



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

Διευθυντής: Καθηγητής Ηλίας Ζιντζαράς

---

*Διδακτορική Διατριβή*

*" Δίκτυα θεραπειών για χρόνια νοσήματα και επίδραση της  
φαρμακογενωμικής: κλινική και μεθοδολογική προσέγγιση "*

υπό

**ΜΙΧΑΗΛ ΜΗΛΙΓΚΟΥ**

Πανεπιστημιακού Υποτρόφου Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2016

© 2016 Μιχαήλ Μηλίγκος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

## **Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή**

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπων)** Δρ. Ηλίας **Ζιντζαράς**  
Καθηγητής Βιομαθηματικών και Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Γεώργιος **Χατζηγεωργίου**  
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης **Στεφανίδης**  
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ.Κωνσταντίνος **Νταφόπουλος**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Δέσποινα **Κυριάκου**  
Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Μιχαήλ **Βουλγαρέλης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
ΕΚΠΑ
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Δημήτριος **Ζαχαρούλης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με το πέρας της διδακτορικής διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές της Τριμελούς Επιτροπής κ.κ. Ηλία Ζιντζαρά, Γεώργιο Χατζηγεωργίου και Ιωάννη Στεφανίδη για την ουσιαστική συμβολή τους στην εκπόνηση της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε όλα τα μέλη του ερευνητικού και διοικητικού προσωπικού του Εργαστηρίου Βιομαθητικών, παλαιότερα και νεότερα, τα οποία συνέβαλαν από διαφορετικές σκοπιές στην πραγματοποίηση του ερευνητικού έργου.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθώ στους ανθρώπους που με στήριξαν και υπήρξαν συνοδοιπόροι στο πολυετές αυτό ερευνητικό ταξίδι. Ευχαριστώ από καρδιάς τη γυναίκα μου Μαρία, τους γονείς μου Βασίλη και Μαριλένα, την αδερφή μου Μάρω, και τους παππούδες μου Περικλή και Μαρία.

*Μιχαήλ Μηλίγκος*

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο	<b>Μηλίγκος</b>
Όνομα	<b>Μιχαήλ</b>
Ημ/νία γέννησης	22.01.1987
Τόπος γέννησης	Αθήνα
Υπηκοότητα	Ελληνική
Διεύθυνση οικίας	17 <sup>ης</sup> Νοεμβρίου 63, Χολαργός, 15562, Ελλάδα
Αρ.τηλεφώνου	+30 6932009713
e-mail	miligkosmike@yahoo.gr

### ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 2011 – σήμερα: **Υποψήφιος διδάκτωρ** στη Βιοστατιστική-Βιομετρία Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα
- 2011 – 2013: **Μεταπτυχιακό δίπλωμα** στην Κλινική και Μεταφραστική Επιστήμη (MS in *Clinical and Translational Science*) Sackler School of Graduate Biomedical Sciences, Tufts University, Βοστώνη, Μασσαχουσέτη, ΗΠΑ
- 2004 – 2011: **Πτυχίο Ιατρικής** («Λίαν καλώς»), Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
- 2001 – 2004: Απολυτήριο Λυκείου, Αμερικανικό Κολλέγιο Ελλάδος, Αγ.Παρασκευή, Ελλάδα

### ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- 12 – 13. 12.2015: Σεμινάριο εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής παιδιών (Advanced Paediatric Life Support)
- 05 – 18.06.2011: Θερινό Σχολείο στις Μοντέρνες Μεθόδους στη Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία (Summer School on *Modern Methods in*

*Biostatistics and Epidemiology*), Harvard School of Public Health and Karolinska Institutet, Antico Borgo di Tabiano Castello, Πάρμα, Ιταλία

#### **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ**

- 02.2014 – 06.2014: Συμμετοχή στην αναζήτηση βιβλιογραφίας και δημιουργία SOPs στο ευρωπαϊκό ερευνητικό πρόγραμμα «EUROMAC: European registry of patients with McArdle disease and very rare muscle glycogenolytic disorders (MGD) with exercise intolerance as the major symptom (PR-MDMGD)

#### **ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ**

<i>Μητρική γλώσσα</i>	Ελληνικά
<i>Άλλες γλώσσες</i>	Αγγλικά (IELTS 2016, Βαθμολογία 8/9· TOEFL 2011, Βαθμολογία 107/120· Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge UK, 2002, CEFR Level C2)
<i>Πληροφορική</i>	άριστη χρήση MS Office, R, SPSS

#### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 12.2014 – σήμερα: Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

#### **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 2013 – σήμερα: Κλινικές μελέτες (Ιατρικός Σύμβουλος)
- 2011 – σήμερα: Συστηματική ανασκόπηση, Μετα-ανάλυση

#### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 2014 – σήμερα: Διδασκαλία στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2014 – σήμερα: Διδασκαλία του μαθήματος «Βιοστατιστική» σε προπτυχιακούς φοιτητές Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

- 10.2014 – 11.2014: Διδασκαλία του μαθήματος «Βιοστατιστική» στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βιολογία της Αναπαραγωγής», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

##### Διεθνή Περιοδικά

- Miligkos M**, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-Receptor Antagonists Versus Placebo in the Treatment of Asthma in Adults and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Nov 17;163(10):756-67. (IF<sup>2014</sup> 17,810)
- Miligkos M**, Papamichael K, Vande Castele N, Mantzaris GJ, Gils A, Levesque BG, Zintzaras E. Efficacy and safety profile of anti-TNF versus anti-integrin agents for the treatment of Crohn's disease: A network meta-analysis of indirect comparisons. *Clin Ther*. 2016 Apr 15. (IF<sup>2014</sup> 2,731)
- Mintziras I, **Miligkos M**, Bartsch D. High risk of fistula formation in vacuum assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis - a retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2016 May 05. (IF<sup>2014</sup> 2,191)
- Chatziralli I, Theodossiadis G, Xanthopoulou P, **Miligkos M**, Theodossiadis P. Predictive factors for vitreomacular adhesion resolution and adverse events after ocriplasmin use: A systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 April 30. (IF<sup>2014</sup> 1,908)
- Papadimitriou D, Antonelou R, **Miligkos M**, Maniati M, Papagiannakis N, Bostantjopoulou S, Leonardos A, Koros C, Simitsi A, Papageorgiou SG, Kapaki E, Alcalay RN, Papadimitriou A, Athanassiadou A, Stamelou M, Stefanis L. Motor and non-motor features of carriers of the p.A53T alphasynuclein mutation: a longitudinal study. *Mov Disord*. 2016 Mar 29. (IF<sup>2014</sup> 5,680)
- Sirimi N, **Miligkos M**, Koutouzi F, Petridou E, Siahaniidou T, Michos A. Respiratory syncytial virus activity and climate parameters during a 12-year period. *J Med Virol*. 2015 Nov 17. (IF<sup>2014</sup> 2,347)
- Papaioannou L, **Miligkos M**, Papathanassiou M. Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2016 Jan;35(1):62-71. (IF<sup>2014</sup> 2,042)
- Uhlig K, Balk EM, Earley A, Persson R, Garlitski AC, Chen M, Lamont JL, **Miligkos M**, Avendano EE. Assessment on Implantable Defibrillators and the Evidence for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jun. Report No.: CRDT0511. AHRQ Technology Assessments.

- Alexopoulos EI, Malakasioti G, Varlami V, **Miligkos M**, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Nocturnal enuresis is associated with moderate-to-severe obstructive sleep apnea in children with snoring. *Pediatr Res*. 2014 Dec;76(6):555-9. (IF<sup>2014</sup> 2,314)
- Zintzaras E, **Miligkos M**, Ziakas P, Balk EM, Mademtoglou D, Doxani C, Mprotsis T, Gowri R, Xanthopoulou P, Mpoulimari I, Kokkali C, Dimoulou G, Rodopolou P, Stefanidis I, Kent DM, Hadjigeorgiou GM. Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Clin Ther*. 2014 Oct 1;36(10):1443-53. (IF<sup>2014</sup> 2,731)
- Hadjigeorgiou GM, Doxani C, **Miligkos M**, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, Mprotsis T, Grigoriadis N, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Dec;38(6):433-9. (IF<sup>2014</sup> 1,668)
- Bakalos G, **Miligkos M**, Doxani C, Mpoulimari I, Rodopoulou P, Zintzaras E. Assessing the relative effectiveness and tolerability of treatments in small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 37(5):675-82. (IF<sup>2014</sup> 2,711)
- Zintzaras E, Kitsios GD, Papathanasiou AA, Konitsiotis S, **Miligkos M**, Rodopoulou P, Hadjigeorgiou GM. Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome: a systematic review, quality assessment and meta-analysis. *Clin Ther* 32(2):221-37. (IF<sup>2014</sup> 2,731)

Total IF <sup>2014</sup>	46,86
H-index	5
Citations	81

Σειρά υποψηφίου μεταξύ συγγραφέων

1ος σε: 2

2ος σε: 5

Άλλη θέση σε: 6

#### Πρακτικά Συνεδρίων

Miligkos V, Nikolopoulos K., **Miligkos M**, Sambrook S. How do Parents select their Pediatrician? A multiple criteria decision making process. Proceedings of the 2011 Annual conference of Northeast Decision Sciences Institute, Montreal Canada, April 14-16 2011



**" Δίκτυα θεραπειών για χρόνια νοσήματα και επίδραση της  
φαρμακογενωμικής: κλινική και μεθοδολογική προσέγγιση "**

**ΜΙΧΑΗΛ ΜΗΛΙΓΚΟΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2016

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Δρ. Ηλίας Ζιντζαράς**, Καθηγητής Βιομαθηματικών και Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (*Επιβλέπων*)
2. **Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου**, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης**, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Περίληψη**

Τα χρόνια νοσήματα απαιτούν τη χορήγηση διαφορετικών θεραπειών ανάλογα με τη βαρύτητα τους και η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής αποτελεί πρόκληση. Οι διαθέσιμες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συγκρίνουν συνήθως μόνο ένα περιορισμένο αριθμό θεραπειών μεταξύ τους ή χρησιμοποιούν εικονικό φάρμακο και έτσι η χρήση σύγχρονων στατιστικών μεθόδων όπως η μετα-ανάλυση δικτύων θεραπειών (network μετα-ανάλυση) δύναται να διευκολύνουν τον κλινικό ιατρό στην επιλογή της πιο αποτελεσματικής και ασφαλούς θεραπείας. Επιπροσθέτως, η ποικίλη απάντηση ασθενών

στη θεραπεία με κάποιους παράγοντες οδηγεί στην ανάγκη εξεύρεσης εκείνων των γενετικών χαρακτηριστικών που μπορούν να επηρεάσουν την απάντηση στη θεραπεία.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η σύγκριση θεραπειών στη νόσο Crohn, το άσθμα, και την πολλαπλή σκλήρυνση, καθώς και η αναζήτηση γενετικών δεικτών που δύναται να επιδρούν στη δράση αυτών των θεραπειών. Ανά νόσο, πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας, εξαγωγή των σχετικών δεδομένων από τις μελέτες, αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών και σύνθεση των αποτελεσμάτων με στατιστικές μεθόδους. Στη νόσο Crohn μέτριας-σοβαρής βαρύτητας πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συνέκριναν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ή παράγοντες έναντι των ιντεγκρινών με εικονικό φάρμακο και σύνθεση των αποτελεσμάτων τους με τη μέθοδο των δικτύων θεραπειών. Στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των παραγόντων έναντι του TNF και των ιντεγκρινών για θεραπεία επαγωγής και διατήρησης σε ενηλίκους ασθενείς με νόσο Crohn δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών κατηγοριών ως προς είτε την επαγωγή είτε τη διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης. Η σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διαφόρων ανταγωνιστών του υποδοχέα των λευκοτριενίων στην αντιμετώπιση του άσθματος δεν είχαν διερευνηθεί. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα των λευκοτριενίων σε ενηλίκους και εφήβους με άσθμα σημαντικά μείωσε τον κίνδυνο παρόξυνσης και η θεραπευτική επίδραση αυτή ήταν σταθερή σε όλους τους τύπους αυτών. Η σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των θεραπειών που έλαβαν άδεια κυκλοφορίας για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης αξιολογήθηκαν στα πλαίσια μιας μετα-ανάλυσης δικτύου θεραπειών. Καμία από τις περιληφθείσες θεραπείες δε βρέθηκε ανώτερη σε όλα τα μέτρα έκβασης ενδιαφέροντος. Τέλος, διερευνήθηκε πιθανή σχέση του γενετικού πολυμορφισμού Fc $\gamma$ RIIIA-158 V/F με την ανταπόκριση ασθενών με νόσο Crohn στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη. Η σύνθεση των αποτελεσμάτων τριών φαρμακογενετικών μελετών με τη μέθοδο του γενικευμένου λόγου σχετικών πιθανοτήτων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της διατριβής από τη σύνθεση των αποτελεσμάτων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με σύγχρονες στατιστικές μεθόδους μπορούν να υποβοηθήσουν τις θεραπευτικές αποφάσεις για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας, λαμβάνοντας πάντα υπ' όψιν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

## Abstract

Chronic diseases require the administration of different treatments depending on the severity and the choice of the appropriate medication remains a challenge. The available randomized controlled trials typically compare only a limited number of treatments or they use placebo as a comparator and thus the use of novel statistical methods such as network meta-analysis may facilitate the selection of the most effective and safe treatment. Additionally, the variable response of patients to treatment with some factors leads to the need for identification of those genetic traits that may affect the response to treatment.

The aim of this PhD thesis was to compare different therapies in Crohn's disease, asthma, and multiple sclerosis as well as the search for genetic markers that may influence the effect of these treatments. Per disease, a systematic literature search, extraction of the relevant data from the studies, assessment of the methodological quality of the studies and synthesis of the results using statistical methods were conducted. In moderate to severe Crohn's disease, a systematic search for randomized controlled trials comparing monoclonal antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) or agents against integrin with placebo and synthesis of their results with the method of network meta-analysis were performed. In the present network meta-analysis of indirect comparisons of anti-TNF- $\alpha$  and anti-integrin agents, a nonsignificant difference was observed between the two drug classes with regards to either induction or maintenance of clinical response or remission. The relative efficacy and safety of various leukotriene receptor antagonists in the treatment of asthma had not been investigated. The meta-analysis showed that administration of LTRAs to adults and adolescents with asthma significantly reduced the risk for an exacerbation and this treatment effect was consistent across all types of LTRAs. The relative efficacy and safety profile of the treatments with marketing authorization for multiple sclerosis were examined using network meta-analysis. No treatment was found superior in all outcome measures of interest. Finally, a possible relationship between the genetic polymorphism FcgRIIIA-158 V/F in patients with Crohn's disease and response to treatment with infliximab was investigated. The synthesis of the results of three pharmacogenetic studies using the generalized odds ratio did not reveal any statistically significant association.

In conclusion, the present findings of the synthesis of randomized controlled trials with novel statistical methods may assist therapeutic decisions in choosing the most

appropriate treatment, always taking into account the specific characteristics of each patient.

## Πίνακας Περιεχομένων

Γενική Εισαγωγή .....	15
Βιβλιογραφία .....	20
<b>Ενότητα 1. Νόσος Crohn.....</b>	<b>21</b>
1.1 Εισαγωγή .....	21
1.2 Μέθοδοι .....	22
1.3 Αποτελέσματα .....	27
1.4 Συζήτηση .....	52
1.5 Βιβλιογραφία .....	55
<b>Ενότητα 2. Άσθμα .....</b>	<b>59</b>
2.1 Εισαγωγή .....	59
2.2 Μέθοδοι .....	61
2.3 Αποτελέσματα .....	67
2.4 Συζήτηση .....	124
2.5 Βιβλιογραφία .....	128
<b>Ενότητα 3. Πολλαπλή Σκλήρυνση .....</b>	<b>134</b>
3.1 Εισαγωγή .....	134
3.2 Μέθοδοι .....	135
3.3 Αποτελέσματα .....	137
3.4 Συζήτηση .....	141
3.5 Βιβλιογραφία .....	144
<b>Ενότητα 4. Φαρμακογενωμική .....</b>	<b>145</b>
4.1. Εισαγωγή .....	145
4.2 Μέθοδοι .....	146
4.3 Αποτελέσματα .....	147
4.4 Συζήτηση .....	149
4.5 Βιβλιογραφία .....	151
<b>Παράρτημα .....</b>	<b>153</b>
Περίληψεις σχετικών δημοσιεύσεων υποψηφίου διδάκτορα .....	153



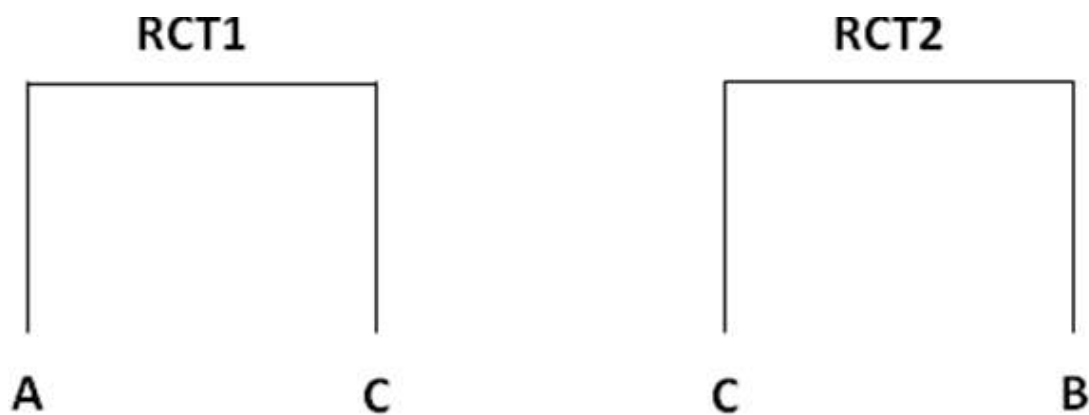
# Γενική Εισαγωγή

## Δίκτυα Θεραπειών

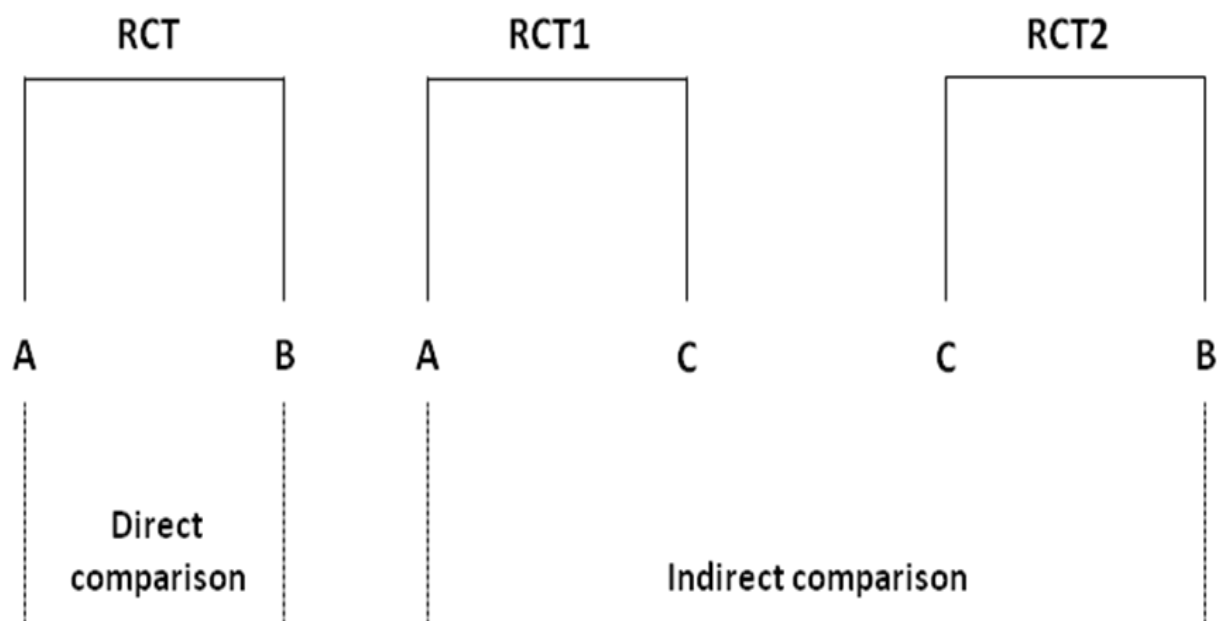
Οι θεραπευτικές αποφάσεις που στηρίζονται στην Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις απαιτούν τη σύγκριση όλων των συναφών θεραπευτικών αγωγών μεταξύ τους για την εξαγωγή κατάλληλων συμπερασμάτων. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs- Randomized Controlled Trials) αποτελούν το κύριο μέσο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των διαφόρων θεραπευτικών αγωγών. Οι πραγματοποιηθείσες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όμως δύναται να μην έχουν συγκρίνει άμεσα όλα τα θεραπευτικά σχήματα (πληθώρα ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, υπό δοκιμή νέων φαρμάκων και συνδυασμών μεταξύ τους). Κάθε μελέτη συγκρίνει συνήθως μόνο δύο σχήματα με αποτέλεσμα τη δύσκολη εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την επιλογή του καταλληλότερου σχήματος. Υπάρχει λοιπόν, έντονος προβληματισμός στην επιστημονική κοινότητα για την εξεύρεση μεθόδων που θα διασφαλίσουν τη βέλτιστη αποτελεσματικότητα και μειωμένη τοξικότητα (άμεση και μακροπρόθεσμη) των θεραπευτικών σχημάτων σε κάθε νόσο.

Η μετα-ανάλυση είναι μια στατιστική μέθοδος με την οποία συνδυάζονται δεδομένα από πολλές μελέτες. Προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στην απόφαση του ιατρού για την επιλογή της κατάλληλης αγωγής όταν αξιολογείται ένας περιορισμένος αριθμός θεραπευτικών σχημάτων. Η δυνατότητα της μεθόδου στο να αναδείξει την κατάλληλη αγωγή περιορίζεται όταν υπάρχουν πολλά θεραπευτικά σχήματα που συγκρίνονται. Αντιθέτως, η network μετα-ανάλυση δύναται να συνδυάζει δεδομένα από όλες τις τυχαιοποιημένες συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων ή θεραπευτικών σχημάτων (1). Ειδικότερα, ελλείψει μελετών που να περιλαμβάνουν μια άμεση σύγκριση θεραπειών ενδιαφέροντος, μια έμμεση σύγκριση μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη διαφορά στις επιδράσεις διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων (οι οποίες θα έλειπαν σε αντίθετη περίπτωση) και να οδηγήσει τελικά στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής. Για παράδειγμα, αν δύο συγκεκριμένες θεραπείες δεν έχουν συγκριθεί ποτέ μεταξύ τους σε κάποια κλινική δοκιμή, αλλά και οι δύο έχουν συγκριθεί με ένα κοινό φάρμακο σε μία ή περισσότερες μελέτες, π.χ., εικονικό, τότε μια έμμεση σύγκριση μπορεί να χρησιμοποιήσει τις «σχετικές» θεραπευτικές επιδράσεις έναντι του τρίτου φαρμάκου για να εξάγει συμπεράσματα για τη σύγκριση ενδιαφέροντος. Για

παράδειγμα, έστω ότι υπάρχουν δύο φάρμακα A και B, τα οποία έχουν συγκριθεί με εικονικό φάρμακο (C) σε μία ή περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές όπως φαίνεται παρακάτω.



