 %), kteří se podrobili aktivnímu ošetření. Z těchto oznámení bylo u 23 nepříznivých účinků u 15 pacientů zjištěno, že tyto nesouvisejí s přístrojem, 50 nežádoucích účinků u 33 pacientů bylo shledáno za související s přístrojem. Osm pacientů ohlásilo účinky související i nesouvisející s přístrojem. V kontrolní skupině bylo během následného 12týdenního období oznámeno 35 nepříznivých účinků u 27 ze 122 pacientů (22,1 %). Z těchto oznámení bylo 25 případů u 19 pacientů považováno za nesouvisející s přístrojem, 11 nežádoucích účinků u 10 pacientů bylo považováno za související s přístrojem. Dva z těchto pacientů ohlásili účinky související i nesouvisející s přístrojem.

V Tabulce 1 jsou shrnuty nepříznivé účinky, které byly považovány za související s přístrojem. Nejběžnějším

**Tabulka 1: Shrnutí nepříznivých účinků souvisejících s použitím přístroje, bezpečný soubor (n = 251) ve sledovaném 12. týdnu.**

Účinek	Pokusná skupina (N = 129)			Kontrolní skupina (N = 122)		
	Účinek	Subjekty	% z celkového počtu subjektů	Účinek	Subjekty	% z celkového počtu subjektů
Bolest nebo nepříjemný pocit během ošetření	43	30 <sup>1</sup>	23,26 <span> </span> %	5	5	4,10%
Bolest po ošetření	5	5 <sup>2</sup>	3,88 <span> </span> %	3	3	2,46 <span> </span> %
Zarudnutí kůže	1	1 <sup>3</sup>	0,78 <span> </span> %	1	1	0,82 <span> </span> %
Otok a bolest po ošetření	1	1	0,78 <span> </span> %	1	1	0,82 <span> </span> %
Znecitlivění po ošetření	0	0	0 <span> </span> %	1	1	0,82 <span> </span> %

<sup>[1]</sup> Dvacet subjektů s bolestí při jednom léčebném sezení, sedm při dvou sezeních a tři při třech sezeních

<sup>[2]</sup> Tři subjekty oznámily bolest také při ošetření.

<sup>[3]</sup> Tento subjekt oznámil bolest také při ošetření.

nepříznivým účinkem souvisejícím s použitím přístroje EMS Swiss DolorClast® je bolest nebo nepříjemný pocit v průběhu ošetření. Tento vedlejší účinek byl zaznamenán u 23 % pacientů ošetřovaných přístrojem EMS Swiss DolorClast® v rámci klinické studie, ale všichni pacienti, s výjimkou jednoho, byli schopní dokončit léčbu bez anestezie. Ve většině případů byla oznámená doba trvání bolesti během ošetření kratší než 10 minut.

## INFORMACE O LÉČBĚ

Většina subjektů v bezpečném souboru dokončila všechna tři ošetření: 90,7 % (117/129) v pokusné skupině, 95,9 % (117/122) ve skupině kontrolní. Průměrný počet impulsů aplikovaných při jednom léčebném sezení se pohyboval od 2 413 do 2 451 a byl u obou skupin velmi podobný (p-hodnota > 0,5 pro všechna léčebná sezení). Placebo impulsy byly blokovány, aby nemohly zasáhnout léčené místo. I když si 30 subjektů z pokusné skupiny a 5 ze skupiny kontrolní stěžovalo při ošetření na bolest, pouze jediný subjekt si vyžádal lokální anestezii. Během studie byla zaznamenána pouze jediná porucha přístroje (placebo aplikátor nefungoval a ošetření bylo provedeno druhým aplikátorem). Žádný subjekt v žádné skupině nepocítil v důsledku závady na přístroji žádné nepříznivé účinky. Kritérium primární účinnosti se skládalo ze tří měření chronické proximální plantární fascitidy, vyhodnocených pomocí 10 cm vizuální analogové stupnice (VAS); bolest paty při prvních krocích dne, bolest paty při vykonávání denních aktivit a bolest paty po aplikaci přístroje Dolormeter (standardizovaný tlakový přístroj). Složený výsledek byl vypočítán dvěma způsoby. Zprvė na průběžné stupnici jako součet tří měření a zadruhé na binární stupnici (úspěch/neúspěch), kde je úspěch definován jako větší než 60% snížení hodnoty VAS oproti výchozímu stavu ve 12. týdnu po posledním ošetření rázovou vlnou u nejméně dvou ze tří měření bolesti paty. Primární časový bod pro vyhodnocení účinnosti ošetření byl 12 týdnů po třetím léčebném sezení. K připočtení chybějících dat byla použita metoda LVCF (Last Value Carried Forward). U subjektů, které v předdefinovaných časových rámcích před vyhodnocovacími návštěvami braly rušivá analgetika nebo podstoupily jiné léčby bolestivé paty, byly hodnoty bolesti při příslušných návštěvách upraveny připočítáním dvou bodů k jejich hodnotám VAS.

#### Výsledky primární účinnosti

Výsledky primární účinnosti pro ITT (Intent To Treat) soubor ukazují, že průměrná složená hodnota bolesti pokusné skupiny (součet VAS hodnot tří měření bolesti) se při návštěvě 7 snížila z výchozích 22,0 ± 3,24 na 9,7 ± 8,56, což je průměrné procentní snížení (tj. zlepšení) o 56 %. V kontrolní skupině se průměrná složená hodnota bolesti při návštěvě 7 snížila z výchozích 21,6 ± 3,22 na 12,3 ± 9,39, což je průměrné procentní snížení o 44 %. Tyto výsledky ukazují statisticky významné zlepšení průměrné složené hodnoty VAS u pokusné skupiny v porovnání se skupinou kontrolní (p = 0,022, což je větší než malá převaha dle Mann-Whitney testu). Výsledek celkové míry úspěšnosti, definované jako vyšší než 60% snížení VAS hodnot bolesti při nejméně dvou ze tří měření bolesti, byl také statisticky vyšší u pokusné skupiny v porovnání se skupino kontrolní. Toto kritérium splnilo 61 % (75/123) subjektů z pokusné skupiny oproti 42 % (49/116) ze skupiny kontrolní (p = 0,022, což je větší než malá převaha dle Mann-Whitney testu). Účinnost rázové vlny s přístrojem EMS Swiss DolorClast® dále podporují zaprotokolované výsledky souboru. V tomto souboru, kde všechny subjekty podstoupily všechna tři předepsaná ošetření, se výsledky v pokusné skupině zlepšily (v porovnání s ITT souborem), zatímco výsledky v kontrolní skupině zůstaly v podstatě stejné (v porovnání s ITT souborem). Tato analýza potvrzuje převahu zaprotokolované pokusné skupiny nad skupinou kontrolní (p<0,01 jak pro složenou VAS hodnotu, tak pro celkovou úspěšnost).

#### Výsledky sekundární účinnosti

Kritérium sekundární účinnosti zahrnuje Roles & Maudsley skóre, hodnocení kvality života SF-36, celkové posouzení účinnosti provedené výzkumným pracovníkem, spokojenost subjektů s výsledky terapie a skutečnost, zda by subjekty doporučily léčbu přístrojem EMS Swiss DolorClast® svým přátelům. Pokusná skupina vykazala oproti skupině kontrolní statisticky vyšší zlepšení od výchozího stavu do primárního konečného bodu ve 12. týdnu po posledním ošetření ve všech sekundárních měřeních (p < 0,025, jednostranné) a velikosti všech účinků (Mann-Whitney) prokazují větší než malou převahu pokusné skupiny.