Παρ' όλα αυτά, δεν έχουν συγκριθεί ποτέ μεταξύ τους σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Σε μία τέτοια περίπτωση έχει προταθεί η χρήση της έμμεσης σύγκρισης των φαρμάκων A και B μέσω ενός κοινού συγκρινόμενου φαρμάκου και η εξαγωγή συμπερασμάτων για τη σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους.

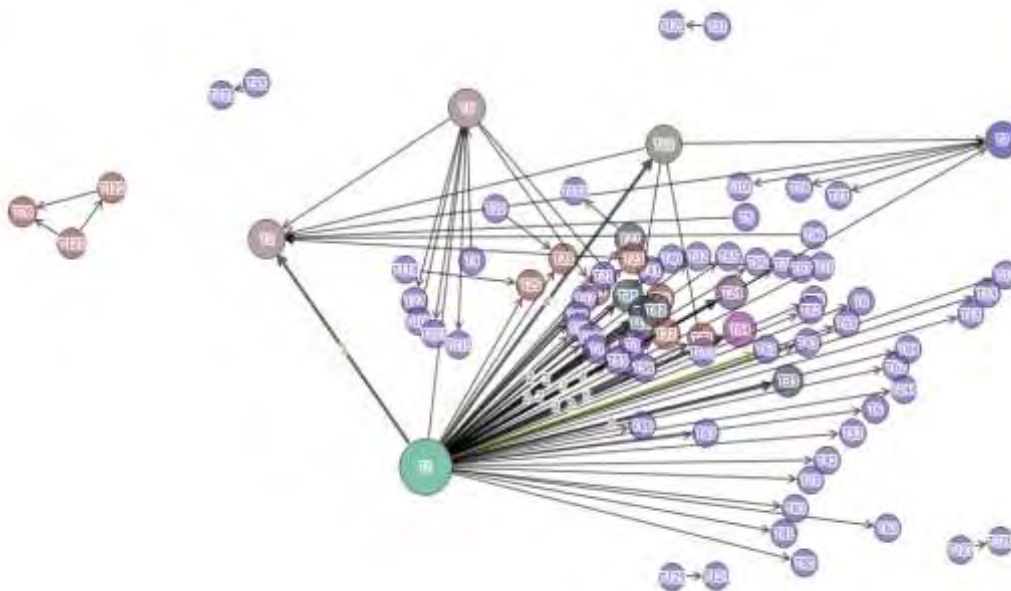


Ακόμα όμως και στην περίπτωση που υπάρχουν άμεσες συγκρίσεις διαθέσιμες, αυτές συχνά είναι λίγες σε αριθμό και ως εκ τούτου η στατιστική ισχύς από τη σύνθεση των μελετών μπορεί να είναι περιορισμένη. Επισπροσθέτως, συνήθως υπάρχουν περισσότερες της μιας έμμεσες συγκρίσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν και διαφορετικά φάρμακα που λειτουργούν ως «ενδιάμεσα» στις έμμεσες συγκρίσεις. Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται ένα δίκτυο θεραπειών για την πολλαπλή σκλήρυνση και για το μέτρο έκβασης «ασθενείς χωρίς υποτροπή νόσου» (2). Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει μια



θεραπεία και κάθε γραμμή που ενώνει δύο κύκλους υποδηλώνει ότι έχει πραγματοποιηθεί σύγκριση των δύο φαρμάκων σε μία ή περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Το πάχος της κάθε γραμμής είναι ανάλογο του αριθμού των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που έχουν συγκρίνει τα δύο φάρμακα. Επίσης, η διάμετρος του κάθε κύκλου είναι ανάλογη του πλήθους των άμεσων συγκρίσεων, αλλά και του μεγέθους του δείγματος.

Network Graph



Η μεθοδολογία για την πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης δικτύου θεραπειών περιλαμβάνει τη σύνθεση των αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (δηλαδή των διαφορών στις θεραπευτικές επιδράσεις) με τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης (άμεσες συγκρίσεις), την έμμεση σύγκριση των διαφορών στις θεραπευτικές επιδράσεις που προκύπτουν από τις άμεσες συγκρίσεις και τέλος αν είναι εφικτό, το συνδυασμό των δεδομένων από τις άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις.

Παρά τα προφανή πλεονεκτήματα της μεθόδου, υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τόσο κατά την εφαρμογή της όσο και κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων που προέρχονται από αυτήν. Στη μετα-ανάλυση δικτύου θεραπειών οι έμμεσες συγκρίσεις δεν είναι τυχαιοποιημένες, δηλαδή οι ασθενείς δεν τυχαιοποιούνται να λάβουν το φάρμακο A ή B, αλλά έχουν τυχαιοποιηθεί στο A ή C και στο B ή C. Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά των μελετών A-C και B-C πρέπει να είναι αρκούντως παρόμοια ώστε να συνδυαστούν με τη μέθοδο των έμμεσων συγκρίσεων. Για παράδειγμα, αν υπάρχουν διαφορές ως προς τη βαρύτητα της νόσου, την ηλικία των ασθενών, τις συγχωρηγούμενες θεραπείες, ή τη διάρκεια παρακολούθησης, αυτές μπορεί να επηρεάζουν

τις σχετικές θεραπευτικές επιδράσεις και να οδηγούν σε συστηματικό σφάλμα (3,4). Με άλλα λόγια, αν υπάρχουν διαφορές ως προς την κατανομή τροποποιητών της θεραπευτικής επίδρασης (effect modifiers) τότε παραβιάζεται η αρχή της ομοιότητας (similarity assumption). Στην περίπτωση που συνυπάρχουν άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις και δύναται αυτές να συνδυαστούν τότε πρέπει να μην παραβιάζεται και μια άλλη αρχή, αυτή της συνέπειας (consistency assumption). Ουσιαστικά πρέπει δηλαδή τα αποτελέσματα της άμεσης σύγκρισης των μελετών A-B να είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έμμεσης σύγκρισης που προκύπτει από τις μελέτες A-C και B-C. Παρά τους περιορισμούς της μεθόδου, η εφαρμογή της στη σύνθεση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ιδιαίτερα χρόνιων νοσημάτων, προσφέρει ένα σύγχρονο εργαλείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας θεραπειών, που αλλιώς δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

### **Φαρμακογενωμική**

Η φαρμακογενωμική (pharmacogenomics) μελετά το ρόλο που διαδραματίζει η κληρονομικότητα στη διακύμανση της απάντησης των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή. Η ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρωπίνου γονιδιώματος άνοιξε νέους ορίζοντες στην προσπάθεια εφαρμογής εξατομικευμένης θεραπευτικής αγωγής. Βασιζόμενος στο γενετικό προφίλ ενός αρρώστου, ο κλινικός ιατρός θα είναι σε θέση να χρησιμοποιεί την πληροφορία που παρέχουν οι κλινικές μελέτες και να την προσαρμόζει στις γενετικά καθορισμένες ιδιαιτερότητες του κάθε αρρώστου, επιλέγοντας τη θεραπευτική αγωγή με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και την ελάχιστη τοξικότητα (5). Στο πεδίο της θεραπευτικής των χρόνιων νοσημάτων, η φαρμακογενωμική αναμένεται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο, δεδομένης της πληθώρας φαρμακευτικών σκευασμάτων και της ανάγκης μακροχρόνιας χορήγησης τους, που οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά τοξικότητας και υψηλό κόστος θεραπείας.

Οι φαρμακογενετικές μελέτες μελετούν τη συσχέτιση γενετικών δεικτών με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η σύνθεση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών γίνεται με μετα-αναλυτικές τεχνικές. Ένα σύγχρονο στατιστικό μέτρο το οποίο επιτρέπει μια προσέγγιση που δεν προκαθορίζει γενετικό μοντέλο κληρονόμησης είναι ο γενικευμένος λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Generalized Odds Ratio,  $OR_G$ ) (6). Το  $OR_G$  αξιοποιεί τη συνολική κατανομή του γονότυπου (δηλαδή, δε συμπίπτει γονοτύπους όπως γίνεται π.χ. στο επικρατές ή το υπολειπόμενο μοντέλο) και προσφέρει μια εκτίμηση της συνολικής

σχετικής πιθανότητας ανταπόκρισης στη θεραπεία ανάλογα με τη γενετική επιβάρυνση των ατόμων. Το  $OR_G$  ορίζεται ως ο λόγος της σχετικής πιθανότητας ενός ατόμου να μην ανταποκριθεί στη θεραπεία προς τη σχετική πιθανότητα να ανταποκριθεί στη θεραπεία, δεδομένου ότι το άτομο χωρίς ανταπόκριση έχει υψηλότερη γενετική επιβάρυνση σε σχέση με το άτομο με ανταπόκριση:

$$OR_G = \frac{\text{Probability of being non-responder, non-responder has high mutational load}}{\text{Probability of being responder, responder has low mutational load}}$$

Ως εκ τούτου, αν το  $OR_G > 1$  τότε η παρουσία αυξημένης γενετικής επιβάρυνσης σχετίζεται με υψηλότερη σχετική πιθανότητα μη ανταπόκρισης.

### Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η σύγκριση θεραπειών χρόνιων νοσημάτων (νόσος Crohn, άσθμα, πολλαπλή σκλήρυνση) με σύγχρονες μετα-αναλυτικές τεχνικές, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των έμμεσων συγκρίσεων (network meta-analysis of indirect treatment comparisons). Επίσης, αναζητήθηκαν γενετικοί δείκτες που επιδρούν στη δράση θεραπειών χρόνιων νοσημάτων (νόσος Crohn).

Το κείμενο της διατριβής χωρίζεται σε 4 ενότητες οι οποίες αναλύουν ανά περίπτωση τους ειδικούς σκοπούς της διατριβής:

- i. Σύγκριση βιολογικών παραγόντων στη νόσο Crohn.
- ii. Σύγκριση των ανταγωνιστών του υποδοχέα των λευκοτριενίων στην αντιμετώπιση του χρόνιου άσθματος.
- iii. Σύγκριση θεραπειών στην πολλαπλή σκλήρυνση.
- iv. Μετα-ανάλυση φαρμακογενετικών μελετών για τη νόσο Crohn.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2012;34(4):857-869.
- 2) Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, Lee K, Boersma C, Annemans L, Cappelleri JC. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011;14(4):417-28.
- 3) Song F, Altman DG, Glenny A, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326-472.
- 4) Coory M, Jordan S. Frequency of treatment-effect modification affecting indirect comparisons: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010;28:723-32.
- 5) Ross S, Anand SS, Joseph P, Paré G. Promises and challenges of pharmacogenetics: an overview of study design, methodological and statistical issues. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012;1(1).
- 6) Zintzaras E. The generalized odds ratio as a measure of genetic risk effect in the analysis and meta-analysis of association studies. *Stat Appl Genet Mol Biol.* 2010;9:Article21.

## Ενότητα 1. Νόσος Crohn

*Η περίληψη της δημοσίευσης που αντιστοιχεί στην παρούσα ενότητα βρίσκεται στο Παράρτημα.*

### 1.1 Εισαγωγή

Η νόσος Crohn είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, η οποία έχει σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις (1). Η θεραπεία με αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης όγκου- $\alpha$  (αντι-TNF $\alpha$ ), που περιλαμβάνουν την ινφλιξιμάμπη (infliximab), την ανταλιμουμάμπη (adalimumab) και την σερτολιζουμάμπη (certolizumab pegol), αποτελεί επί του παρόντος μια καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή για την επαγωγή και διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο Crohn. Παρ' όλα αυτά, κάποιοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε αυτούς τους παράγοντες, ενώ κάποιοι άλλοι χάνουν την ανταπόκριση στη θεραπεία με την πάροδο του χρόνου (2,3). Μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για τη νόσο Crohn αποτελεί η θεραπεία με μια άλλη ομάδα βιολογικών παραγόντων, έναντι της ιντεγκρίνης, που περιλαμβάνει προς το παρόν τη ναταλιζουμάμπη (natalizumab) και τη βεντολιζουμάμπη (vedolizumab) (4,5). Ωστόσο, η χρήση της ναταλιζουμάμπης είναι περιορισμένη λόγω προβληματισμών σε σχέση με την ασφάλειά της (6), ενώ η βεντολιζουμάμπη μόλις πρόσφατα έγινε διαθέσιμη στην κλινική πράξη.

Προς το παρόν, η επιλογή ενός βιολογικού παράγοντα για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής νόσου του Crohn είναι κυρίως εμπειρική και βασίζεται τόσο στις προτιμήσεις του ασθενούς όσο και του ιατρού. Οι παράγοντες αντι-TNF $\alpha$  και αντι-ιντεγκρίνες είναι υπέρτεροι του εικονικού φαρμάκου (placebo) στην επαγωγή και διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης της ενεργούς νόσου Crohn. Εν τούτοις, λόγω της απουσίας συγκριτικών μελετών μεταξύ των βιολογικών παραγόντων, η σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τους παραμένει αδιευκρίνιστη (7,8). Δεδομένα από τρεις πρόσφατα δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις υποδεικνύουν ότι η ινφλιξιμάμπη είναι υπέρτερη της ανταλιμουμάμπης και της σερτολιζουμάμπης στην επαγωγή κλινικής ύφεσης (7), όπως και της ναταλιζουμάμπης και της βεντολιζουμάμπης (8). Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση, η ανταλιμουμάμπη φαίνεται υπέρτερη της σερτολιζουμάμπης για την επαγωγή κλινικής ύφεσης και της βεντολιζουμάμπης για τη διατήρηση κλινικής ύφεσης (9).

Ωστόσο, σε αυτές τις συστηματικές ανασκοπήσεις είτε δεν υπήρχε αναφορά στην αποτελεσματικότητα των προαναφερθέντων θεραπευτικών παραγόντων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNFα παράγοντες (αντι-TNF naïve), είτε τα μέτρα έκβασης της αποτελεσματικότητας, δηλαδή η κλινική ανταπόκριση και ύφεση, δεν εκτιμήθηκαν ξεχωριστά, ή οι μελέτες με ναταλιζουμάμπη δεν περιελήφθησαν. Επιπροσθέτως, η ασφάλεια των βιολογικών θεραπειών δεν αξιολογήθηκε σε αυτές τις συστηματικές ανασκοπήσεις, παρ' ότι υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η ασφάλεια των διαφόρων αντι-TNF παραγόντων είναι συγκρίσιμη όσο αφορά σε ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως το μελάνωμα, οι ευκαιριακές λοιμώξεις και το λέμφωμα (10). Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, τα ποσοστά ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα από τη χρήση αντι-ιντεγκρινών, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων κατά την έγχυση και λοιμώξεων, καθώς και τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας, ήταν παρόμοια για τη ναταλιζουμάμπη και τη βεντολιζουμάμπη, ενώ δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις εξελικτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας με τη χρήση βεντολιζουμάμπης (11).

Ως εκ τούτου, προκειμένου να απαντηθεί το σημαντικό αυτό ερώτημα και να γίνει γνωστό ποιες μελλοντικές συγκρίσεις μεταξύ αυτών των παραγόντων πρέπει να προηγηθούν χρονικά σε σχέση με άλλες, διεξήχθη μια επικαιροποιημένη μετα-ανάλυση δικτύων θεραπειών (network meta-analysis) τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) ώστε να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διαφόρων παραγόντων έναντι του TNF και των ιντεγκρινών για θεραπεία επαγωγής και διατήρησης σε ενήλικους ασθενείς με νόσο Crohn που είτε είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNF παράγοντες είτε όχι.

## 1.2 Μέθοδοι

Η έρευνα για δημοσιευμένες εργασίες περιελάμβανε τη βάση βιβλιογραφικών δεδομένων της Εθνικής Βιβλιοθήκης των Η.Π.Α., MEDLINE, με πρόσβαση μέσω της Ovid® και το κεντρικό μητρώο κλινικών δοκιμών της Cochrane (Cochrane Central Register of Clinical Trials). Η αναζήτηση έγινε τον Ιούλιο του 2015 και δεν είχε χρονικό περιορισμό. Οι ακριβείς όροι (στην αγγλική γλώσσα) που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση και στις δύο βάσεις δεδομένων δίδονται στον Πίνακα 1:

## Πίνακας 1. Όροι αναζήτησης

1. Crohn Disease.sh.
2. Crohn\$.af.
3. Inflammatory bowel disease\$.af.
4. enteritis.af.
5. ileocolitis.af.
6. ileitis.af.
7. Or/1-6
8. Biologic?.af.
9. Biologic\$ agent?.af.
10. Monoclonal antibody.af.
11. Anti-TNF antibody.af.
12. Anti tumor necrosis factor antibody.af.
13. Anti-TNF.af.
14. Antibodies, monoclocal.sh.
15. Infliximab.af.
16. Monoclonal antibody cA2.af.
17. Remicade.af.
18. Adalimumab.af.
19. Humira.af.
20. Certolizumab.af.
21. Cdp870.af.
22. Cimzia.af.
23. Vedolizumab.af.
24. MLN002.af.
25. Entyvio.af.
26. Natalizumab.af.
27. Antegren.af.
28. Ναταλιζουμάμπη.af.
29. Or/8-28
30. Randomized controlled trial.pt.
31. Controlled clinical trial.pt.
32. Randomized controlled trials/
33. Random Allocation/
34. Double-blind method/
35. Single-blind method/
36. Clinical trial.pt.
37. Clinical Trials.mp. or exp Clinical Trials/
38. (clinic\$ adj25 trial\$).tw.

39. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (mask\$ or blind\$)).tw.
40. Placebos/
41. Placebo\$.tw.
42. Random\$.tw.
43. Trial\$.tw.
44. (randomized control trial or clinical control trial).sd.
45. Latin adj square.tw.
46. Comparative Study.tw. or Comparative Study.pt.
47. Exp Evaluation studies/
48. Follow-up Studies/
49. Prospective Studies/
50. (control\$ or prospective\$ or volunteer\$).tw.
51. Cross-over Studies/
52. Or/30-51
53. And/7, 29, 52

Στην παρούσα μελέτη περιελήφθησαν μόνο δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές μόνο εφ' όσον πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: σύγκριση ενός βιολογικού παράγοντα που έχει έγκριση κυκλοφορίας είτε στις Η.Π.Α. είτε στην Ευρώπη (δηλαδή, ινφλιξιμάμπη, ανταλιμουμάμπη, σερτολιζουμάμπη, ναταλιζουμάμπη και βεντολιζουμάμπη) με εικονικό φάρμακο σε ενήλικους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο Crohn· ελάχιστη διάρκεια θεραπείας δύο εβδομάδων· περιγραφή ενός τουλάχιστον από τα προκαθορισμένα μέτρα έκβασης [επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης, διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης, επαγωγή κλινικής ύφεσης, διατήρηση κλινικής ύφεσης, (σοβαρά) ανεπιθύμητα συμβάντα, διακοπή θεραπείας λόγω ανεπιθυμητών συμβάντων]· δημοσίευση στην Αγγλική γλώσσα. Τα πρωτεύοντα μέτρα έκβασης ενδιαφέροντος ήταν η επαγωγή και διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης. Τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης περιελάμβαναν την αναλογία ασθενών με ανεπιθύμητο συμβάν ή σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (όπως περιγραφόταν σε κάθε κλινική δοκιμή) και την αναλογία ασθενών που αποσύρθηκαν από την κλινική δοκιμή λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος. Η κλινική ύφεση ορίστηκε ως βαθμός μικρότερος από το 150 στο δείκτη ενεργότητας της νόσου Crohn (Crohn's Disease Activity Index – CDAI), ενώ ως κλινική ανταπόκριση ορίστηκε η μείωση τουλάχιστον 70 ή 100 πόντων από την έναρξη στο δείκτη CDAI. Δύο ερευνητές ανεξάρτητα εξέτασαν τους τίτλους και τις περιλήψεις των παραθέσεων για σχετικά άρθρα χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Abstrackr (12)· τα κείμενα των δημοσιεύσεων πιθανώς σχετικών άρθρων ανακτήθηκαν και επανεξετάσθηκαν από τους



ίδιους δύο ερευνητές. Οποιοσδήποτε διαφωνίες σχετικά με την ένταξη ή μη μελετών λύθηκαν μετά από συζήτηση.

Η εξαγωγή δεδομένων από την κάθε μελέτη πραγματοποιήθηκε ανεξαρτήτως από δύο ερευνητές, ενώ τυχόν διαφωνίες ξεπεράσθηκαν μετά από συζήτηση. Τα δεδομένα που εξήχθησαν και ήταν σχετικά με το σχεδιασμό της μελέτης και τη μεθοδολογία της, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις και συγκρίσεις, τα καταληκτικά σημεία, και τα ανεπιθύμητα συμβάντα, εισήχθησαν σε λογιστικά φύλλα Excel®.

Η μεθοδολογική ποιότητα των κατάλληλων για ένταξη μελετών αξιολογήθηκε με τα κριτήρια που προτείνονται από την επιτροπή «Evidence-Based Gastroenterology Steering Group» (13). Η κρίση για «ναι», «όχι», ή «ασαφές» δόθηκε για κάθε ένα από τα ακόλουθα πέντε κριτήρια (απόκρυψη διανομής και διαστρωμάτωσης, τυφλοποίηση ασθενών και παρόχων περίθαλψης, ισότιμη χρήση άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων από τις ομάδες σύγκρισης, ολοκληρωμένη παρακολούθηση των ασθενών σε κάθε μελέτη, ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία). Συγκρίθηκε η αναλογία αποσύρσεων από τη μελέτη σε κάθε ομάδα σύγκρισης με το Fisher exact test και ένα p-value μικρότερο του 0.1 ήταν ενδεικτικό διαφοροποιημένου χρόνου διακοπής της παρακολούθησης των ασθενών μεταξύ των ομάδων σύγκρισης (differential loss-to-follow-up).

## **Σύνθεση και ανάλυση δεδομένων**

### **Άμεσες συγκρίσεις**

Οι θεραπευτικές επιδράσεις για δυαδικά μέτρα έκβασης (binary outcome measures) υπολογίσθηκαν με το λόγο σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio – OR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals – CI). Στις επιμέρους μετα-αναλύσεις, οι σταθμισμένες θεραπευτικές επιδράσεις υπολογίσθηκαν με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effects model), εκτιμώμενο μέσω περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (restricted maximum likelihood) (14). Υπολογίσθηκε ένας σταθμισμένος λόγος σχετικών πιθανοτήτων μεταξύ των βιολογικών παραγόντων και του εικονικού φαρμάκου, όπου ήταν δυνατό. Η στατιστική ετερογένεια ποσοτικοποιήθηκε με τη χρήση του  $I^2$  statistic (15). Λόγω της διαφορετικής διάρκειας της περιόδου επαγωγής για τον κάθε παράγοντα, οι συνολικές αναλύσεις περιέλαβαν τις αναφερόμενες τιμές των μέτρων έκβασης δύο με τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της περιόδου επαγωγής μέσα σε κάθε κλινική δοκιμή. Για

τη διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης χρησιμοποιήθηκαν κυρίως οι τιμές των μέτρων έκβασης που δίδονταν στις 52 εβδομάδες, όπου ήταν διαθέσιμες. Όπου υπήρχαν περισσότερες της μιας ομάδες που λάμβαναν βιολογικό παράγοντα στις κλινικές δοκιμές, ενώθηκαν σε μία, θεωρώντας ότι οι διαφορετικές δόσεις που δίδονταν σε κάθε ομάδα είχαν παρόμοιες επιδράσεις και φαρμακοκινητική. Όλες οι άμεσες συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα OpenMetaAnalyst του Πανεπιστημίου Brown των Η.Π.Α. (16).

### **Έμμεσες συγκρίσεις**

Στην έμμεση σύγκριση αντι-TNF παραγόντων και αντι-ιντεγκρινών για κάθε μέτρο έκβασης ενδιαφέροντος, στην οποία κάθε θεραπευτική ομάδα συγκρίθηκε έμμεσα με το κοινό εικονικό φάρμακο, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων των αντι-TNF έναντι των αντι-ιντεγκρινών υπολογίσθηκε όπως παρακάτω (αρχικά υπολογίζεται ο φυσικός λογάριθμος – ln):  $\ln(OR_{\text{anti-TNFvs.anti-integrin}}) = \ln(OR_{\text{anti-TNFvs.placebo}}) - \ln(OR_{\text{anti-integrinvs.placebo}})$ , και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίσθηκε υποθέτοντας ασυμπτωτική κανονικότητα και έλλειψη συμμεταβλητότητας, όπως περιγράφεται από τους Glenny και συνεργάτες και Song και συνεργάτες (17, 18). Οι έμμεσες συγκρίσεις των μεμονωμένων βιολογικών παραγόντων διεξήχθησαν με τον ίδιο τρόπο. Οι έμμεσες συγκρίσεις έγιναν με την εφαρμογή «ITC» του Καναδικού Οργανισμού Φαρμάκων και Τεχνολογιών στην Υγεία (19).

### **Συμπληρωματικές αναλύσεις «ευαισθησίας»**

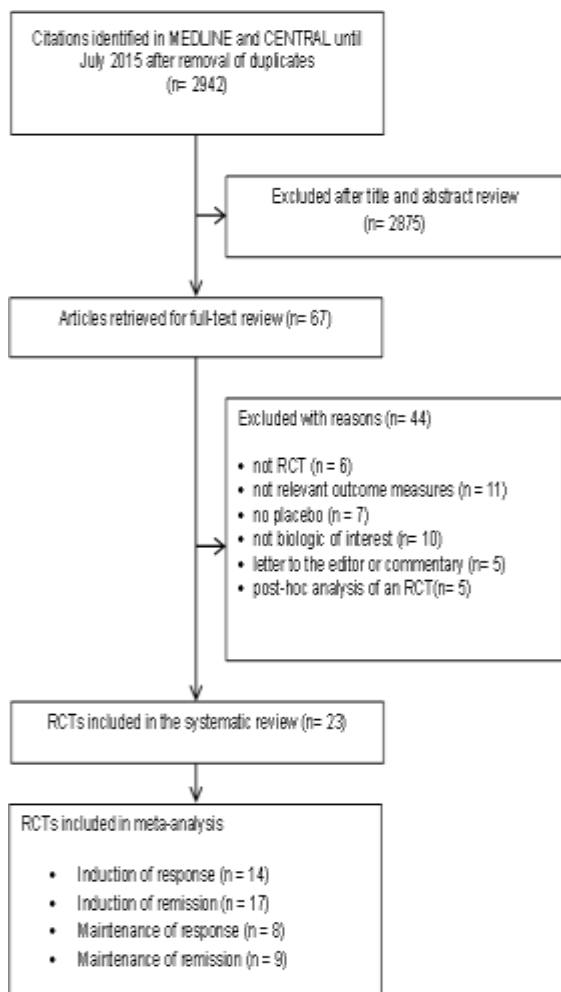
Πραγματοποιήθηκε επίσης συμπληρωματική ανάλυση των κλινικών δοκιμών οι οποίες είτε αποκλειστικώς είχαν εντάξει μόνο ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNF παράγοντα ή ανέφεραν αποτελέσματα από την υπο-ομάδα αυτών των ασθενών ξεχωριστά από τους υπόλοιπους. Επίσης, πραγματοποιήθηκε μια διερευνητική ανάλυση (post-hoc), αποκλείοντας τις δοκιμές στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν σερολιζουμάμπη, καθώς σε αυτές παρατηρήθηκαν κάποιες διαφορές σε σχέση με τις δοκιμές της ινφλιξιμάμπης και της ανταλιμουμάμπης, που είχαν κυρίως να κάνουν με το χρονικό σημείο αξιολόγησης των μέτρων έκβασης.

## 1.3 Αποτελέσματα

### Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση στις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων απέφερε 2942 παραθέσεις. Συνολικά, τα κείμενα 67 δημοσιεύσεων εξετάστηκαν καθ' ολοκληρίαν και 23 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης παρουσιάζονται συνοπτικά στο παρακάτω σχεδιάγραμμα:

**Εικόνα 1.** Βιβλιογραφική αναζήτηση



## Χαρακτηριστικά κλινικών δοκιμών

Τα χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συμπεριελήφθησαν, δημοσιευμένες μεταξύ 1997 και 2014, συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού στις κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν το σύνδρομο βραχέος εντέρου, την παρουσία στομίας, κοιλιακού αποστήματος και την πρόσφατη χορήγηση άλλων θεραπειών για τη νόσο του Crohn.

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά κλινικών δοκιμών

Κατηγορία βιολογικής θεραπείας, Πηγή	Ομάδες θεραπείας	Δοσολογία Βιολογικής θεραπείας	Διάρκεια κλινικών δοκιμών, εβδομάδες	Συγχορηγούμενες θεραπείες (%)	Αριθμός ασθενών	Ηλικία, έτη	Φύλο, %αρρένων	Διάρκεια νόσου	Λήψη προηγούμενης βιολογικής θεραπείας(%)	Παρουσία συρριγίων (%)	Καταληκτικά σημεία (εκβάσεις)
<b>Επαγωγή</b>											
<b>Αντι-TNF</b>											
Colombel 2010	IFX	5mg/kg (0,2,6 εβδ. και έπειτα κάθε 8 εβδ.)	30	IS(100), CS(28)	169	34	52	2.2	Όχι	15	Ανταπόκριση, Ύφεση
	PL				170	35 <sup>a</sup>	53	2.4 <sup>a</sup>		13	
Hanauer 2006 (CLASSIC I)	ADA	160/80, 80/40 ή 40/20mg (0,2 εβδ.)	4	IS(28-31), CS(23-43)	225	38-39	47	ND	Όχι	11	Ανταπόκριση, Ύφεση
	PL				74	37	50	8			
Lemann 2006	IFX	5mg/kg (0,2,6 εβδ.)	52	IS(100), CS(100)	57	26-27	37	4	Όχι	36	Ύφεση άνευ λήψης στεροειδών
	PL				58	26- 29 <sup>a</sup>	41	6 <sup>a</sup>		13	
Sandborn 2007	CER	400mg(0,2,4 εβδ.) και έπειτα κάθε 4 εβδ.	26	IS(21), CS(22),IS+CS(17)	331	37	47	7	30	ND	Ανταπόκριση, Ύφεση
	PL				329	38	40	8			
Sandborn 2007	ADA	160/80mg (0,2 εβδ.)	4	IS(46), CS(35)	159	39	31	ND	100	13	Ανταπόκριση, Ύφεση
	PL				166	37	39	15			
Sandborn 2011	CER	400mg (0,2,4 εβδ.)	6	IS(35), CS(44)	223	36	47	7	Όχι	Όχι	Ανταπόκριση, Ύφεση
	PL				215	39	42	7			
Schreiber 2005	CER	100mg (0,4,8 εβδ.)	12	IS(35-40), CS(31-40)	219	34-40	41	7-9	17-24	ND	Ανταπόκριση, Ύφεση
	PL				73	36	33	8			
Targan 1997	IFX	5 ή 10 ή 20mg/kg μονήρης δόση	12	IS(28-43), CS(56-61)	83	36-39	48	ND	Όχι	ND	Ανταπόκριση, Ύφεση
	PL				25	39	60				
Watanabe 2012	ADA	160/80 ή 80/40mg και	4	IS(30-33), CS(18-24)	67	31-32	54	9-11	58	ND	Ανταπόκριση, Ύφεση

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά κλινικών δοκιμών

	PL	έπειτα 40mg κάθε 2 εβδ.		IS(35), CS(22)	23	30	70	8	56		
Winter 2004	CER	5, 10 ή 20mg/kg	12	IS(44-53), CS(24-35)	65	34-40	43	8-10	28	ND	Υφεση
	PL	μονήρης δόση		IS(44), CS(28)	25	32	24	8	13		
<b>Αντι-ιντεγκρίνες</b>											
Feagan 2008	VED	2mg/kg (0,4 εβδ.)	26	No	127	36-39	44	8-9	Όχι	No	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL				58	35	52	9			
Ghosh 2003	NTZ	3 ή 6mg/kg (0,4 εβδ.)	12	IS(22), CS(59)	117	35-36	47	8	Όχι	18	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL			IS(35), CS(49)	63	34	48	9		10	
Gordon 2001	NTZ	3mg/kg μονήρης δόση	12	IS(33), CS(56)	18	36	39	9	ND	ND	Υφεση
	PL			IS(17), CS(75)	12	34	42	8			
Sandborn 2005 (ENACT-1)	NTZ	300mg(0,4,8 εβδ.) και	12	IS(34), CS(37)	724	38	43	10	40	Όχι	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL	έπειτα 300mg κάθε 4 εβδ.		IS(29), CS(39)	181	39	40	9	38		
Sanborn 2013	VED	300mg (0,2 εβδ.) και	6	IS(17), CS(31), IS+CS(17)	220	36	48	9	51	17	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL	έπειτα 300mg κάθε 4 ή 8 εβδ.		IS(17), CS(30), IS+CS(17)	148	39	47	8	49	16	
Sands 2014	VED	300mg (0,2,6 εβδ.)	10	IS(34), CS(53)	209	37	44	8	76	34	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL			IS(33), CS(52)	207	35 <sup>a</sup>	43	8 <sup>a</sup>	76	37	
Targan 2007	NTZ	400mg (0,4,8 εβδ.)	12	IS(37), CS(42)	259	38	41	10	50	ND	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL			IS(38), CS(38)	250	38	41	10	45		
<b>Διατήρηση</b>											
<b>Αντι-TNF</b>											
Colombel 2007 (CHARM)	ADA	40mg κάθε	52	IS(48), CS(42)	517	37	38	ND	30	15	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL	εβδ. ή κάθε 2 εβδ.			261				10		
Hanauer 2002 (ACCENT I)	IFX	5mg/kg (0,2,4 εβδ.) και	52	IS(27), CS(52)	225	35	39	8	Όχι	ND	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL	έπειτα 5 ή 10mg/kg κάθε 8 εβδ.			110						
Rutgeerts 1999	IFX	10mg/kg κάθε 8 εβδ.	36	ND	37	34	41	9	Όχι	ND	Ανταπόκριση, Υφεση
	PL				36	39*	64	12*			
Rutgeerts 2012	ADA	40mg κάθε 2 εβδ.	48	IS(44), CS(14)	64	37	38	10	47	14	Ανταπόκριση, Υφεση

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά κλινικών δοκιμών

(EXTEND)	PL			IS(39), CS(39)	65	37	37	10	57	11	
Sandborn 2007 (CLASSIC II)	ADA PL	40mg κάθε 2 εβδ. ή κάθε εβδ.	52	IS(21-28), CS(47-50) IS(17), CS(56)	37 18	34-38 36	43 50	8 9	Όχι	ND	Ύφεση
Schreiber 2007 (PRECISE-II)	CER PL	400mg κάθε 4 εβδ.	20	IS(27), CS(22), IS+CS(13) IS(25), CS(21), IS+CS(16)	216 212	38 38	43 52	9 7	24 24	ND	Ανταπόκριση, Ύφεση
Watanabe 2012	ADA PL	160/80 ή 80/40mg και έπειτα 40mg κάθε 2 εβδ.	56	IS(30-33), CS(18-24) IS(35), CS(22)	25 25	32 31	44 60	10 8	52 56	ND	Ανταπόκριση, Ύφεση
<b>Αντι-ιντεγκρίνες</b>											
Sandborn 2005 (ENACT-2)	NTZ PL	300mg(0,4,8 εβδ.) και έπειτα 300mg κάθε 4 εβδ.	60	IS(37), CS(38) IS(35), CS(44)	168 171	37 37	46 35	10 10	33 40	Όχι	Ανταπόκριση, Ύφεση
Sanborn 2013	VED PL	300mg (0,2 εβδ.) και έπειτα 300mg κάθε 4 ή 8 εβδ.	52	IS(18), CS(38), IS+CS(15) IS(15), CS(37), IS+CS(17)	308 153	35 37	44 47	8 8	57 54	13 12	Ανταπόκριση, Ύφεση

<sup>a</sup> Τα δεδομένα δίδονται ως διάμεσοι.

Επεξήγηση ακρωνυμίων: ADA: Ανταλιμπουμάμπη· CER: Σερτολιζουμάμπη· CS: Κορτικοστεροειδή· IFX: Ινφλιξιμάμπη· IS: Ανοσοκατασταλτικά· ND: Έλλειψη δεδομένων (no data)

NTZ: Ναταλιζουμάμπη· PL: Εικονικό φάρμακο (Placebo)· VED: Βεντολιζουμάμπη.

Στις περιληφθείσες κλινικές δοκιμές, δε βρέθηκαν άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των βιολογικών παραγόντων. Οι παράγοντες αντι-TNF χορηγήθηκαν σε δέκα κλινικές δοκιμές θεραπείας επαγωγής (20-29) και σε επτά δοκιμές θεραπείας διατήρησης (28,30-35). Οι αντι-ιντεγκρίνες χορηγήθηκαν σε επτά κλινικές δοκιμές θεραπείας επαγωγής (4,5,36-40) και σε δύο δοκιμές θεραπείας διατήρησης (4,5). Ανοσοκατασταλτικά ή/και κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκαν ως συγχορηγούμενες θεραπείες είτε από όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς (20-22) είτε από κάποιους μόνο. Επτά κλινικές δοκιμές επαγωγικής θεραπείας (20-22,25,27,36,37) και τρεις δοκιμές θεραπείας διατήρησης (31,32,34) αποκλειστικώς συμπεριέλαβαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν κάποιον αντι-TNF παράγοντα. Εκτός από δύο κλινικές δοκιμές (5,39) που ξεκάθαρα ανέφεραν ότι συμπεριέλαβαν ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον ένα θεραπευτικό σχήμα με βιολογικό παράγοντα, οι υπόλοιπες δοκιμές που ενέταξαν ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε αντι-TNF παράγοντα, απέκλεισαν τη συμμετοχή ασθενών που δεν είχαν πρωτογενώς ανταποκριθεί σε αυτές τις θεραπείες. Μία κλινική δοκιμή ανέφερε την ένταξη ασθενών που ενώ αρχικά είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα, στη συνέχεια έχασαν αυτή την ανταπόκριση (24). Τέσσερις κλινικές δοκιμές θεραπείας διατήρησης (30,31,33,35) συμπεριέλαβαν ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει κάποιον αντι-TNF παράγοντα οι οποίοι είχαν επιτύχει κλινική ανταπόκριση κατά τη θεραπεία επαγωγής, ενώ πέντε κλινικές δοκιμές (4,5,28,32,34) συμπεριέλαβαν ασθενείς που είχαν προηγουμένως τυχαιοποιηθεί σε κάποιον αντι-TNF παράγοντα ή σε εικονικό φάρμακο και εν συνεχεία μόνο οι ανταποκριθέντες στη θεραπεία εντάχθηκαν στην κλινική δοκιμή της θεραπείας διατήρησης. Η διάρκεια της επαγωγικής θεραπείας ποικίλει, από 2 έως 8 εβδομάδες. Η διάρκεια της θεραπείας διατήρησης ήταν συντομότερη από 52 εβδομάδες σε δύο κλινικές δοκιμές (32,35). Η πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών δεν ανέφερε επαρκή δεδομένα ως προς την παρουσία συρριγοποιού νόσου.

### **Αξιολόγηση κινδύνου συστηματικού σφάλματος**

Η αξιολόγηση της ποιότητας κάθε τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Όλες οι κλινικές δοκιμές ήταν διπλά-τυφλές. Λεπτομέρειες σχετικές με την απόκρυψη της διανομής δίδονταν για την πλειοψηφία των μελετών. Οι συγκρινόμενες θεραπευτικές ομάδες σε κάθε μελέτη ήταν γενικά ισορροπημένες ως προς το ποσοστό



συγχορηγούμενων θεραπειών. Πέντε κλινικές δοκιμές είχαν διαφοροποιημένο χρόνο διακοπής της παρακολούθησης των ασθενών στις θεραπευτικές ομάδες, ενώ τέσσερις είχαν μη διαφοροποιημένο. Η ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία χρησιμοποιήθηκε ευρέως στις μελέτες.

**Πίνακας 3.** Αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών

Πηγή	Απόκρυψη διανομής και διαστρωμάτωσης	Τυφλοποίηση	Ισότιμη χρήση συγχορηγούμενων θεραπειών	Ολοκληρωμένη παρακολούθηση ασθενων σε κάθε θεραπ. ομάδα	Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία
Colombel et al. 2007	Ναι	Ναι	Ασαφές	Όχι (διαφοροποιημένη)	Ναι
Colombel et al. 2010	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι (διαφοροποιημένη)	Ναι
Feagan et al. 2008	Ασαφές	Ναι	Ασαφές	Ναι	Ναι
Ghosh et al. 2003	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Gordon et al. 2001	Ναι	Ναι	No	Ναι	Ασαφές
Hanauer et al. 2006	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Hanauer et al. 2002	Ναι	Ναι	Ασαφές	Όχι (μη διαφοροποιημένη)	Ναι
Lemann et al. 2006	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Rutgeerts et al. 1999	Ναι	Ναι	Ασαφές	Όχι (μη διαφοροποιημένη)	Ασαφές
Rutgeerts et al. 2012	Ασαφές	Ναι	No	Ναι	Ναι
Sandborn et al. 2007	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Sandborn et al. 2007	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Sandborn et al. 2011	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Sandborn et al. 2007	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι (διαφοροποιημένη)	Ναι
Sandborn et al. 2005*	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Sandborn et al. 2013*	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι (διαφοροποιημένη)	Ναι
Sands et al. 2014	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Schreiber et al. 2007	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι (διαφοροποιημένη)	Ναι
Schreiber et al. 2005	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι (μη διαφοροποιημένη)	Ναι
Targan et al. 2007	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Targan et al. 1997	Ναι	Ναι	Ναι	Ασαφές	Ναι
Watanabe et al. 2012*	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι

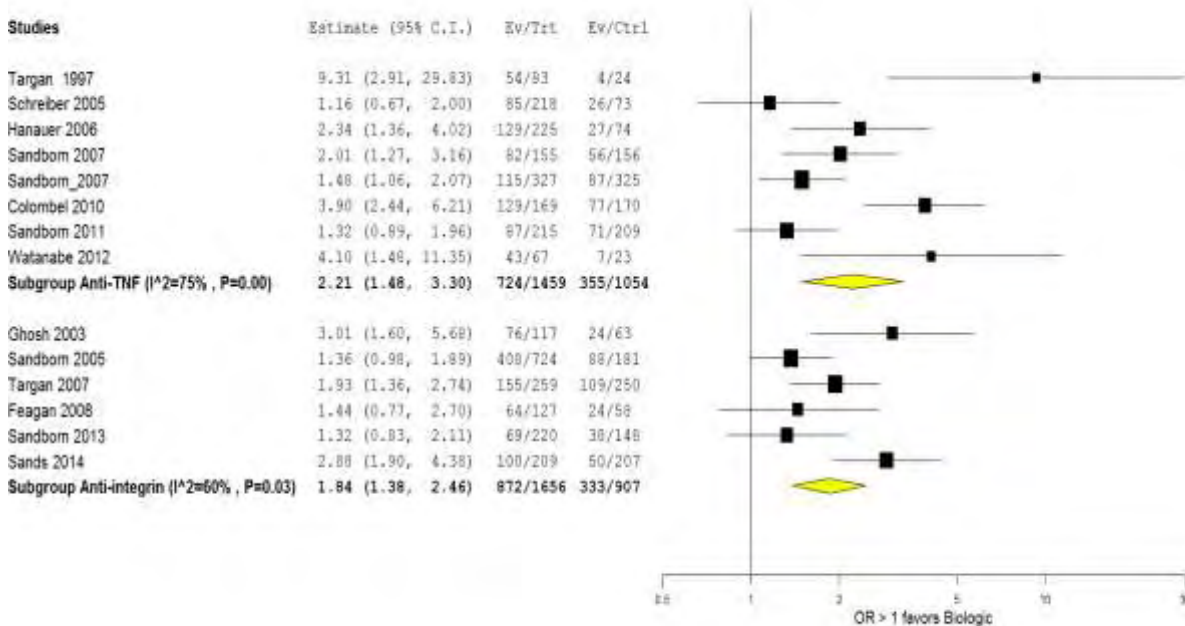
Winter et al. 2004	Ασαφές	Ναι	Ναι	Όχι (μη διαφοροποιημένη)	Ασαφές
--------------------	--------	-----	-----	--------------------------	--------

\* Η αξιολόγηση της ποιότητας πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για τη θεραπεία επαγωγής και διατήρησης.

### Επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης

Οκτώ τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με αντι-TNF παράγοντες και έξι με αντι-ιντεγκρίνες αξιολόγησαν την επαγωγή της κλινικής ανταπόκρισης (Εικόνες 2-4). Τόσο οι αντι-TNF παράγοντες όσο και οι αντι-ιντεγκρίνες βρέθηκαν ανώτερες από το εικονικό φάρμακο στην επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης (OR= 2.21, 95% CI: 1.48, 3.30; I<sup>2</sup>=75% και OR= 1.84; 95% CI: 1.38, 2.46; I<sup>2</sup>=60%, αντίστοιχα). Στη μετα-ανάλυση δικτύων θεραπειών (network meta-analysis), δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά συνολικά μεταξύ των αντι-TNF παραγόντων και των αντι-ιντεγκρινών (OR= 1.20; 95% CI: 0.73, 1.96). Ωστόσο, στις αναλύσεις υπο-ομάδων, η ινφλιξιμάμπη βρέθηκε ανώτερη της ναταλιζουμάμπης και της βεντολιζουμάμπης για την επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης (Πίνακας 4).

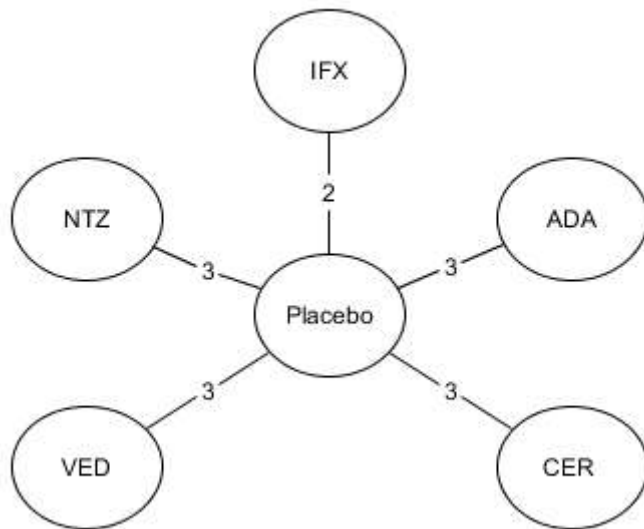
**Εικόνα 2.** «Forest plot» μελετών για επαγωγή ανταπόκρισης με αντι-TNF παράγοντες και αντι-ιντεγκρίνες



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρωτικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) για κάθε θεραπευτική κατηγορία και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον,

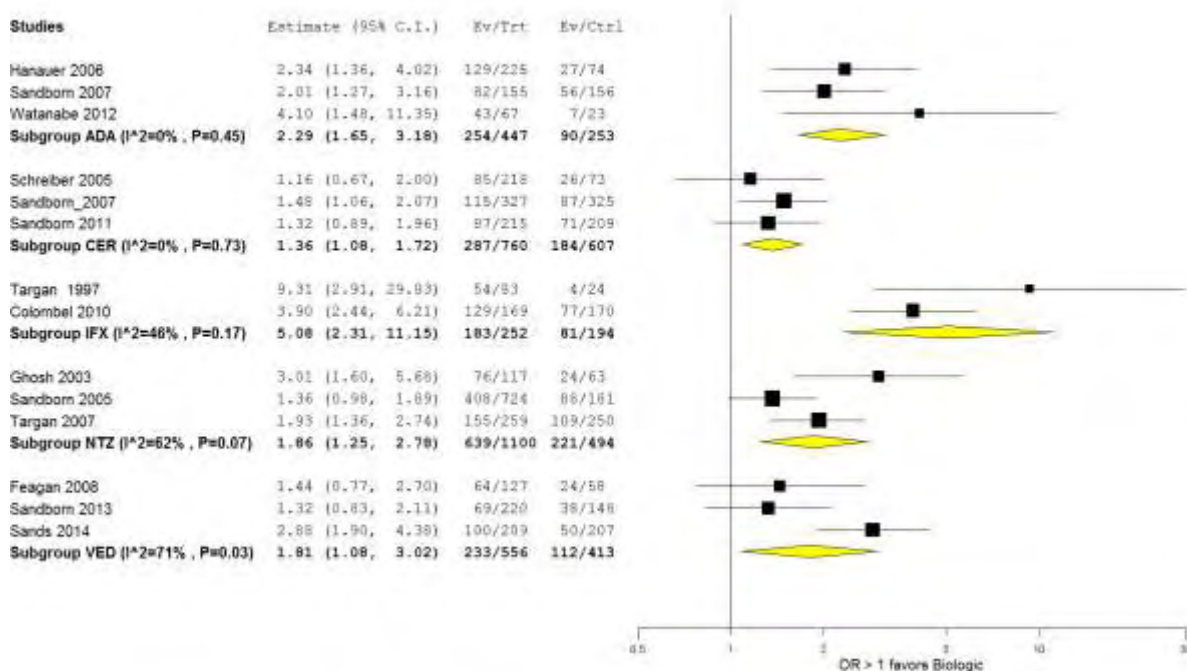
απεικονίζονται οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτεροι της μονάδας ( $OR > 1$ ) υποδεικνύουν ανωτερότητα του βιολογικού παράγοντα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 3.** Δίκτυο άμεσων συγκρίσεων μεταξύ βιολογικών παραγόντων και εικονικού φαρμάκου για επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης



Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει ένα βιολογικό παράγοντα. Οι εικονιζόμενοι αριθμοί δείχνουν τον αριθμό των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών μεταξύ ενός βιολογικού παράγοντα και του εικονικού φαρμάκου.

**Εικόνα 4.** «Forest plot» μελετών για επαγωγή ανταπόκρισης με κάθε βιολογικό παράγοντα χωριστά



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρωτικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) για κάθε βιολογικό παράγοντα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτεροι της μονάδας (OR>1) υποδεικνύουν ανωτερότητα του βιολογικού παράγοντα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Πίνακας 4.** Έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ βιολογικών παραγόντων για επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης

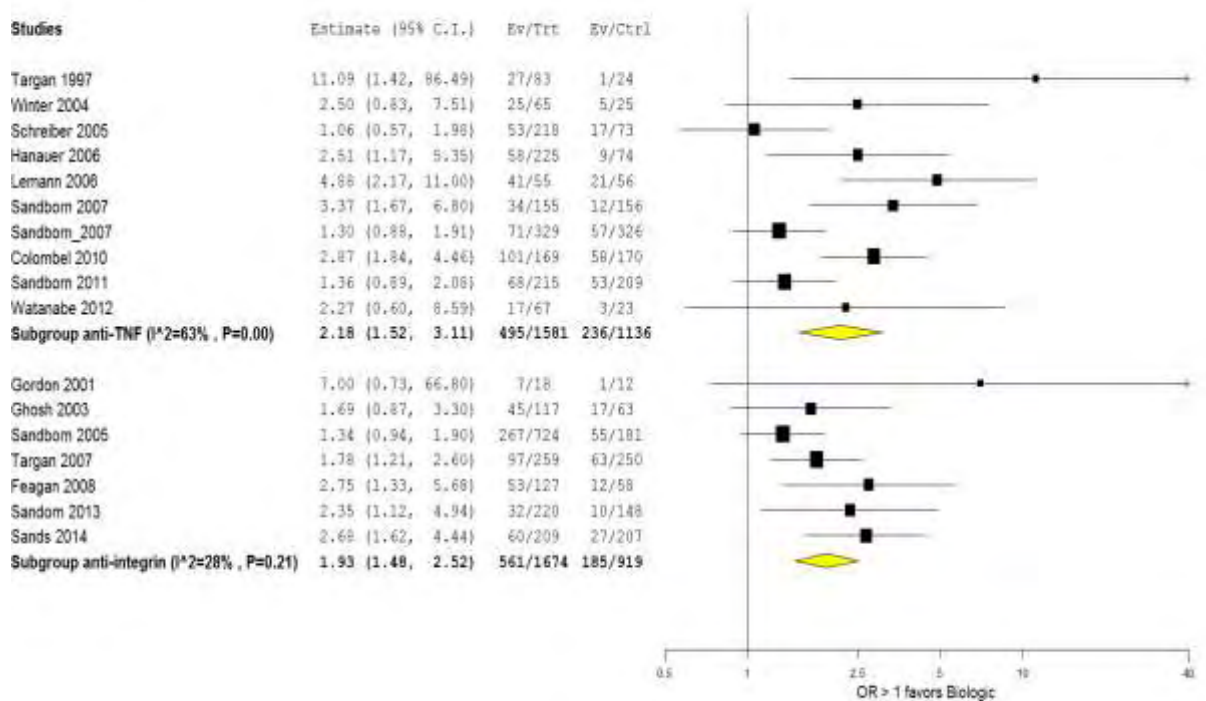
	ADA	CER	NTZ	VED
IFX vs.	2.22 (0.95, 5.21)	3.73 (1.64, 8.48)	2.73 (1.13, 6.59)	2.81 (1.10, 7.20)
ADA vs.		1.68 (1.12, 2.52)	1.23 (0.73, 2.06)	1.27 (0.69, 2.33)
CER vs.			0.73 (0.46, 1.16)	0.75 (0.43, 1.32)
NTZ vs.				1.03 (0.54, 1.98)

Σημείωση: Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Λόγοι Σχετικών πιθανοτήτων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης). Κάθε λόγος σχετικών πιθανοτήτων αντιπροσωπεύει τη σύγκριση ενός βιολογικού παράγοντα στην πρώτη στήλη (από αριστερά) με ένα βιολογικό παράγοντα σε κάθε μία από τις υπόλοιπες στήλες. Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτερος της μονάδας (OR >1) ευνοεί το βιολογικό παράγοντα της πρώτης στήλης.

## Επαγωγή κλινικής ύφεσης

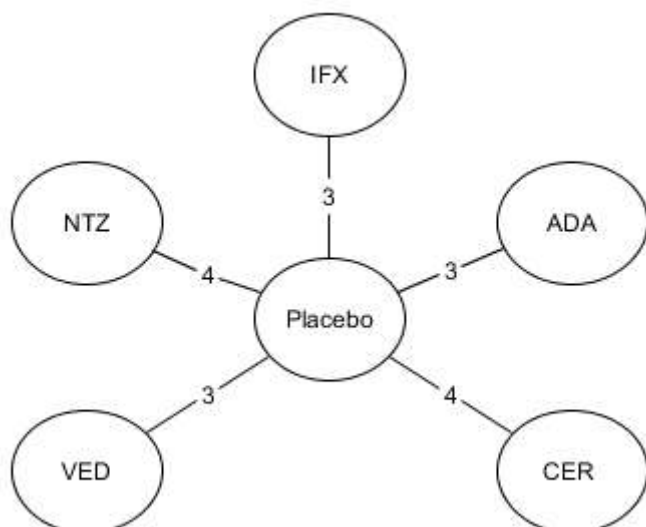
Η επαγωγή κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε σε δέκα κλινικές δοκιμές με αντι-TNF παράγοντες και επτά κλινικές δοκιμές με αντι-ιντεγκρίνες (Εικόνες 5-7). Οι ασθενείς που έλαβαν αντι-TNF παράγοντες εμφάνισαν μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα (odds) ύφεσης σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (OR= 2.18; 95% CI: 1.52, 3.11;  $I^2=63\%$ ). Ένας παρόμοιος λόγος σχετικών πιθανοτήτων παρατηρήθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν αντι-ιντεγκρίνες συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (OR= 1.93; 95% CI: 1.48, 2.52;  $I^2=28\%$ ). Μεταξύ των δύο θεραπευτικών κατηγοριών (αντι-TNF έναντι αντι-ιντεγκρινών), δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την επαγωγή κλινικής ύφεσης (OR= 1.13; 95% CI: 0.72, 1.76). Τόσο η ινφλιξιμάμπη όσο και η ανταλιμουμάμπη ήταν ανώτερες από τη ναταλιζουμάμπη, ενώ η βεντολιζουμάμπη ήταν ανώτερη της σερτολιζουμάμπης (Πίνακας 5).

**Εικόνα 5.** «Forest plot» μελετών για επαγωγή ύφεσης με αντι-TNF παράγοντες και αντι-ιντεγκρίνες



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρωτικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) για κάθε θεραπευτική κατηγορία και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτεροι της μονάδας (OR>1) υποδεικνύουν ανωτερότητα του βιολογικού παράγοντα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

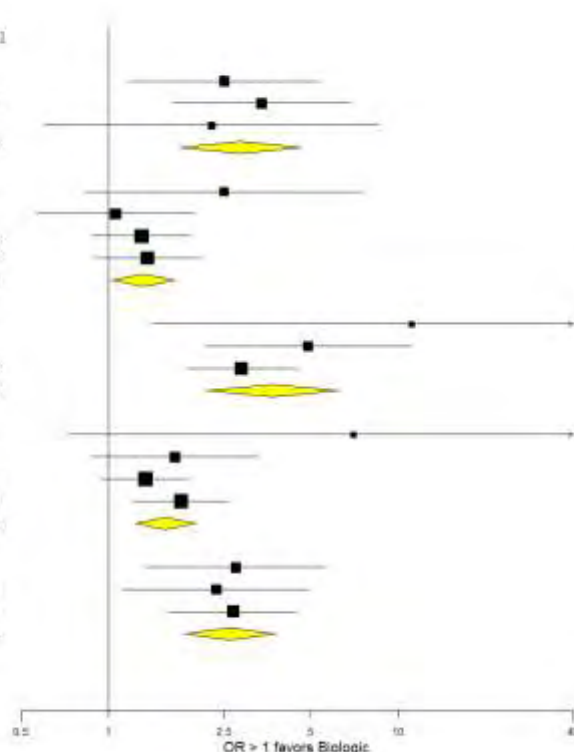
**Εικόνα 6.** Δίκτυο άμεσων συγκρίσεων μεταξύ βιολογικών παραγόντων και εικονικού φαρμάκου για επαγωγή κλινικής ύφεσης



Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει ένα βιολογικό παράγοντα. Οι εικονιζόμενοι αριθμοί δείχνουν τον αριθμό των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών μεταξύ ενός βιολογικού παράγοντα και του εικονικού φαρμάκου.

**Εικόνα 7.** «Forest plot» μελετών για επαγωγή ύφεσης με κάθε βιολογικό παράγοντα χωριστά

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Hanauer 2006	2.51 (1.17, 5.35)	58/225	9/74
Sandborn 2007	3.37 (1.67, 6.80)	34/155	12/156
Watanabe 2012	2.27 (0.60, 8.59)	17/67	3/23
<b>Subgroup ADA (I<sup>2</sup>=0% , P=0.80)</b>	<b>2.84 (1.76, 4.60)</b>	<b>109/447</b>	<b>24/253</b>
Winter 2004	2.50 (0.83, 7.51)	25/65	5/25
Schreiber 2005	1.06 (0.57, 1.99)	53/218	17/73
Sandborn_2007	1.30 (0.88, 1.91)	71/329	57/326
Sandborn 2011	1.36 (0.69, 2.08)	66/215	53/209
<b>Subgroup CER (I<sup>2</sup>=0% , P=0.61)</b>	<b>1.32 (1.03, 1.70)</b>	<b>217/827</b>	<b>132/633</b>
Targan 1997	11.09 (1.42, 86.49)	27/83	1/24
Lemann 2006	4.88 (2.17, 11.00)	41/55	21/56
Colombel 2010	2.97 (1.84, 4.46)	101/169	50/170
<b>Subgroup IFX (I<sup>2</sup>=23% , P=0.27)</b>	<b>3.68 (2.17, 6.24)</b>	<b>169/307</b>	<b>80/250</b>
Gordon 2001	7.00 (0.73, 66.80)	7/18	1/12
Ghosh 2003	1.69 (0.87, 3.30)	45/117	17/63
Sandborn 2005	1.34 (0.94, 1.90)	267/724	55/181
Targan 2007	1.78 (1.21, 2.60)	97/259	63/250
<b>Subgroup NTZ (I<sup>2</sup>=0% , P=0.40)</b>	<b>1.57 (1.24, 2.00)</b>	<b>416/1118</b>	<b>136/506</b>
Feagan 2008	2.75 (1.33, 5.68)	53/127	12/58
Sandom 2013	2.35 (1.12, 4.94)	32/220	10/148
Sands 2014	2.68 (1.62, 4.44)	60/209	27/207
<b>Subgroup VED (I<sup>2</sup>=0% , P=0.95)</b>	<b>2.62 (1.82, 3.75)</b>	<b>145/556</b>	<b>49/413</b>



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρωτικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) για κάθε βιολογικό παράγοντα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα)

για κάθε μελέτη. Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτεροι της μονάδας ( $OR > 1$ ) υποδεικνύουν ανωτερότητα του βιολογικού παράγοντα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Πίνακας 5.** Έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ βιολογικών παραγόντων για επαγωγή κλινικής ύφεσης

	ADA	CER	NTZ	VED
IFX vs.	1.29 (0.63, 2.64)	2.79 (1.55, 5.00)	2.34 (1.31, 4.18)	1.41 (0.74, 2.67)
ADA vs.		2.16 (1.25, 3.70)	1.81 (1.06, 3.09)	1.09 (0.60, 1.98)
CER vs.			0.84 (0.59, 1.19)	0.50 (0.32, 0.78)
NTZ vs.				0.60 (0.39, 0.93)

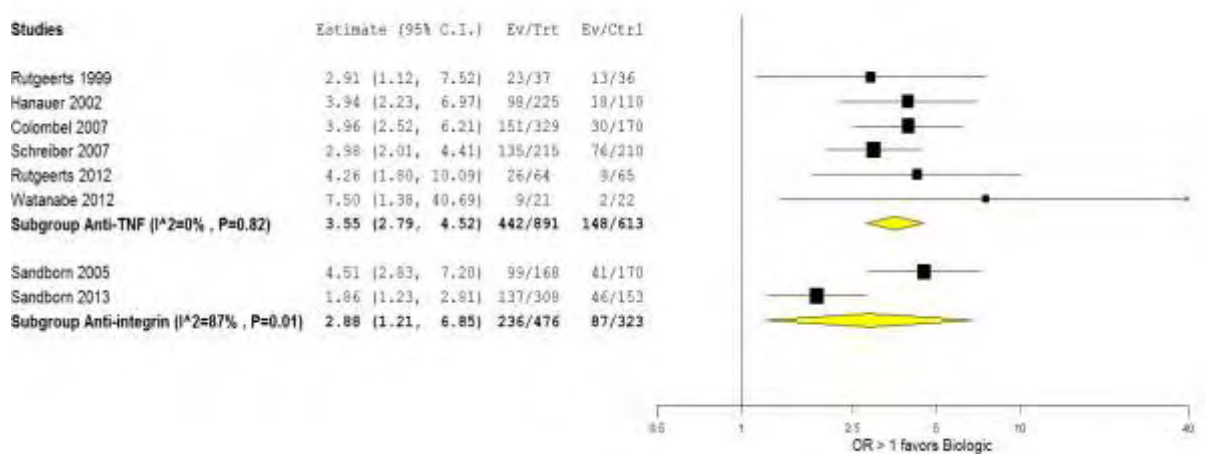
Σημείωση: Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Λόγοι Σχετικών πιθανοτήτων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης). Κάθε λόγος σχετικών πιθανοτήτων αντιπροσωπεύει τη σύγκριση ενός βιολογικού παράγοντα στην πρώτη στήλη (από αριστερά) με ένα βιολογικό παράγοντα σε κάθε μία από τις υπόλοιπες στήλες. Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτερος της μονάδας ( $OR > 1$ ) ευνοεί το βιολογικό παράγοντα της πρώτης στήλης.

### Διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης

Έξι κλινικές δοκιμές αντι-TNF παραγόντων και δύο με αντι-ιντεγκρίνες εξέτασαν τη διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης (Εικόνες 8-10). Η σχετική πιθανότητα διατήρησης της ανταπόκρισης ήταν υψηλότερη για τους ασθενείς που έλαβαν αντι-TNF παράγοντα ή αντι-ιντεγκρίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $OR = 3.55$ ; 95% CI: 2.79, 4.52;  $I^2 = 0\%$  και  $OR = 2.88$ ; 95% CI: 1.21, 6.85;  $I^2 = 87\%$ , αντίστοιχα). Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών κατηγοριών ( $OR = 1.23$ ; 95% CI: 0.50, 3.03). Ωστόσο, η ινφλιξιμάμπη και η ανταλιμουμάμπη βρέθηκαν ανώτερες της βεντολιζουμάμπης για τη διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης (Πίνακας 6).

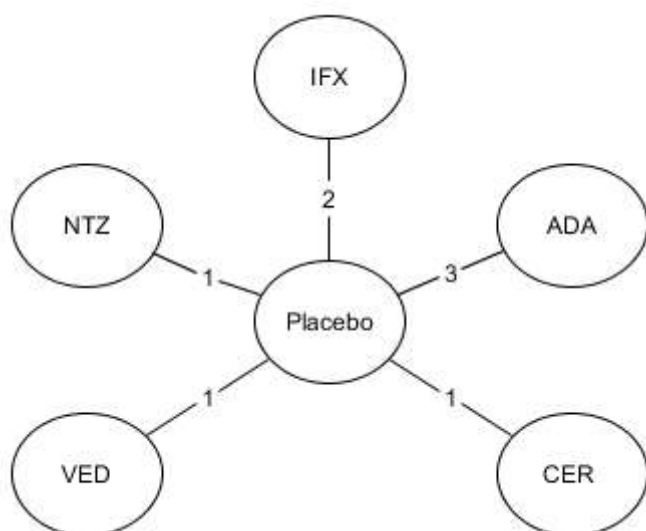


**Εικόνα 8.** «Forest plot» μελετών για διατήρηση ανταπόκρισης με αντι-TNF παράγοντες και αντι-ιντεγκρίνες



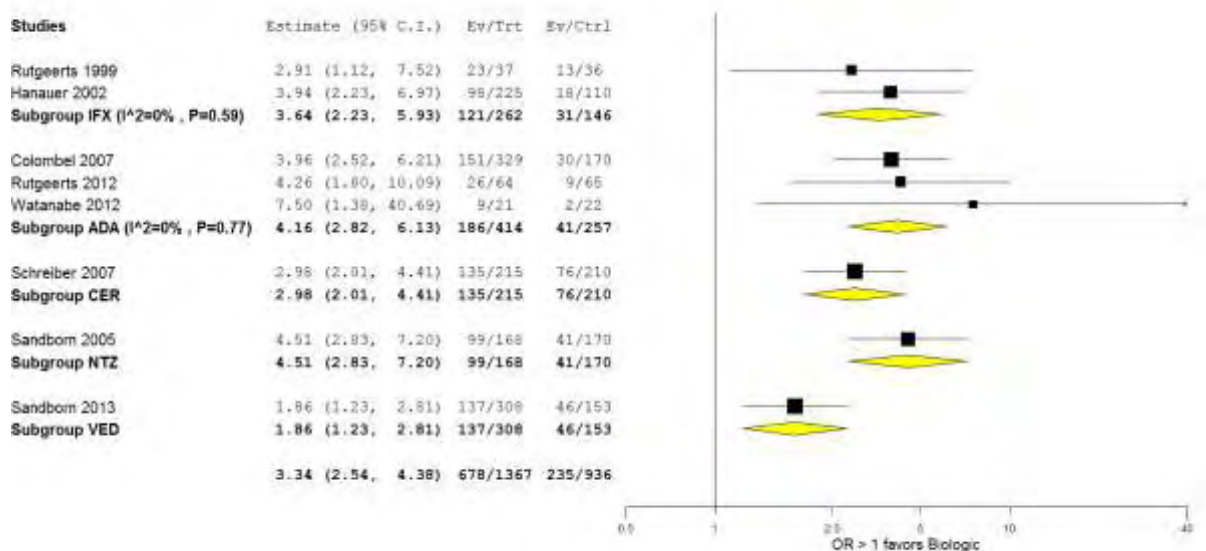
Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρωτικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) για κάθε θεραπευτική κατηγορία και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτεροι της μονάδας (OR>1) υποδεικνύουν ανωτερότητα του βιολογικού παράγοντα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 9.** Δίκτυο άμεσων συγκρίσεων μεταξύ βιολογικών παραγόντων και εικονικού φαρμάκου για διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης



Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει ένα βιολογικό παράγοντα. Οι εικονιζόμενοι αριθμοί δείχνουν τον αριθμό των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών μεταξύ ενός βιολογικού παράγοντα και του εικονικού φαρμάκου.

**Εικόνα 10.** «Forest plot» μελετών για διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης με κάθε βιολογικό παράγοντα χωριστά



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρωτικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) για κάθε βιολογικό παράγοντα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτεροι της μονάδας (OR>1) υποδεικνύουν ανωτερότητα του βιολογικού παράγοντα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Πίνακας 6.** Έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ βιολογικών παραγόντων για διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης

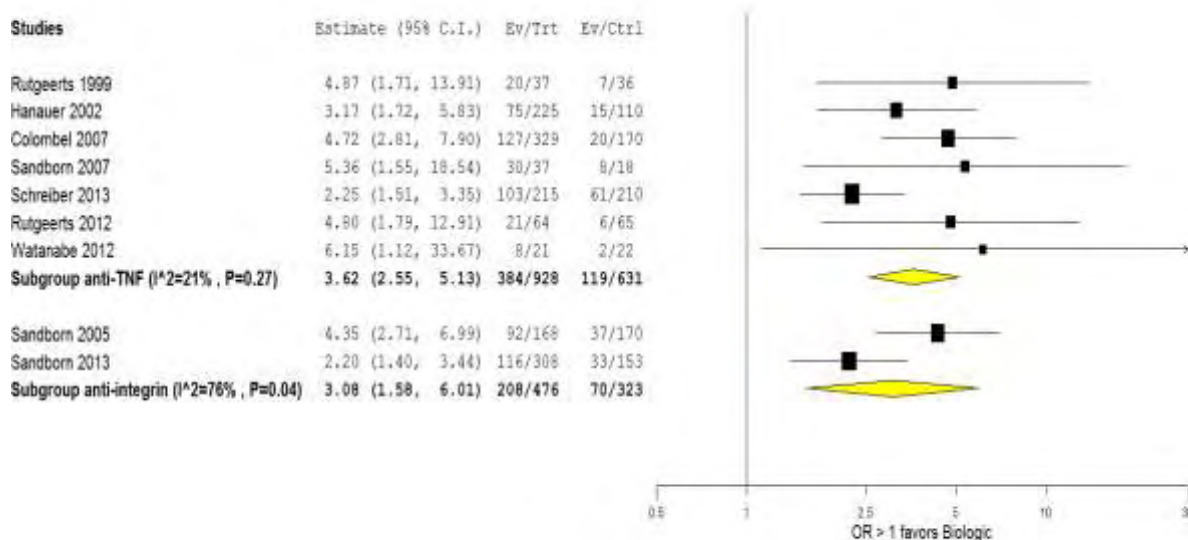
	ADA	CER	NTZ	VED
IFX vs.	0.88 (0.47, 1.63)	1.22 (0.65, 2.29)	0.81 (0.41, 1.58)	1.95 (1.03, 3.70)
ADA vs.		1.40 (0.80, 2.43)	0.92 (0.50, 1.69)	2.23 (1.26, 3.93)
CER vs.			0.66 (0.36, 1.21)	1.60 (0.90, 2.82)
NTZ vs.				2.15 (1.15, 4.00)

Σημείωση: Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Λόγοι Σχετικών πιθανοτήτων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης). Κάθε λόγος σχετικών πιθανοτήτων αντιπροσωπεύει τη σύγκριση ενός βιολογικού παράγοντα στην πρώτη στήλη (από αριστερά) με ένα βιολογικό παράγοντα σε κάθε μία από τις υπόλοιπες στήλες. Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτερος της μονάδας (OR >1) ευνοεί το βιολογικό παράγοντα της πρώτης στήλης.

## Διατήρηση κλινικής ύφεσης

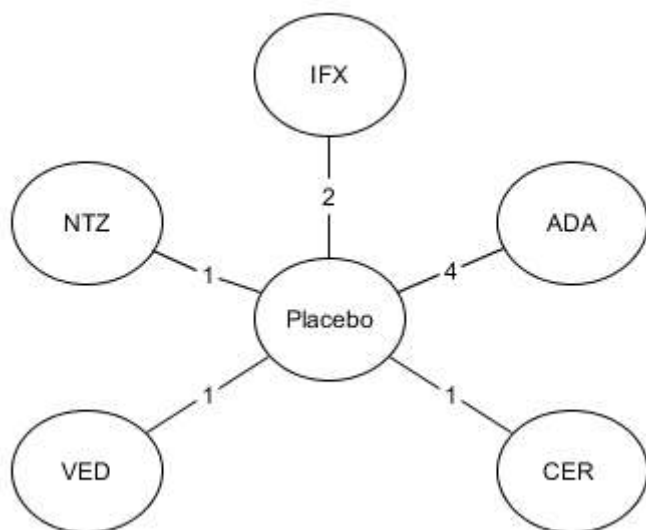
Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε σε επτά κλινικές δοκιμές με αντι-TNF παράγοντες και δύο δοκιμές με αντι-ιντεγκρίνες (Εικόνες 11-13). Οι ασθενείς που έλαβαν αντι-TNF παράγοντες είχαν 4 φορές υψηλότερη σχετική πιθανότητα να διατηρήσουν την κλινική τους ύφεση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (OR= 3.62; 95% CI: 2.55, 5.13;  $I^2=21\%$ ). Η σχετική πιθανότητα διατήρησης της ύφεσης ήταν τρεις φορές υψηλότερη για τους ασθενείς που έλαβαν αντι-ιντεγκρίνες εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο (OR= 3.07; 95% CI: 1.58, 6.01;  $I^2=76\%$ ). Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών κατηγοριών για τη διατήρηση κλινικής ύφεσης (OR= 1.18; 95% CI: 0.55, 2.50). Οι αναλύσεις υπο-ομάδων έδειξαν ότι η ανταλιμουμάμπη ήταν ανώτερη της βεντολιζουμάμπης και η ναταλιζουμάμπη ήταν ανώτερη της σερτολιζουμάμπης (Πίνακας 7).

**Εικόνα 11.** «Forest plot» μελετών για διατήρηση ύφεσης με αντι-TNF παράγοντες και αντι-ιντεγκρίνες



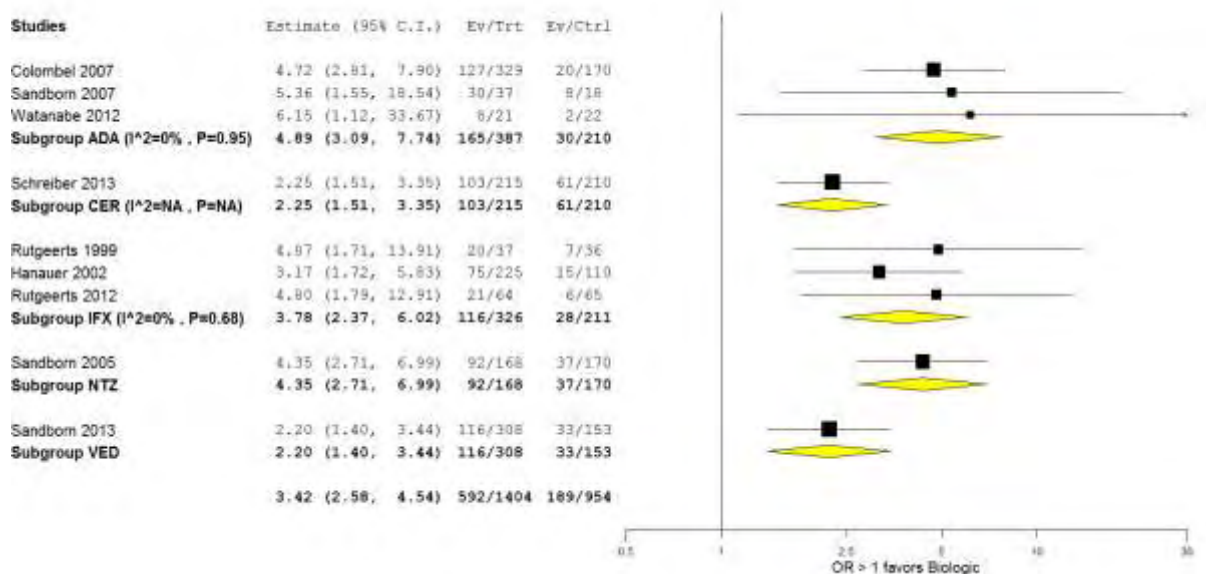
Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρωτικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) για κάθε θεραπευτική κατηγορία και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτεροι της μονάδας (OR>1) υποδεικνύουν ανωτερότητα του βιολογικού παράγοντα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 12.** Δίκτυο άμεσων συγκρίσεων μεταξύ βιολογικών παραγόντων και εικονικού φαρμάκου για διατήρηση κλινικής ύφεσης



Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει ένα βιολογικό παράγοντα. Οι εικονιζόμενοι αριθμοί δείχνουν τον αριθμό των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών μεταξύ ενός βιολογικού παράγοντα και του εικονικού φαρμάκου.

**Εικόνα 13.** «Forest plot» μελετών για διατήρηση της κλινικής ύφεσης με κάθε βιολογικό παράγοντα χωριστά



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρωτικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) για κάθε βιολογικό παράγοντα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτεροι της μονάδας (OR>1) υποδεικνύουν ανωτερότητα του βιολογικού παράγοντα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Πίνακας 7.** Έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ βιολογικών παραγόντων για διατήρηση της κλινικής ύφεσης

	ADA	CER	NTZ	VED
IFX vs.	0.72 (0.37, 1.42)	1.57 (0.81, 3.05)	0.81 (0.40, 1.65)	1.61 (0.80, 3.22)
ADA vs.		2.17 (1.22, 3.87)	1.12 (0.60, 2.11)	2.22 (1.20, 4.09)
CER vs.			0.52 (0.28, 0.96)	1.02 (0.56, 1.87)
NTZ vs.				1.98 (1.03, 3.81)

Σημείωση: Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Λόγοι Σχετικών πιθανοτήτων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης). Κάθε λόγος σχετικών πιθανοτήτων αντιπροσωπεύει τη σύγκριση ενός βιολογικού παράγοντα στην πρώτη στήλη (από αριστερά) με ένα βιολογικό παράγοντα σε κάθε μία από τις υπόλοιπες στήλες. Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτερος της μονάδας (OR >1) ευνοεί το βιολογικό παράγοντα της πρώτης στήλης.

## Συμπληρωματικές αναλύσεις «ευαισθησίας»

### Επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη λήψη αντι-TNF

Δέκα μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν την επαγωγή ανταπόκρισης είτε αποκλειστικώς συμπεριέλαβαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν οποιονδήποτε αντι-TNF παράγοντα είτε ανέφεραν τα αποτελέσματα τους ξεχωριστά για τους ασθενείς αυτούς. Τόσο οι αντι-TNF παράγοντες όσο και οι αντι-ιντεγκρίνες ήταν ανώτερες του εικονικού φαρμάκου (OR= 2.86; 95% CI: 1.56, 5.23;  $I^2=79\%$  και OR= 1.90; 95% CI: 1.05, 3.43;  $I^2=74\%$ ). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών κατηγοριών (OR= 1.51; 95% CI: 0.65, 3.51).

Η επαγωγή κλινικής ύφεσης εκτιμήθηκε σε 11 μελέτες. Οι ασθενείς που έλαβαν αντι-TNF παράγοντες είχαν περίπου τριπλάσια σχετική πιθανότητα να επιτύχουν κλινική ύφεση σε σχέση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο (OR= 2.64; 95% CI: 1.64, 4.28;  $I^2=60\%$ ). Οι ασθενείς που έλαβαν αντι-ιντεγκρίνες είχαν περίπου δυο φορές μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα να επιτύχουν ύφεση σε σύγκριση με αυτούς σε εικονικό φάρμακο (OR= 1.84 95% CI: 1.25, 2.72;  $I^2=30\%$ ). Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών κατηγοριών (OR= 1.44; 95% CI: 0.77, 2.67).

### Διατήρηση ανταπόκρισης ή ύφεσης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη λήψη αντι-TNF παραγόντων

Τέσσερις μελέτες με αντι-TNF παράγοντες ανέφεραν αποτελέσματα για ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν οποιονδήποτε αντι-TNF παράγοντα, ενώ καμία μελέτη με αντι-ιντεγκρίνες δεν ανέφερε αποτελέσματα για τη διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης σε αυτόν τον υποπληθυσμό. Η σχετική πιθανότητα διατήρησης της κλινικής ανταπόκρισης ήταν τέσσερις φορές μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν αντι-TNF παράγοντες σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (OR= 4.19; 95% CI: 2.82, 6.21;  $I^2=0\%$ ). Σε τρεις μελέτες, η σχετική πιθανότητα διατήρησης της ύφεσης ήταν σχεδόν τέσσερις φορές μεγαλύτερη για τους ασθενείς σε αντι-TNF παράγοντες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (OR= 3.48; 95% CI: 2.49, 4.86;  $I^2=0\%$ ).

### **Επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης, αποκλείοντας τις κλινικές δοκιμές με σερολιζουμάμπη**

Μετά τον αποκλεισμό των κλινικών δοκιμών που οι ασθενείς έλαβαν σερολιζουμάμπη, οι ασθενείς που έλαβαν αντι-TNF παράγοντα είχαν μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα επαγωγής κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν αντι-ιντεγκρίνες (OR= 1.71; 95% CI: 1.03, 2.86 και OR= 1.64; 95% CI: 1.10, 2.44, αντίστοιχα).

### **Διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης, αποκλείοντας τις κλινικές δοκιμές με σερολιζουμάμπη**

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών σε αντι-TNF παράγοντες και σε αντι-ιντεγκρίνες είτε για την κλινική ανταπόκριση είτε για ύφεση, μετά τον αποκλεισμό των μελετών με σερολιζουμάμπη (OR= 1.37; 95%CI: 0.55, 3.44 και OR= 1.40; 95% CI: 0.67, 2.95, αντίστοιχα).

### **Ανεπιθύμητα συμβάντα και ανεκτικότητα**

Οι αναλογίες ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη θεραπεία επαγωγής ή διατήρησης ήταν γενικώς παρόμοιες μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, δηλαδή των βιολογικών παραγόντων (είτε αντι-TNF είτε αντι-ιντεγκρίνες) και του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 8). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών κατηγοριών κατά την επαγωγή ή διατήρηση (OR= 0.94; 95% CI: 0.65, 1.35 και OR= 0.91; 95% CI: 0.61, 1.37, αντίστοιχα). Οι έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ των βιολογικών παραγόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Παρομοίως, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών κατηγοριών όσο αφορά στις λοιμώξεις κατά τη θεραπεία επαγωγής ή διατήρησης (OR= 0.95; 95% CI: 0.63, 1.42 και OR= 0.91; 95% CI: 0.51, 1.63, αντίστοιχα). Επίσης, οι αναλογίες ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ή λοιμώξεις, όπως και οι αποσύρσεις ασθενών λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοιες μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 8).



**Πίνακας 8.** Ανεπιθύμητα συμβάντα και αποσύρσεις ασθενών λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος

Πηγή	Ομάδες θεραπείας	Αριθμός ασθενών με ≥ 1 ΑΣ (%)	Αριθμός ασθενών με ≥ 1 σοβαρό ΑΣ (%)	Αριθμός ασθενών με λοιμωξη (%)	Αριθμός ασθενών με σοβαρή λοίμωξη (%)	Συνολικός αριθμός ασθενών	Αριθμός αποσύρσεων ασθενών λόγω ΑΣ (%)
<b>Επαγωγή</b>							
<b>Αντι-TNF</b>							
Hanauer 2006	ADA	158 (70)	4 (2)	37 (16)	2 (1)	225	2 (1)
	PL	55 (74)	0	12 (16)	0	74	2 (3)
Lemann 2006	IFX	29 (51)	3 (5)	ND	ND	57	0
	PL	28 (50)	3 (5)			56	0
Sandborn 2007	ADA	91 (57)	2 (1)	26 (16)	0	159	2 (1)
	PL	121 (73)	8 (5)	39 (23)	4 (2)	166	4 (2)
Sandborn 2011	CER	114 (51)	12 (5)	36 (16)	2 (1)	223	8 (4)
	PL	100 (47)	8 (4)	25 (12)	4 (2)	215	6 (3)
Schreiber 2005	CER	160 (73)	23 (11)	58 (26)	ND	219	23 (11)
	PL	51 (70)	6 (8)	17 (23)	ND	73	7 (10)
Targan 1997	IFX	76 (75)	ND	ND	ND	102	ND
	PL	15 (60)				25	
Watanabe 2012	ADA	37 (55)	4 (6)	9 (13)	1 (1)	67	3 (4)
	PL	12 (52)	2 (10)	2 (9)	0	23	1 (4)
Winter 2004	CER	43 (63)	7 (10)	21 (31)	1 (1)	68	2 (3)
	PL	15 (63)	2 (8)	5 (21)	0	24	0
<b>Αντι-ιντεγκρίνες</b>							
Feagan 2008	VED	117 (92)	16 (13)	ND	ND	127	2 (2)
	PL	50 (86)	10 (17)			58	0 (0)
Ghosh 2003	NTZ	97 (84)	12 (10)	12 (10)	ND	116	5 (4)

**Πίνακας 8.** Ανεπιθύμητα συμβάντα και αποσύρσεις ασθενών λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος

Πηγή	Ομάδες θεραπείας	Αριθμός ασθενών με ≥ 1 ΑΣ (%)	Αριθμός ασθενών με ≥ 1 σοβαρό ΑΣ (%)	Αριθμός ασθενών με λοιμωξη (%)	Αριθμός ασθενών με σοβαρή λοίμωξη (%)	Συνολικός αριθμός ασθενών	Αριθμός αποσύρσεων ασθενών λόγω ΑΣ (%)
	PL	51 (81)	7 (11)	8 (13)		63	2 (3)
Gordon 2001	NTZ	ND	ND	ND	ND	18	0
	PL					12	0
Sandborn 2005	NTZ	626 (87)	52 (7)	352 (49)	12 (2)	723	59 (8)
	PL	153 (85)	12 (6)	78 (43)	4 (2)	181	13 (7)
Sandborn 2013	VED	124 (56)	20 (9)	34 (15)	1 (1)	220	9 (4)
	PL	88 (59)	9 (6)	26 (17)	2 (1)	148	7 (5)
Sands 2014	VED	117 (56)	13 (6)	40 (19)	2 (1)	209	4 (2)
	PL	124 (60)	16 (8)	35 (17)	0	207	8 (4)
Targan 2007	NTZ	222 (85)	13 (5)	90 (35)	1 (0.4)	260	23 (9)
	PL	206 (80)	24 (9)	75 (30)	4 (2)	250	32 (12)
<b>Διατήρηση</b>							
<b>Αντι-TNF</b>							
Colombel 2007	ADA	451 (87)	45 (9)	234 (45)	14 (3)	517	30 (6)
	PL	221 (85)	40 (15)	96 (37)	9 (3)	261	35 (13)
Colombel 2010 <sup>a,b,c</sup>	IFX	161 (90)	27 (16)	75 (42)	7 (4)	179	28 (16)
	PL	144 (89)	43 (27)	73 (45)	9 (6)	161	38 (24) <sup>+</sup>
Hanauer 2002	IFX	ND	97 (25)	116 (30)	14 (4)	385	45 (12)
	PL		55 (29)	70 (37)	8 (4)	188	5 (3)
Rutgeerts 1999	IFX	35 (95)	ND	ND	ND	37	6 (16)
	PL	35 (97)				36	0
Rutgeerts 2012	ADA	61 (95)	4 (6)	35 (55)	0	64	7 (11)
	PL	55 (85)	5 (8)	22 (34)	0	65	2 (3)

**Πίνακας 8.** Ανεπιθύμητα συμβάντα και αποσύρσεις ασθενών λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος

Πηγή	Ομάδες θεραπείας	Αριθμός ασθενών με ≥ 1 ΑΣ (%)	Αριθμός ασθενών με ≥ 1 σοβαρό ΑΣ (%)	Αριθμός ασθενών με λοίμωξη (%)	Αριθμός ασθενών με σοβαρή λοίμωξη (%)	Συνολικός αριθμός ασθενών	Αριθμός αποσύρσεων ασθενών λόγω ΑΣ (%)
Sandborn 2007 <sup>c</sup>	CER	269 (81)	34 (10)	ND	7 (2)	331	37 (11)
	PL	260 (79)	23 (7)		3 (1)	329	39 (12)
Sandborn 2007	ADA	29 (78)	1 (3)	20 (54)	0	37	2 (5)
	PL	18 (100)	2 (11)	15 (83)	0	18	2 (11)
Schreiber 2007	CER	140 (65)	12 (6)	ND	6 (3)	216	21 (10)
	PL	143 (67)	14 (7)		2 (1)	212	29 (14)
Watanabe 2012	ADA	20 (80)	2 (8)	15 (60)	1 (4)	25	1 (4)
	PL	21 (84)	6 (24)	9 (36)	2 (8)	25	2 (8)
<b>Αντι-ιντεγκρίνες</b>							
Sandborn 2005	NTZ	194 (91)	18 (8)	132 (62)	6 (3)	214	29 (14)
	PL	207 (97)	21 (10)	119 (56)	5 (2)	214	61 (29)
Sandborn 2013	VED	265 (86)	53 (17)	140 (45)	15 (5)	308	21 (7)
	PL	128 (84)	23 (15)	64 (42)	5 (3)	153	15 (10)

<sup>a</sup> Τα δεδομένα για εκτίμηση της ασφάλειας περιέχονταν μετά την ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής και της περιόδου παράτασης (δλδ, εβδ. 50).

<sup>b</sup> Τα δεδομένα για τις αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος παρέχονταν στο τέλος της κλινικής δοκιμής (δλδ, εβδ. 30).

<sup>c</sup> Για την ανάλυση αποτελεσματικότητας του βιολογικού παράγοντα είχε χρησιμοποιηθεί η περίοδος της επαγωγικής θεραπείας.

Σημείωση: Δύο κλινικές δοκιμές στις οποίες, στην εκτίμηση αποτελεσματικότητας, είχε αναλυθεί η επαγωγική θεραπεία, στην παρούσα εκτίμηση ασφαλείας αναλύθηκε η περίοδος διατήρησης, καθώς τα αντίστοιχα δεδομένα για την ασφάλεια αναφέρονταν μόνο στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης μέσα σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες. Επιπροσθέτως, σε τρεις κλινικές δοκιμές, τόσο ασθενείς που είχαν ανταποκριθεί όσο και ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία επαγωγής αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια. ΑΣ: Ανεπιθύμητο συμβάν

**Πίνακας 9.** Έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ βιολογικών παραγόντων για ανεπιθύμητα συμβάντα

	NTZ	VED
<b>Επαγωγή</b>		
IFX vs.	1.10 (0.56, 2.18)	1.46 (0.75, 2.84)
ADA vs.	0.60 (0.39, 0.99)	0.75 (0.44, 1.28)
CER vs.	0.97 (0.63, 1.49)	1.28 (0.85, 1.92)
<b>Διατήρηση</b>		
IFX vs.	0.85 (0.38, 1.91)	0.83 (0.35, 1.96)
ADA vs.	1.06 (0.58, 1.93)	1.04 (0.54, 2.01)
CER vs.	0.86 (0.51, 1.47)	0.85 (0.46, 1.55)

Σημείωση: Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Λόγοι Σχετικών πιθανοτήτων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης). Κάθε λόγος σχετικών πιθανοτήτων αντιπροσωπεύει τη σύγκριση ενός βιολογικού παράγοντα στην πρώτη στήλη (από αριστερά) με ένα βιολογικό παράγοντα σε κάθε μία από τις υπόλοιπες στήλες. Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων μεγαλύτερος της μονάδας (OR >1) ευνοεί το βιολογικό παράγοντα της πρώτης στήλης.

## 1.4 Συζήτηση

Στις μέρες μας, οι θεραπευτικές αποφάσεις σχετικά με την επιλογή του καταλληλότερου βιολογικού παράγοντα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και των ιντεγκρινών για κάθε ασθενή με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, παραμένουν κυρίως εμπειρικές, καθώς τα συγκριτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της βιολογικής θεραπείας είναι εν πολλοίς άγνωστα. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες συγκριτικές κλινικές δοκιμές μεταξύ βιολογικών παραγόντων. Εν τη απουσία άμεσων συγκρίσεων, οι έμμεσες συγκρίσεις που εκτιμούν τη συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αυτών των παραγόντων δύναται να καθοδηγήσουν αυτές τις σημαντικές κλινικές αποφάσεις, αλλά και να βοηθήσουν ώστε να αναγνωρισθεί ποιες κλινικές δοκιμές απαιτείται να διεξαχθούν πιο γρήγορα.

Στην παρούσα μετα-ανάλυση δικτύων θεραπειών με έμμεσες συγκρίσεις αντι-TNF παραγόντων και αντι-ιντεγκρινών, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών κατηγοριών ως προς είτε την επαγωγή είτε τη διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης. Ωστόσο, οι αντι-TNF παράγοντες ήταν ανώτεροι (παρ' ότι οριακά) των αντι-ιντεγκρινών για την επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης όταν οι μελέτες με σερτολιζουμάμπη αποκλείστηκαν από την ανάλυση, για λόγους που αναλύθηκαν προηγουμένως στο κεφάλαιο «Μέθοδοι». Επιπροσθέτως, υπήρξαν κάποιες

διαφορές μεταξύ βιολογικών παραγόντων είτε της ίδιας είτε διαφορετικών θεραπευτικών κατηγοριών, όπως περιγράφησαν παραπάνω (7,8). Η ινφλιξιμάμπη ήταν ανώτερη της ναταλιζουμάμπης και της βεντολιζουμάμπης για την επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης. Αυτό μπορεί να αντανάκλα τον θεωρητικά ταχύτερο μηχανισμό δράσης (άμεσος αποκλεισμός του TNF έναντι αποκλεισμού της εισόδου λεμφοκυττάρων στο έντερο). Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίσθηκαν και στη συμπληρωματική ανάλυση με ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ στο παρελθόν κάποιον αντι-TNF παράγοντα, και τα οποία είναι σύμφωνα με τη μελέτη από Singh και συνεργάτες (8). Οι αναλογίες ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα, λοιμώξεις και αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ήταν παρόμοιες μεταξύ των θεραπευτικών κατηγοριών. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ένα συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας, τουλάχιστον κατά τη σύντομη διάρκεια παρακολούθησης μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής.

Παρά το περιεκτικό εύρος της, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει αρκετούς περιορισμούς τόσο στο επίπεδο κάθε κλινικής δοκιμής όσο και στο επίπεδο της συγκεντρωτικής ανάλυσης, οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν στην ερμηνεία και στην εφαρμογή των αποτελεσμάτων στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική. Η διάρκεια και οι χορηγούμενες δόσεις των θεραπευτικών σχημάτων για την επαγωγή κλινικής ύφεσης δεν ήταν σταθερές στις κλινικές δοκιμές. Επιπροσθέτως, σε κάποιες δοκιμές που αξιολόγησαν τη θεραπεία διατήρησης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εφ' όσον είχαν προηγουμένως ανταποκριθεί στη θεραπεία επαγωγής (30,31,33,35), ενώ σε άλλες δοκιμές, οι ασθενείς αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία επαγωγής είτε με βιολογικό παράγοντα είτε με εικονικό φάρμακο και εν συνεχεία όσοι ανταποκρίθηκαν τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε θεραπεία διατήρησης (4,5,28,32,34). Ακόμα, ο ορισμός της κλινικής ανταπόκρισης ποίκιλε στις κλινικές δοκιμές, με κάποιες από αυτές να την ορίζουν ως μείωση τουλάχιστον 70 πόντων στον δείκτη CDAI και με κάποιες άλλες ως μείωση τουλάχιστον 100 πόντων στον ίδιο δείκτη. Η στατιστική ετερογένεια που βρέθηκε στην ανάλυση κάποιων μέτρων έκβασης μπορεί εν μέρει να αποδοθεί σε διαφορετικά χαρακτηριστικά σχετικά με τον σχεδιασμό ορισμένων κλινικών δοκιμών. Εντούτοις, προκειμένου να αποφευχθεί η αύξηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών, αποφασίσθηκε να μην ενωθούν τα μέτρα έκβασης της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης σε ένα μοναδικό, όπως έχει συμβεί σε παρόμοια μελέτη (8). Κάποιες κλινικές δοκιμές δεν παρείχαν δεδομένα σχετικά με την υπο-ομάδα των

ασθενών που δεν είχαν ξαναλάβει αντι-TNF παράγοντα και έτσι ο αριθμός των μελετών που χρησιμοποιήθηκε στη συμπληρωματική ανάλυση ήταν μικρότερος συγκριτικά με την κύρια ανάλυση. Επιπλέον, παρόλο που οι θεραπευτικές ομάδες σε κάθε κλινική δοκιμή θεωρήθηκαν ισορροπημένες ως προς πιθανώς σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες (π.χ., συγχορηγούμενες θεραπείες, διάρκεια νόσου, ιστορικό εγχειρήσεων), η κατανομή αυτών των παραγόντων στο σύνολο των δοκιμών δεν ήταν απολύτως παρόμοια. Για παράδειγμα, εν αντιθέσει με άλλες μελέτες, στη μελέτη SONIC κάποιοι ασθενείς έλαβαν ανοσοκατασταλτικά (20). Εντούτοις, οι κλινικές δοκιμές μοιράζονταν αρκετά κοινά στοιχεία ως προς το σχεδιασμό τους, με συγκρίσιμους πληθυσμούς ως προς την ηλικία και το φύλο και παρόμοια μέτρα έκβασης, προκειμένου να συνδυασθούν. Τελικώς, με την απόφαση να ενωθούν οι θεραπευτικές ομάδες με διαφορετικές δόσεις βιολογικού παράγοντα, ενδέχεται να έχουν υποεκτιμηθεί τα αντίστοιχα μέτρα έκβασης που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων θεραπειών.

Συμπερασματικά, η μελέτη εξέτασε όλες τις τωρινά διαθέσιμες βιολογικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της μέτριας ως σοβαρής νόσου Crohn και βρήκε ότι τόσο οι αντι-TNF παράγοντες όσο και οι αντι-ιντεγκρίνες είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, ποιος ασθενής είναι πιο πιθανό να ανταποκριθεί σε κάποιον από τους εξεταζόμενους παράγοντες παραμένει ασαφές, ειδικότερα λόγω της απουσίας συγκριτικών μελετών, και πιο συγκεκριμένα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Η εξελισσόμενη αναζήτηση συγκεκριμένων κλινικών (ή και γενετικών) χαρακτηριστικών που μπορεί να σχετίζονται με την πιθανότητα ανταπόκρισης ή ύφεσης, θα βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Με αυτόν τον τρόπο, οι μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες μπορούν να προσφέρουν ξεκάθαρες και αναλυτικές συστάσεις στους ιατρούς και να βοηθήσουν περαιτέρω στη διαδικασία λήψης αποφάσεων από κοινού με τους ασθενείς.

## 1.5 Βιβλιογραφία

1. Park KT, Bass D. Inflammatory bowel disease-attributable costs and cost-effective strategies in the United States:a review. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1603–1609.
2. Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, Van Assche G, Vermeire S. Targeting TNF-alpha for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:75-101.
3. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:182-97.
4. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
6. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-80.
7. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349-62.
8. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1621-35.
9. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344-54.
10. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1835-42.
11. Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr. Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1695-708.
12. Wallace BC, Small K, Brodley CE, Lau J, Trikalinos TA. Deploying an interactive machine learning system in an evidence-based practice center: abstract. *Proc of the ACM International Health Informatics Symposium (IHI)*; 2012.

13. Schoenfeld P, Cook D, Hamilton F, Laine L, Morgan D, Peterson W. An evidence-based approach to gastroenterology therapy. Evidence-Based Gastroenterology Steering Group. *Gastroenterology* 1998;114:1318-25.
14. Viechtbauer W. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *J Educ Behav Stat* 2005;30:261-93.
15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
16. Wallace BC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. Closing the Gap between Methodologists and End-Users: R as a Computational Back-End. *Journal of Statistical Software* 2012;49.
17. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9:1-134.
18. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009;338:b1147.
19. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
20. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
21. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
22. Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61.
23. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
24. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
25. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(8):670-8.
26. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-18.



27. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
28. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, et al. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:160-73.
29. Winter TA, Wright J, Ghosh S, Jahnsen J, Innes A, Round P. Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumor necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1337-46.
30. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
31. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
32. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
33. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-11.
34. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
35. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
36. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1370-7.
37. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:24-32.
38. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121:268-74.
39. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618-27.

40. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-83.

## Ενότητα 2. Άσθμα

*Η περίληψη της δημοσίευσης που αντιστοιχεί στην παρούσα ενότητα βρίσκεται στο Παράρτημα.*

### 2.1 Εισαγωγή

Το άσθμα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, συσφικτικού αισθήματος στο στήθος και βήχα. Η διάγνωση του άσθματος τίθεται κυρίως κλινικά, αλλά μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας ενισχύουν τη διαγνωστική αξιοπιστία. Ο περιορισμός της ροής αέρα εκτιμάται με τη σπιρομέτρηση. Ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in the first second – FEV<sub>1</sub>) μετριέται σε λίτρα, αλλά συχνά εκφράζεται ως ποσοστό των προβλεπόμενων τιμών για τον πληθυσμό, σταθμισμένων για την ηλικία, το φύλο και το ύψος. Η επίδειξη αναστρεψιμότητας των ανωμαλιών της αναπνευστικής λειτουργίας μετά την εισπνοή β2-αγωνιστών βραχείας δράσης αποτελεί εύρημα εξαιρετικής σημασίας. Μετρήσεις της μέγιστης εκπνευστικής ροής χρησιμοποιούνται επίσης, αν και αυτές μπορεί να υποεκτιμήσουν τον περιορισμό της ροής του αέρα. Οι δοκιμασίες πρόκλησης και μη-επεμβατικοί δείκτες φλεγμονής των αεραγωγών δε χρησιμοποιούνται τακτικά στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ο στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης συνίσταται στην επίτευξη και τη διατήρηση ελέγχου του άσθματος. Η εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος περιλαμβάνει παρακολούθηση των κλινικών εκδηλώσεων και μετρήσεων της αναπνευστικής λειτουργίας, όπως και αξιολόγηση του προσδοκώμενου κινδύνου παροξύνσεων και των πιθανών ανεπιθυμητών ενεργειών από τα χορηγούμενα φάρμακα. Οι ασθενείς θεωρούνται ότι έχουν ελεγχόμενο άσθμα εφ' όσον ισχύουν όλα τα παρακάτω: α) συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας συμβαίνουν λιγότερο από δύο φορές τη βδομάδα· β) η χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης απαιτείται λιγότερο από δύο φορές τη βδομάδα· γ) δεν υπάρχει περιορισμός των δραστηριοτήτων· δ) δεν υπάρχουν αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας· ε) φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία (δηλαδή, FEV<sub>1</sub>% προβλ.> 80%)· στ) δε συνέβη παρόξυνση άσθματος. Ως εκ τούτου, τα φάρμακα ελέγχου με αντιφλεγμονώδη

δράση, χορηγούνται καθημερινά και μακροχρόνια ώστε να διατηρήσουν τις εκδηλώσεις του άσθματος υπό έλεγχο.

Το άσθμα είναι μία από τις πιο συχνές χρόνιες παθήσεις και έχει σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις, που περιλαμβάνουν τόσο υψηλό άμεσο κόστος σχετιζόμενο με τη χρήση υπηρεσιών υγείας όσο και έμμεσο κόστος σχετιζόμενο με ώρες χαμένες από την εργασία ή το σχολείο (1). Σύμφωνα με τα στοιχεία από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής εκτιμάται ότι το ετήσιο κόστος του άσθματος υπολογίζεται στα 56 δις. Δολλάρια. Περίπου 300 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από άσθμα, ενώ περίπου 25 εκατομμύρια βρίσκονται στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο αριθμός των ασθενών μάλιστα αναμένεται να αυξηθεί στα 400 εκατομμύρια μέχρι το 2025 (2).

Όπως προαναφέρθηκε, η επιτυχής μακροχρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση του άσθματος συνίσταται στη χρήση φαρμάκων που στοχεύουν την υποκείμενη φλεγμονώδη εξεργασία των βρόγχων που χαρακτηρίζει το άσθμα. Παρ' ότι τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή αποτελούν φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία διατήρησης, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων (LTRAs) έχουν το πλεονέκτημα της από του στόματος χορήγησης (μία ή δύο φορές την ημέρα) και την προφανή αποφυγή των ανεπιθυμητών ενεργειών που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (3). Επιπροσθέτως, ο μηχανισμός δράσης τους θεωρητικά προβλέπει μια καλή ανταπόκριση σε ασθενείς με συγκεκριμένους «φαινότυπους» άσθματος. Σε πολλούς ασθενείς με άσθμα συνυπάρχει αλλεργική ρινίτιδα και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων δύναται να βελτιώνουν την έκβαση χαρακτηριστικών σχετιζόμενων με το άσθμα, αντιμετωπίζοντας τις δύο κλινικές οντότητες ταυτόχρονα (4). Επιπλέον, το επαγόμενο από την ασπιρίνη άσθμα (aspirin-induced asthma), το οποίο χαρακτηρίζεται από χρόνια ηωσινοφιλική παραρρινοκολπίτιδα, ρινική πολυποδίαση, υπερευαισθησία στην ασπιρίνη και ανάπτυξη επιμένου άσθματος, σχετίζεται με την παρουσία αυξημένου αριθμού λευκοτριενίων στους αεραγωγούς και συχνά δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (5). Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων των λευκοτριενίων ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ήπιο επιμένου άσθμα, ως εναλλακτική επιλογή ή πρόσθετη θεραπεία των κορτικοστεροειδών και ως εναλλακτική επιλογή στην

αύξηση της δόσης των κορτικοστεροειδών ή στη χρήση ως πρόσθετης θεραπείας των β2-αγωνιστών αγωνιστών μακράς δράσης (6). Ωστόσο, τα σχετικά οφέλη και οι κίνδυνοι της χρήσης των αντιλευκοτριενίων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ως εκ τούτου, διεξήχθη μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών οι οποίες σύγκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιλευκοτριενίων με εικονικό φάρμακο σε ενηλίκους και εφήβους με άσθμα, αξιολογώντας τόσο αντικειμενικά όσο και αναφερόμενα από τους ασθενείς μέτρα έκβασης (outcome measures) που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος.

## **2.2 Μέθοδοι**

### **Πηγές δεδομένων και αναζήτηση**

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση Ovid® MEDLINE και στο κεντρικό μητρώο κλινικών δοκιμών της Cochrane (CENTRAL) μέχρι τον Ιούνιο 2015. Αναπτύχθηκε μια στρατηγική αναζήτησης με ένα συνδυασμό όρων ιατρικών θεματικών επικεφαλίδων (medical subject headings) και λέξεων-κλειδιών σχετικών με το σχεδιασμό των μελετών (τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή), με τη νόσο ενδιαφέροντος (άσθμα) και την παρέμβαση ενδιαφέροντος (ανταγωνιστές υποδοχέα των λευκοτριενίων). Η αναλυτική στρατηγική αναζήτησης δίδεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

### Πίνακας 1. Όροι αναζήτησης

1. Leukotriene antagonists.sh.
2. Leukotriene receptor antagonist\*.af.
3. (leukotriene and receptor antagonist\*.af.
4. Leukotriene modifier\*.af.
5. (leukotriene receptor and antagonist\*).af.
6. Montelukast.af.
7. Zafirlukast.af.
8. Pranlukast.af.
9. Singulair.af.
10. Accolate.af.
11. Onon.af.
12. Azlaire.af.
13. Or/1-12
14. Exp Asthma/
15. Asthma\*.af.
16. Samter\* syndrome.af.
17. Aspirin intolerance.af.
18. Aspirin sensitivity.af.
19. Aspirin hypersensitivity.af.
20. Exercise induced broncho\*.af.
21. (Exercise induced and broncho\*).af.
22. Nasal polyp\*.af.
23. Or/14-22
24. Randomized controlled trial.pt.
25. Controlled clinical trial.pt.
26. Randomized controlled trials/
27. Random Allocation/
28. Double-blind method/
29. Single-blind method/
30. Clinical trial.pt.
31. Clinical Trials.mp. or exp Clinical Trials/
32. (clinic\$ adj25 trial\$).tw.
33. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (mask\$ or blind\$)).tw.
34. Placebos/
35. Placebo\$.tw.
36. Random\$.tw.
37. Trial\$.tw.
38. (randomized control trial or clinical control trial).sd.
39. Latin adj square.tw.
40. Comparative Study.tw. or Comparative Study.pt.
41. Exp Evaluation studies/
42. Follow-up Studies/
43. Prospective Studies/
44. (control\$ or prospective\$ or volunteer\$).tw.
45. Cross-over Studies/
46. Or/24-45
47. And/13, 23, 46

## Επιλογή μελετών

Συμπεριλάβαμε, δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, εάν εκπληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια: σύγκριση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα των λευκοτριενίων είτε ως μονοθεραπεία είτε ως πρόσθετη θεραπεία στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή με εικονικό φάρμακο σε ενηλίκους και εφήβους ( $\geq 12$  ετών) με άσθμα· από του στόματος καθημερινή χορήγηση εγκεκριμένων δόσεων αντιλευκοτριενίων (μοντελουκάστη 10 mg μία φορά ημερησίως για άτομα άνω των 15 ετών, ζαφιλουκάστη 20 mg δύο φορές ημερησίως για άτομα άνω των 12 ετών ή πρανλουκάστη 225 mg δύο φορές ημερησίως για άτομα άνω των 12 ετών)· ελάχιστη διάρκεια θεραπείας 4 εβδομάδες· αναφορά τουλάχιστον ενός από τα προκαθορισμένα μέτρα έκβασης τα οποία αντανακλούν τον έλεγχο του άσθματος (όπως παροξύνσεις άσθματος, δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας, κλίμακες αξιολόγησης συμπτωμάτων άσθματος κατά τη διάρκεια της ημέρας, ποιότητα ζωής ειδικής για το άσθμα, νυκτερινές αφυπνίσεις, χρήση  $\beta 2$ -αγωνιστών βραχείας δράσης, ανεπιθύμητα συμβάντα)· δημοσίευση στην αγγλική γλώσσα. Το πρωτεύον μέτρο έκβασης ήταν ο αριθμός των ασθματικών παροξύνσεων, οι οποίες απαιτούσαν είτε τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών, είτε μια απρογραμματίστη επίσκεψη σε ιατρό ή μια επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων περιστατικών. Η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με τα ειδικά για το άσθμα ερωτηματολόγια (7,8). Λόγω της συμπερίληψης παιδιών και εφήβων σε κάποιες μελέτες μοντελουκάστης, εντάχθηκαν μελέτες στις οποίες τουλάχιστον κάποια παιδιά και έφηβοι έλαβαν 10 mg μοντελουκάστη ημερησίως και αποκλείστηκαν αυτές στις οποίες ουδείς έλαβε τη δόση των 10 mg ημερησίως. Δύο ερευνητές εξέτασαν ανεξαρτήτως τους τίτλους και τις περιλήψεις των βιβλιογραφικών αναφορών που προέκυψαν από την αναζήτηση των βάσεων με τη χρήση του προγράμματος Abstrackr (9). Ολόκληρα τα κείμενα πιθανώς σχετικών δημοσιευμένων άρθρων επανεξετάσθηκαν από τους ίδιους ερευνητές. Οποιοσδήποτε διαφωνίες επιλύθηκαν μέσω συναίνεσης.

## Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Δεδομένα από κάθε κατάλληλη μελέτη για ένταξη εξήχθησαν από δύο σε σύνολο τριών ερευνητών εκ περιτροπής· οποιοσδήποτε διαφωνίες ξεπεράστηκαν μέσω συναίνεσης. Τα δεδομένα ήταν σχετικά με το σχεδιασμό των μελετών και τη μεθοδολογία, τα

χαρακτηριστικά των ασθενών, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις και συγκρίσεις, τα μέτρα έκβασης και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και εξήχθησαν σε μία τυποποιημένη ηλεκτρονική φόρμα του διαδικτυακού αποθηκευτικού χώρου δεδομένων συστηματικών ανασκοπήσεων (Systematic Review Data Repository) (10).

Η αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των κατάλληλων για ένταξη μελετών έγινε με το «Cochrane Collaboration's risk of bias tool» για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (11). Το συγκεκριμένο εργαλείο περιλαμβάνει 13 σημεία αξιολόγησης του κινδύνου συστηματικού σφάλματος (Πίνακας 2).

### **Πίνακας 2.** Ερωτήσεις αξιολόγησης κινδύνου συστηματικού σφάλματος για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

1. Ποιος είναι ο κίνδυνος για συστηματικό σφάλμα επιλογής (προκατειλημμένη κατανομή ασθενών σε θεραπευτικές παρεμβάσεις) λόγω δημιουργίας ανεπαρκούς ακολουθίας τυχαιοποίησης; [Χαμηλός, Ασαφής, Υψηλός]
2. Ποιος είναι ο κίνδυνος για συστηματικό σφάλμα επιλογής (προκατειλημμένη κατανομή ασθενών σε θεραπευτικές παρεμβάσεις) λόγω ανεπαρκούς απόκρυψης της ακολουθίας τυχαιοποίησης πριν την κατάταξη των ασθενών σε θεραπευτική ομάδα; [Χαμηλός, Ασαφής, Υψηλός]
3. Για κάθε έκβαση, ποιος είναι ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος απόδοσης (performance bias) λόγω γνώσης της κατανομής των παρεμβάσεων είτε από τους συμμετέχοντες είτε από το προσωπικό κατά τη διάρκεια της μελέτης (έλλειψη τυφλοποίησης συμμετεχόντων ή/και προσωπικού); [Χαμηλός, Ασαφής, Υψηλός]
4. Ήταν ο πάροχος ιατρικής περίθαλψης «τυφλός» ως προς την παρέμβαση; [Χαμηλός, Ασαφής, Υψηλός]
5. Για κάθε έκβαση, ποιος είναι ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος ανίχνευσης (detection bias) λόγω γνώσης της κατανομής των παρεμβάσεων κατά την αξιολόγηση της έκβασης (έλλειψη τυφλοποίησης του αξιολογητή της έκβασης); [Χαμηλός, Ασαφής, Υψηλός]
6. Για κάθε έκβαση, ποιος είναι ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος φθοράς - απώλειας (attrition bias) λόγω της ποσότητας, της φύσης ή και του χειρισμού λειψών δεδομένων σχετικών με την έκβαση; [Χαμηλός, Ασαφής, Υψηλός]
7. Ποιος είναι ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος αναφοράς (reporting bias) λόγω της επιλεκτικής αναφοράς εκβάσεων; [Χαμηλός, Ασαφής, Υψηλός]
8. Αναλύθηκαν όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς στην ομάδα που αρχικά κατανεμήθηκαν; [Ναι, Όχι, Αβέβαιο]
9. Ήταν όλες οι ομάδες κατά την έναρξη παρόμοιες ως προς τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες; [Ναι, Όχι, Αβέβαιο]
10. Ήταν οι συγχωρηγούμενες παρεμβάσεις παρόμοιες; [Ναι, Όχι, Αβέβαιο]
11. Ήταν η συμμόρφωση αποδεκτή σε όλες τις ομάδες; [Ναι, Όχι, Αβέβαιο]



12. Ήταν ο χρόνος αξιολόγησης της έκβασης παρόμοιος σε όλες τις ομάδες; \* [Ναι, Όχι, Αβέβαιο]

13. Υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι συστηματικού σφάλματος; [Ναι, Όχι]

---

\* Η ερώτηση 12 συμπεριελήφθη στην ερώτηση 13 στην παρούσα μελέτη.

Οι απαντήσεις «Ναι», «Όχι», «Ασαφής» χρησιμοποιήθηκαν στις επτά πρώτες ερωτήσεις (δημιουργία ακολουθίας, απόκρυψη κατανομής, τυφλοποίηση ασθενών, τυφλοποίηση ιατρών, τυφλοποίηση αξιολογητών μέτρων έκβασης, απώλεια ασθενών, επιλεκτική αναφορά μέτρων έκβασης), ενώ οι απαντήσεις «Ναι», «Όχι», «Ασαφής» χρησιμοποιήθηκαν στις υπόλοιπες ερωτήσεις (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία, ισορροπία χαρακτηριστικών κατά την έναρξη κάθε μελέτης, ομοιότητα συγχρησιμοποιούμενων θεραπειών, συμμόρφωση, παρουσία άλλων συστηματικών σφαλμάτων). Μετά την εξέταση όλων των ερωτήσεων, αξιολογήθηκε συνολικώς την ποιότητα κάθε τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ως καλή, μέτρια ή πτωχή. Οι μελέτες θεωρήθηκαν χαμηλής ποιότητας εφ' όσον πληρούσαν οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια: απουσία τυφλοποίησης, διαφοροποιημένος χρόνος παρακολούθησης στις θεραπευτικές ομάδες, ανισορροπίες χαρακτηριστικών στην έναρξη της μελέτης, ή απουσία περιόδου έκπλυσης στην περίπτωση δοκιμών διασταυρούμενης μετάβασης (crossover trials). Οι μελέτες που ανέφεραν επαρκείς λεπτομέρειες για την εφαρμογή της τυφλοποίησης (όπως διπλή τυφλοποίηση και χρήση πανομοιότυπων καψιδίων) θεωρήθηκαν χαμηλού κινδύνου συστηματικού σφάλματος για το αντίστοιχο σημείο του εργαλείου, ενώ μελέτες με ανεπαρκείς πληροφορίες (π.χ., αναφορά φράσης όπως «διπλά-τυφλή») είχαν ασαφή κίνδυνο. Συγκρίθηκαν τα ποσοστά αποσύρσης ασθενών από την κάθε θεραπευτική ομάδα με τη χρήση της  $\chi^2$  δοκιμής και θεωρήθηκε ένα p-value μικρότερο του 0.1 ως ενδεικτικό διαφοροποιημένου χρόνου παρακολούθησης.

### **Σύνθεση δεδομένων και Ανάλυση**

Οι θεραπευτικές επιδράσεις για δυαδικά μέτρα έκβασης υπολογίσθησαν χρησιμοποιώντας το λόγο πιθανοτήτων (Risk Ratio – RR) με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI). Για τα συνεχή μέτρα έκβασης, η διαφορά στις μέσες μεταβολές από την έναρξη μεταξύ των LTRAs και του εικονικού φαρμάκου υπολογίσθηκε για κάθε μελέτη. Οι θεραπευτικές επιδράσεις στις κλίμακες των ημερήσιων συμπτωμάτων και της ειδικής για

το άσθμα ποιότητας ζωής σε κάθε μελέτη υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό μέτρο Hedges g, διορθωμένο για μικρά δείγματα (12). Όταν σε κάποια μελέτη αναφέρονταν μόνο οι τυπικές αποκλίσεις στην έναρξη και στο τέλος σε κάθε θεραπευτική ομάδα, τότε υπολογίσθηκε η τυπική απόκλιση της μεταβολής από την έναρξη σε αυτή τη θεραπευτική ομάδα, υποθέτοντας ένα συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0.5 (13). Όταν οι μέσες τιμές και τα μέτρα διασποράς δεν αναφέρονταν στο κείμενο της δημοσιευμένης κλινικής δοκιμής, τότε αυτά υπολογίσθηκαν κατά προσέγγιση από τις παρεχόμενες εικόνες με το πρόγραμμα Engauge Digitizer Qt4 (14). Οι τυπικές αποκλίσεις που έλειπαν σε μία μελέτη (και για ένα μέτρο έκβασης) αντικαταστάθηκαν με τη διάμεσο όλων των διαθέσιμων τυπικών αποκλίσεων από τις υπόλοιπες μελέτες, οι οποίες είχαν μετρηθεί στην ίδια κλίμακα.

Οι συγκεντρωτικές θεραπευτικές επιδράσεις (summary treatment effects) υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, όπως εκτιμάται με την εμπειρική μέθοδο Bayes (15). Πιο συγκεκριμένα, υπολογίσθηκε ένα συγκεντρωτικός λόγος πιθανοτήτων, μία συγκεντρωτική μέση διαφορά και μία συγκεντρωτική τυποποιημένη μέση διαφορά, όπου άρμοζε. Η στατιστική ετερογένεια εκτιμήθηκε με το  $I^2$  statistic (16). Οι κλινικές δοκιμές διασταυρούμενης μετάβασης αναλύθηκαν μόνο αν παρείχαν τα κατάλληλα δεδομένα προκειμένου να προσεγγιστεί μια ζευγαρωτή ανάλυση. Η συνολική ανάλυση περιελάμβανε μόνο τις αναφερόμενες τιμές των μέτρων έκβασης στο ανώτατο χρονικό όριο παρακολούθησης μέσα σε κάθε μελέτη. Η επίδραση προκαθορισμένων παραγόντων στις συγκεντρωτικές θεραπευτικές επιδράσεις διερευνήθηκε με τυχαίων-επιδράσεων μετα-παλινδρόμηση όταν μια έκβαση ενδιαφέροντος περιγραφόταν σε τουλάχιστον τρεις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε κάθε υποομάδα. Οι προκαθορισμένοι παράγοντες ήταν ο τύπος του LTRA, η διάρκεια θεραπείας, η σοβαρότητα του άσθματος και η ταυτόχρονη παρουσία αλλεργικής ρινίτιδος και άσθματος επαγόμενου από ασπιρίνη. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με τη σύγχρονη ή όχι χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στις ομάδες παρέμβασης, σε αυτή της μονοθεραπείας με LTRA (δηλαδή, μη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών) και σε αυτή της πρόσθετης θεραπείας στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή με LTRAs (δηλαδή, ταυτόχρονη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών είτε από όλους τους ασθενείς είτε από ένα ποσοστό ασθενών στις ομάδες παρέμβασης). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν διερευνητικές αναλύσεις (post-hoc) αποκλείοντας μελέτες

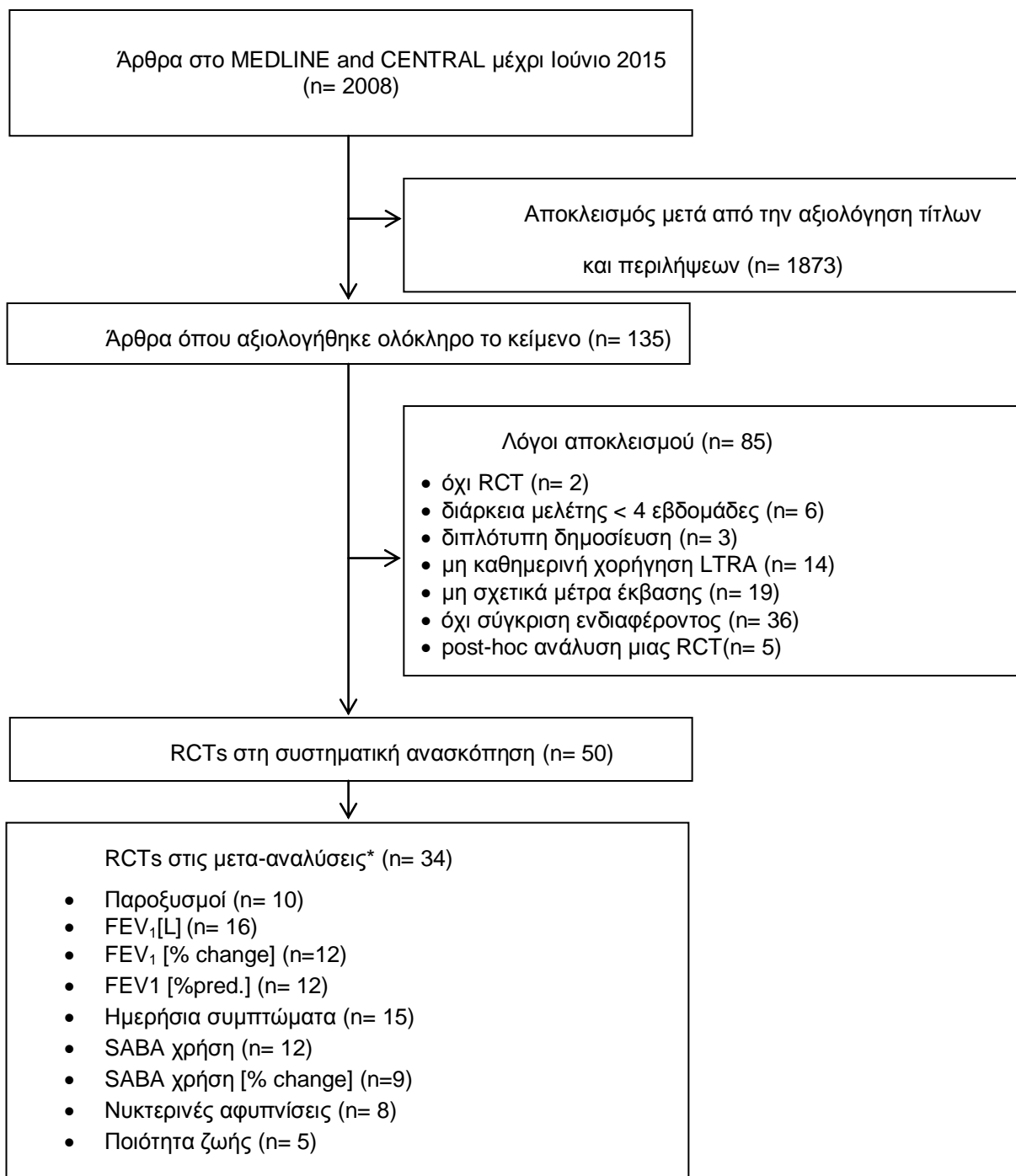
χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας. Όπου ήταν δυνατόν, πραγματοποιήθηκαν έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών ανταγωνιστών του υποδοχέα των λευκοτριενίων μέσω του «ενδιάμεσου» εικονικού φαρμάκου. Επειδή η διάρκεια θεραπείας διέφερε στις μελέτες, ομαδοποιήθηκαν τα χρονικά σημεία αξιολόγησης των μέτρων έκβασης στις μελέτες, στα ακόλουθα έξι χρονικά διαστήματα: 4 με 7, 8 με 11, 12 με 15, 16 με 23, 24 με 30 και > 30 εβδομάδες. Αυτή η ομαδοποίηση επιλέχθηκε τόσο ώστε να επιτευχθεί ιδανικότερη καταγραφή όλων των διαθέσιμων δεδομένων από τις μελέτες όσο και επειδή αντανακλά το ρυθμό της περιοδικής παρακολούθησης για τον έλεγχο του άσθματος που ακολουθείται στην κλινική πράξη (17). Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα OpenMeta[Analyst] (18).

## **2.3 Αποτελέσματα**

### **Βιβλιογραφική αναζήτηση**

Η εικόνα 1 συνοψίζει τη διαδικασία αναζήτησης σχετικής βιβλιογραφίας. Εξετάσαμε 2008 βιβλιογραφικές παραπομπές. Τα κείμενα 135 άρθρων διαβάστηκαν εξ ολοκλήρου και τελικά 50 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης (19-68).

**Εικόνα 1.** Βιβλιογραφική αναζήτηση



\* Κάποιες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές συνεισέφεραν δεδομένα σε περισσότερες από μια μετα-αναλύσεις.

## Χαρακτηριστικά κλινικών δοκιμών

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα κύρια χαρακτηριστικά των ενταγμένων στην παρούσα μελέτη κλινικών δοκιμών, οι οποίες δημοσιεύθηκαν μεταξύ των ετών 1994 και 2014. Πέντε κλινικές δοκιμές περιλάμβαναν τόσο παιδιά όσο και εφήβους, ενώ μία δοκιμή είχε παιδιά και ενήλικους. Η επίδειξη αναστρεψιμότητας της απόφραξης των αεραγωγών μετά τη χορήγηση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης οδήγησε στη διάγνωση του άσθματος στην πλειοψηφία των μελετών. Αυτό που διέφερε μεταξύ των μελετών ήταν οι ορισμοί που χρησιμοποιούνταν για την κατηγοριοποίηση της βαρύτητας του άσθματος. Τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ενεργή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η πρόσφατη χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα και η πρόσφατη επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή η νοσηλεία λόγω επιδεινούμενου άσθματος.

Συνολικά, 9872 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα των λευκοτριενίων ή εικονικό φάρμακο. Η μοντελουκάστη χορηγήθηκε σε 36 κλινικές δοκιμές, η ζαφιλουκάστη σε 9 και η πρανλουκάστη σε 5. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία σε 25 δοκιμές. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκαν ως συγχωρηγούμενη θεραπεία από όλους τους ενταγμένους ασθενείς σε 16 δοκιμές, ενώ μόνο από ένα ποσοστό ασθενών σε 8 δοκιμές. Σε τέσσερις δοκιμές, η δόση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σταδιακά μειώθηκε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σύμφωνα με συγκεκριμένα κριτήρια που περιγράφονταν στις μελέτες. Η χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης επιτρεπόταν κατ'επίκλησην σε όλες τις δοκιμές. Η μέση FEV<sub>1</sub> κατά την έναρξη στις μελέτες ήταν μεταξύ 59% και 102% των προβλεπόμενων τιμών. Δεκαέξι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ανέφεραν ότι ασθενείς τους είχαν ιστορικό ατοπίας, 11 ανέφεραν ασθενείς με συνυπάρχουσα αλλεργική ρινίτιδα και δύο με άσθμα επαγόμενο από την ασπιρίνη. Ασθενείς με βρογχοστένωση επαγόμενη από άσκηση περιελήφθηκαν σε πέντε δοκιμές. Συνολικά, εντάχθηκαν 41 δοκιμές παράλληλου σχεδιασμού (δηλαδή, με δύο ανεξάρτητες θεραπευτικές ομάδες) και εννιά δοκιμές διασταυρούμενης μετάβασης (δηλαδή, όλοι οι ασθενείς έλαβαν και τις δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις εναλλάξ). Εικοσιεννέα δοκιμές ήταν πολυκεντρικές. Η διάρκεια θεραπείας διακυμάνθηκε από 4 έως 30 εβδομάδες. Ο

πίνακας 4 απαριθμεί όλες τις ενταγμένες μελέτες και δίνει στοιχεία αναφορικά με το ποιες μελέτες συνεισέφεραν δεδομένα στη μετα-ανάλυση κάθε έκβασης.

**Πίνακας 3.** Χαρακτηριστικά κλινικών δοκιμών

Μελέτη, Έτος (Παραπομπή)	Περιοχή	Θεραπευτικές ομάδες	Συγχορηγούμενες θεραπείες	Διάρκεια θεραπείας, εβδομάδες	Ασθενείς, αριθμός	Ηλικία, έτη*	Άρρενες, %	FEV <sub>1</sub> προβλ. στην έναρξη (SD), %*	FEV <sub>1</sub> προβλ. Εύρος ένταξης, %
Altman et al, 1998	Η.Π.Α.	Montelukast	Theophylline, ICS†, SABA	6	57	Διάμεσος: 33 Διάμεσος: 36	79	62 (13)	40–80
		Placebo			58		78	59 (13)	
American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, 2007	Η.Π.Α.	Montelukast	ICS†, LABA, SABA	24	164	40	28	77 (17)	>50
		Placebo			164		40	26	
Awad et al, 2002	Ινδία	Zafirlukast	SABA	12	116	35	47	62 (11)	45–80
		Placebo			99		35	50	
Baena-Cagnani et al, 2003	Η.Π.Α.	Montelukast	SABA	4	311	34	39	86	>70
		Placebo			302		32	33	
Barnes and Pujet, 1997	Ευρώπη	Pranlukast	BEC (≤1000 µg/d)†, SABA	4	46	39	59	68 (12)	50–80
		Placebo			44		38	66	
Baumgartner et al, 2003	Βόρεια και Νότια Αμερική	Montelukast	SABA	6	313	36	34 συνολικά	69 (12)	50–85
		Placebo			103			36	
Busse et al, 2001	Η.Π.Α.	Zafirlukast	SABA	12	111	12–75 συνολικά	50 συνολικά	66–67 συνολικά	50–80
		Placebo			114				
Cakmak et al, 2004	Τουρκία	Zafirlukast–BUD (400 µg/d)	SABA	6	11	30	55	88 (14)	≥70
		Placebo–BUD (400 µg/d)			10		28	20	

Capriles Hulett et al, 2014	Βενεζουέλα	Montelukast	ND	24	46	18	37	ND	ND
		Placebo			42	17	36	ND	
Dahlén et al, 2002	Η.Π.Α., Ευρώπη	Montelukast	Theophylline, ICS†, SABA	4	40	Διάμεσος: 49	38	70	ND
		Placebo			40	Διάμεσος: 47	28	70	
Fish et al, 1997	Η.Π.Α.	Zafirlukast	SABA	13	514	18–55 (80%)	57	78 (16)	≥55
		Placebo			248		59	79 (17)	
Gao et al, 2013	Κίνα	Montelukast	FCS (500 µg/d), LABA (100 µg/d)	24	19	45.3	53	57 (4)	≤80
		Placebo			19	48.8	42	51 (4)	
Green et al, 2006	Ηνωμένο Βασίλειο	Montelukast– BUD (200 µg/d) Placebo–BUD (200 µg/d)	SABA	4	49	Διάμεσος: 42	51	75 (3)	ND
Helenius et al, 2004	Φινλανδία	Montelukast Placebo	SABA	4	16	18	100	101 (12)	ND
Huang et al, 2003	Ταϊβάν	Zafirlukast	BUD (800–1600 µg/d), SABA	4	20	59	53	68 (1)	60–80
		Placebo			18	57	50	69 (1)	
Israel et al, 2002	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo	SABA, antihistamines	6	339 111	34 33	48 47	67 (11) 67 (12)	50–80
Jayaram et al, 2005	Καναδάς	Montelukast Placebo	BUD (1857 µg/d), SABA	4	14	61	57	62 (15)	ND
Jayaram et al, 2005	Καναδάς, Βραζιλία	Montelukast	SABA	8	19	31	58	77 (16)	ND
		Placebo			13	39	71	80 (23)	
Kanazawa et al, 2004	Ιαπωνία	Pranlukast–BEC (800 µg/d) Placebo–BEC (800 µg/d)	SABA	4	10	28	60	87	ND
Kanniess et al, 2002	Γερμανία	Montelukast	BEC (tapered doses), SABA	12	26	38	50	95 (10)	>80
		Placebo			24	43	46	92.3 (9)	



Kraft et al, 2006	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo	SABA	4	19	38	32	83 (3)	ND
Laviolette et al, 1999	Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Αφρική, Αυστραλία, Ασία	Montelukast– BEC (400 µg/d)	SABA	16	193	Διάμεσος: 40	56	72 (12)	50–85
		Placebo–BEC (400 µg/d)			200	Διάμεσος: 39	52	71 (12)	
		Montelukast Placebo			201 48	38 41	49 40	72 (12) 71 (11)	
Leff et al, 1998	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo	SABA, antihistamines	12	54 56	25 25	52 52	83 (11) 84 (11)	ND
Löfdahl et al, 1999	Η.Π.Α., Καναδάς, Ευρώπη	Montelukast	ICS (various doses), SABA	12	113	40	42	85 (11)	>70
		Placebo			113	41	54	82 (13)	
Malmstrom et al, 1999	Ευρώπη, Αφρική, Αυστραλία, Κεντρική και Νότια Αμερική	Montelukast	Theophylline, SABA	12	387	Διάμεσος: 35	40	65 (10)	50–85
		Placebo			257	Διάμεσος: 36	43	66 (11)	
Minoguchi et al, 2002	Ιαπωνία	Montelukast Placebo	Theophylline, SABA	4	26	37	50	83 (16)	ND
Nakamura et al, 1998	Ιαπωνία	Pranlukast	SABA	4	10	Διάμεσος: 35	80	Διάμεσος: 71	≥50
		Placebo			7	Διάμεσος: 32	43	Διάμεσος: 80	
Nathan et al, 1998	Η.Π.Α.	Zafirlukast Placebo	SABA, nasal corticosteroids	13	231 223	33 32	45 41	66.6 συνολικά	45–80

Nathan et al, 1999	Η.Π.Α.	Zafirlukast Placebo	SABA	13	96 95	32 30	55 53	77 (15) 78 (17)	>55
Nathan et al, 2005	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo	FCS (100 µg/d), LABA (50 µg/d), SABA	4	282 290	34 36	33 28	81 (10) 81 (10)	ND
Pizzichini et al, 1999	Η.Π.Α., Καναδάς	Montelukast Placebo	SABA	4	19 21	31 28	63 57	69 (11) 69 (15)	ND
Price et al, 2013	Η.Π.Α., Ευρώπη, Ασία, Αφρική	Montelukast Placebo	SABA	24	347 336	38 38	53 51	74 (10) 74 (9)	60–85
Reid et al, 2008	Αυστραλία	Zafirlukast Placebo Zafirlukast–BUD (1600 µg/d) Placebo–BUD (1600 µg/d)	SABA	12	14 7 16 8	Διάμεσος: 42 Διάμεσος: 29 Διάμεσος: 37 Διάμεσος: 45	57 43 56 25	85 80 77 76	≥60
Reiss et al, 1998	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo	ICS†, SABA	12	408 273	Διάμεσος: 31 Διάμεσος: 31	43 47	67 (11) 69 (11)	50–85
Schäper et al, 2011	Γερμανία	Montelukast Placebo	ICS†, SABA	6	24	Διάμεσος: 56	71	88	ND
Spahn et al, 2006	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo	SABA	8	11 10	13 14	64 36	88 (10) 83 (10)	60–90
Spector et al, 1994	Η.Π.Α.	Zafirlukast Placebo	SABA	6	70 70	37 36	74 71	66 69	40–75
Spector and Tan, 2004	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo	SABA, nasal corticosteroids	4	8 6	42 36	50 67	>50	50–85
Stelmach et al, 2007	Πολωνία	Montelukast–	SABA	4	29	11	69	95 (11)	ND

		BUD (200 µg/d) Placebo–BUD (200 µg/d) Montelukast Placebo			29 29 29	12 10 11	69 62 70	94 (10) 96 (11) 95 (10)	
Stelmach et al, 2002	Πολωνία	Montelukast Placebo	SABA	4	18 36	12 12	60 44	77 (4) 75 (5)	ND
Stelmach et al, 2002	Πολωνία	Montelukast Placebo	SABA	6	16 19	14 13	67 59	85.(9) 81 (7)	ND
Storms et al, 2004	Η.Π.Α.	Montelukast– FCS (200 µg/d) Placebo–FCS (200 µg/d)	SABA	4	39 44	33 31	28 45	88 (10) 88 (11)	≥70
Strunk et al, 2008	Η.Π.Α.	Montelukast	BUD (800–1600 µg/d), LABA, SABA	30	19 19	11 συνολικά	58 συνολικά	102 (14)	ND
Tohda et al, 2002	Ιαπωνία	Montelukast Placebo	BEC (various doses), SABA	24	93 98	16–70	58 58	87 (18) 86 (25)	ND
Ulrik and Diamant, 2009	Δανία	Montelukast Placebo	SABA	12	16 15	34 33	44 40	79 (14) 83 (10)	>70
Vaquerizo et al, 2003	Ισπανία	Montelukast– BUD (400–1600 µg/d) Placebo–BUD (400–1600 µg/d)	SABA	16	326 313	42 44	62 61	81 (19) 81 (21)	≥55
Wise et al, 2009	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo Montelukast Placebo	ICS†, SABA	4	120 121 119 120	37 39 37 39	19 27 29 32	87 (12) 87 (15) 86 (13) 87 (13)	>75
Yoo et al, 2001	Νότια Κορέα	Pranlukast Placebo	ICS†, SABA	4	98 99	45 45	61 54	73 73	60–80
Yoshida et al, 2000	Ιαπωνία	Pranlukast Placebo	Theophylline, SABA	4	32	41	44	77 (7)	ND

Zeidler et al, 2006	Η.Π.Α.	Montelukast Placebo	SABA	4	20	36	56	86 (12)	≥60
---------------------	--------	------------------------	------	---	----	----	----	---------	-----

BEC = μπεκλομεθαζόνη· BUD = βουδεσονίδη· FCS = φλουτικαζόνη· ICS = εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή· LABA = β<sub>2</sub>-αγωνιστής μακράς δράσης· ND = ελλιπή δεδομένα· SABA = β<sub>2</sub>-αγωνιστής βραχείας δράσης

\* Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές, εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά.

† Χρησιμοποιήθηκε μόνο από ένα ποσοστό ασθενών (20%–90%).

#### Πίνακας 4. Λίστα κλινικών δοκιμών και συνεισφορά τους στη μετα-ανάλυση κάθε έκβασης

Μελέτη, Έτος	Παροξύνσεις άσθματος	FEV <sub>1</sub>	Ημερήσια συμπτώματα	Χρήση β <sub>2</sub> -αγωνιστών βραχείας δράσης	Νυκτερινές αφυπνίσεις	Ειδική για το άσθμα ποιότητα ζωής
Altman 1998		X (% change from baseline)	X	X (change from baseline)		
American Lung Association 2007	X	X (change from baseline in liters)				X
Awad 2002		X (change from baseline in liters) X (change from baseline in FEV <sub>1</sub> predicted)	X			
Baena-Cagnani 2003				X (% change from baseline)		
Barnes 1997		X (change from baseline in liters)	X	X (change from baseline)		
Baumgartner 2003	X	X (% change from baseline)		X (% change from baseline)		
Busse 2001	X	X (% change from baseline)	X	X (change from baseline)	X	
Cakmak 2004						
Capriles Hulett 2014						
Dahlén 2002		X (% change from baseline)	X	X (change from baseline)		X

Fish 1997		X (change from baseline in liters) X (change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted)		X (change from baseline)	X	
Green 2006						
Helenius 2004						
Huang 2003						
Israel 2002	X	X (change from baseline in liters) X (change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted)		X (% change from baseline)		
Jayaram 2005		X (change from baseline)				
Jayaram 2005		X (change from baseline)	X	X (change from baseline)		
Kanazawa 2004						
Kanniess 2002		X (change from baseline)	X	X (change from baseline)		
Kraft 2006		X				
Laviolette 1999	X	X (% change from baseline)	X	X (% change from baseline)	X	
Leff 1998		X (change from baseline)				
Löfdahl 1999		X (% change from baseline)				
Malmstrom 1999	X	X (% change from baseline)	X	X (% change from baseline)	X	X
Minoguchi 2002						
Nakamura 1998						
Nathan 1998	X	X (change from baseline) X (change from		X (change from baseline)	X	

		baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted)				
Nathan 1999						
Nathan 2005						
Pizzichini 1999		X (% change from baseline)	X	X (% change from baseline)		
Reid (A) 2008 Reid (B)		X (change from baseline)		X (change from baseline)		
Reiss 1998	X	X (% change from baseline)	X	X (% change from baseline)	X	
Schäper 2011						
Spahn 2006	X	X (change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted)	X	X (change from baseline)		
Spector 1994		X (% change from baseline)		X (change from baseline)	X	
Spector 2004						
Stelmach (A) 2007 Stelmach (B)		X (change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted)				
Stelmach 2002		X (change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted)				
Stelmach 2002		X (change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted)				
Storms 2004		X (change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted)				
Strunk 2008						
Tohda 2002						
Ulrik 2009						
Vaquerizo 2003		X (% change from	X	X (% change from		X

		baseline)		baseline)		
Wise (A) 2009 Wise (B)	<b>X</b>	<b>X</b> (change from baseline)				<b>X</b>
Yoo 2001		<b>X</b> (change from baseline)	<b>X</b>			
Yoshida 2002						
Zeidler 2006		<b>X</b> ( change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted		<b>X</b> (change from baseline)	<b>X</b>	

## **Αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος**

Από τις 50 κλινικές δοκιμές, οι 22 θεωρήθηκαν ως καλής ποιότητας, 13 μέτριας ποιότητας και 15 ως χαμηλής ποιότητας (Πίνακας 5). Η δημιουργία ακολουθίας τυχαιοποίησης και ο τρόπος απόκρυψης της σειράς τυχαιοποίησης δεν περιγράφονταν ξεκάθαρα στις περισσότερες μελέτες. Όλες οι δοκιμές, εκτός από μία, ανέφεραν διπλή τυφλοποίηση· η άλλη ήταν μονή τυφλή. Έξι δοκιμές είχαν διαφοροποιημένο ποσοστό απώλειας παρακολούθησης ασθενών. Αναλύσεις πρόθεσης για θεραπεία δε χρησιμοποιήθηκαν ευρέως. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ήταν γενικώς ισορροπημένες ως προς τα χαρακτηριστικά τους κατά την έναρξη και τις συγχορηγούμενες θεραπείες. Από τις εννιά δοκιμές διασταυρούμενης μετάβασης, οι έξι είχαν τουλάχιστον μία εβδομάδα περίοδο έκπλυσης η οποία θεωρήθηκε επαρκής στην παρούσα μελέτη, μία δεν είχε καθόλου περίοδο έκπλυσης και σε δύο μελέτες δεν ήταν ξεκάθαρο αν υπήρχε περίοδος έκπλυσης.



**Πίνακας 5.** Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος

Μελέτη, Έτος	Δημιουργία ακολουθίας	Απόκρυψη κατανομής	Τυφλοποίηση ασθενών	Τυφλοποίηση ιατρών	Τυφλοποίηση αξιολογητών	Απώλεια ασθενών	Επιλεκτική αναφορά μέτρων έκβασης	Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	Ισοροπία χαρακτηριστικών κατά την έναρξη	Ομοιότητα συγχρονισμένων θεραπειών	Συμμόρφωση	Παρουσία άλλων συστ. σφαλμάτων	Συνολική αξιολόγηση ποιότητας
Altman 1998	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Ναι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
American Lung Association 2007	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Καλή
Awad 2002	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Ασαφής	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Baegna-Cagnani 2003	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Υψηλός	Ασαφής	Ναι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Χαμηλή
Barnes 1997	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ναι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Baumgartner 2003	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Καλή
Busse 2001	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ναι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Cakmak 2004	Υψηλός	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Υψηλός	Αβέβαιο	Όχι	Αβέβαιο	Αβέβαιο	Όχι	Χαμηλή
Capriles Hulett 2014	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Αβέβαιο	Αβέβαιο	Αβέβαιο	Ναι	Όχι	Χαμηλή
Dahlén 2002	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ναι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Fish 1997	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Υψηλός	Ασαφής	Ναι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Χαμηλή
GAO 2014	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Green 2006	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ασαφής	Ναι	NA	Ναι	Ναι	Όχι	Μέτρια
Helenius 2003	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ασαφής	Ναι	NA	Αβέβαιο	Ναι	Όχι	Μέτρια

**Πίνακας 5.** Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος

Μελέτη, Έτος	Δημιουργία ακολουθίας	Απόκριψη κατανομής	Τυφλοποίηση ασθενών	Τυφλοποίηση ιατρών	Τυφλοποίηση αξιολογητών	Απώλεια ασθενών	Επιλεκτική αναφορά μέτρων έκβασης	Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	Ισοροπία χαρακτηριστικών κατά την έναρξη	Ομοιότητα συγχρησιμοποιούμενων θεραπειών	Συμμόρφωση	Παρουσία άλλων συστ. σφαλμάτων	Συνολική αξιολόγηση ποιότητας
Huang 2003	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Israel 2002	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Jayaram 2005	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	NA	Ναι	Ναι	Όχι περίοδος έκπλυσης	Χαμηλή
Jayaram 2005	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Αβέβαιο	Ναι	Ναι	Όχι	Καλή
Kanazawa 2004	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Αβέβαιο	NA	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Kanniess 2002	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ασαφής	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Μέτρια
Kraft 2006	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Αβέβαιο	NA	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Laviolette 1999	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Καλή
Leff 1998	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Löfdahl 1999	Χαμηλός	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Υψηλός	Χαμηλός	Αβέβαιο	Ναι	Όχι	Αβέβαιο	Όχι	Χαμηλή
Malmstrom 1999	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Υψηλός	Χαμηλός	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Χαμηλή
ΜίΌχιguchi 2002	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	NA	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Nakamura 1998	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Όχι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Χαμηλή
Nathan 1998	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Nathan 1999	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Υψηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Χαμηλή

**Πίνακας 5.** Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος

Μελέτη, Έτος	Δημιουργία ακολουθίας	Απόκρυψη κατανομής	Τυφλοποίηση ασθενών	Τυφλοποίηση ιατρών	Τυφλοποίηση αξιολογητών	Απώλεια ασθενών	Επιλεκτική αναφορά μέτρων έκβασης	Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	Ισοροπία χαρακτηριστικών κατά την έναρξη	Ομοιότητα συγχρησιμοποιούμενων θεραπειών	Συμμόρφωση	Παρουσία άλλων συστ. σφαλμάτων	Συνολική αξιολόγηση ποιότητας
Nathan 2005	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Χαμηλή
Pizzichini 1999	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ναι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Price 2013	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Reid 2008	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Αβέβαιο	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι	Χαμηλή
Reiss 1998	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Υψηλός	Χαμηλός	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Χαμηλή
Schäper 2011	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Υψηλός	Υψηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ναι	NA	Αβέβαιο	Αβέβαιο	Μη αναφορά περιόδου έκπλυσης, διαφοροποιημένος χρόνος θεραπείας στις ομάδες	Χαμηλή
Sprahn 2006	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ναι	Αβέβαιο	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Spector 1994	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Spector 2004	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Αβέβαιο	Όχι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Stelmach 2007	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Stelmach 2002	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή

**Πίνακας 5.** Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος

Μελέτη, Έτος	Δημιουργία ακολουθίας	Απόκριψη κατανομής	Τυφλοποίηση ασθενών	Τυφλοποίηση ιατρών	Τυφλοποίηση αξιολογητών	Απώλεια ασθενών	Επιλεκτική αναφορά μέτρων έκβασης	Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	Ισοροπία χαρακτηριστικών κατά την έναρξη	Ομοιότητα συγχρησιμοποιούμενων θεραπειών	Συμμόρφωση	Παρουσία άλλων συστ. σφαλμάτων	Συνολική αξιολόγηση ποιότητας
Stelmach 2002	Χαμηλός	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Storms 2004	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Strunk 2008	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Υψηλός	Ασαφής	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Ναι	Πρόωρος τερματι-σμός	Χαμηλή
Tohda 2002	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Όχι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Ulrik 2009	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Καλή
Vaquerizo 2003	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Wise 2009	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Καλή
Yoo 2001	Χαμηλός	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ασαφής	Όχι	Ναι	Ναι	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Yoshida 2002	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ασαφής	Αβέβαιο	NA	Αβέβαιο	Αβέβαιο	Όχι	Μέτρια
Zeidler 2006	Ασαφής	Ασαφής	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ασαφής	Ασαφής	Όχι	NA	Ναι	Αβέβαιο	Μη αναφορά περιόδου έκπλυσης	Χαμηλή

NA: Μη εφαρμόσιμο

## Μελέτες που δεν περιελήφθηκαν στη μετα-ανάλυση

Τα αποτελέσματα των δοκιμών, οι οποίες συμπεριελήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, αλλά όχι και στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Σε γενικές γραμμές, οι κύριοι λόγοι αποκλεισμού των μελετών ήταν η ανεπαρκής αναφορά στοιχείων για ανάλυση (π.χ., αναφορά μόνο «μη-στατιστικής σημαντικότητας» των διαφορών στις θεραπευτικές επιδράσεις και έλλειψη αναφοράς πραγματικών αριθμών για τη διαπίστωση αυτής της μη στατιστικής σημαντικότητας) ή η απουσία δεδομένων για ανάλυση (π.χ., έλλειψη των σχετικών με τη θεραπευτική επίδραση σε κάθε ομάδα δεδομένων). Επιπροσθέτως, έξι δοκιμές διασταυρούμενης μετάβασης δε συμπεριλήφθηκαν στις μετα-αναλύσεις. Αυτές οι δοκιμές είτε δεν παρείχαν κατάλληλα δεδομένα προκειμένου να προσεγγισθεί μια ζευγαρωτή ανάλυση ή παρείχαν δεδομένα για κάθε περίοδο θεραπείας (πριν και μετά τη διασταυρούμενη μετάβαση) ξεχωριστά. Ωστόσο, οι περισσότερες αποκλεισμένες από τις παραπάνω μελέτες ανέφεραν μη στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα για τις δευτερεύουσες εκβάσεις ενδιαφέροντος.

**Πίνακας 6.** Αποτελέσματα μελετών που δεν περιελήφθηκαν στις μετα-αναλύσεις

Μέτρο έκβασης	Μελέτη, Έτος	LTRA (95% CI)	Placebo (95% CI)	Αναφερόμενο P Value (Διαφορά)	Λόγος αποκλεισμού
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b> μεταβολή από την έναρξη					
	Baena-Cagnani et al, 2003	0.18	0.05	P <0.01	Τα δεδομένα παρέχονταν μόνο για τους ασθενείς με τιμή FEV <sub>1</sub> % προβλεπόμενη μικρότερη του 80%
	Cakmak et al, 2004	ND	ND	NS	Δε δίδονταν στατιστικά δεδομένα θεραπευτικής επίδρασης
	Green et al, 2006	-0.05 (-0.13 to 0.03)	-0.07 (-0.20 to 0.05)	NS	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
	Helenius et al, 2004	-0.01	0.02	NS	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
	Nathan et al, 1999	0.23	0.04	P <0.05	Ασθενείς με PEF ≥10%
		0.15	0.07	NS	Ασθενείς με PEF ≥10%
	Schäper et al, 2011	0.2	-0.5	NS overall	1 <sup>η</sup> περίοδος διασταυρούμενης μετάβασης
		0.2	-0.2		2 <sup>η</sup> περίοδος

					διασταυρούμενης μετάβασης
	Spector and Tan, 2004	ND	ND	NS	Δε δίδονταν στατιστικά δεδομένα θεραπευτικής επίδρασης
	Tohda et al, 2002	ND	ND	NS	Δε δίδονταν στατιστικά δεδομένα θεραπευτικής επίδρασης
	Ulrik and Diamant, 2009	ND	ND	NS	Δε δίδονταν στατιστικά δεδομένα θεραπευτικής επίδρασης
	Yoshida et al, 2002	9.8	-0.2	$P < 0.05$	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
<b>FEV<sub>1</sub> % προβλεπόμενη μεταβολή από την έναρξη</b>					
	Helenius et al, 2004	-1.5	-1.3	NS	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
	Nakamura et al, 1998	Median: -3.5	Median: 1.1	NS	Δεδομένα δίδονταν ως διάμεσοι
	Schäper et al, 2011	3.6	-0.3	NS overall	1 <sup>η</sup> περίοδος διασταυρούμενης μετάβασης
		5	-1.7		2 <sup>η</sup> περίοδος διασταυρούμενης μετάβασης
<b>Ημερήσια συμπτώματα μεταβολή από την έναρξη</b>					
Κλίμακα: 0-3 (περισσότερα συμπτώματα)	Fish et al, 1997*	-	-	$P < 0.01$ (-1.4)	Δίδονταν ως συνολικά εβδομαδιαία αθροίσματα
Κλίμακα: 0-3 (περισσότερα συμπτώματα)	Green et al, 2006	-0.09 (-0.27 to 0.10)	-0.07 (-0.20 to 0.06)	NS	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
Κλίμακα: 5-35 (λιγότερα συμπτώματα)	Jayaram et al, 2005	-0.3	0.6	$P = 0.6$	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
Κλίμακα: 0-6 (περισσότερα συμπτώματα)	Löfdahl et al, 1999	0.07	0.12	NS	Ανεπαρκής αναφορά
Κλίμακα: 0.5-10 (περισσότερα συμπτώματα)	Minoguchi et al, 2002	-1.6	0	-	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
Κλίμακα: 0-3 (περισσότερα συμπτώματα)	Nathan et al, 1998 *	-	-	$P < 0.01$ (-0.14)	«Σταθμισμένη» θεραπευτική επίδραση
Κλίμακα: 0-3 (περισσότερα συμπτώματα)	Spector et al, 1994	-27%	-13%	$P \leq 0.01$	Δίδονταν ως ποσοστά

Κλίμακα: 0-4 (περισσότερα συμπτώματα)	Zeidler et al, 2006	-0.2	0.2	NS	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
<b>Χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης (εισπνοές/ημέρα)</b> μεταβολή από την έναρξη					
	Awad et al, 2002	-14.3	-0.6	NS	Αριθμός λήψης δισκίων
	Cakmak et al, 2004	ND	ND	NS	Δε δίδονταν στατιστικά δεδομένα θεραπευτικής επίδρασης
	Green et al, 2006	-0.6 (-1.14 to 0.06)	0.9 (-0.07 to 2.5)	NS	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
	Jayaram et al, 2005	-16	-9.4	NS	μg/d
	Nakamura et al, 1998	Median: 1.4	Median: 0.3	$P < 0.01$ (median: -1.4)	Δεδομένα δίδονταν ως διάμεσοι
	Nathan et al, 1999	-1.79	0.1	$P < 0.05$	Ασθενείς με PEF $\geq 10\%$
		-0.75	-0.31	NS	Ασθενείς με PEF $< 10\%$
	Schäper et al, 2011 *	ND	ND	$P < 0.05$	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
	Yoo et al, 2001 (66)	-5.36	0.28	-	εισπνοές/2 εβδομάδες
<b>Νυκτερινές αφυπνίσεις (ανά εβδομάδα)</b> μεταβολή από την έναρξη					
	Altman et al, 1998	-1.4 (-2.1 to -0.8)	0.8 (-1.4 to -0.1)	-	Έλλειψη αριθμού ατόμων που αναλύθηκε
	Dahlén et al, 2002	-0.18	-0.04	-	Έλλειψη αριθμού ατόμων που αναλύθηκε
	Nathan et al, 1999	-1	-0.23	$P < 0.05$	Ασθενείς με PEF $\geq 10\%$
		-0.7	-0.37	NS	Ασθενείς με PEF $< 10\%$
	Nathan et al, 2005	ND	ND	NS	Δε δίδονταν στατιστικά δεδομένα θεραπευτικής επίδρασης
	Reid et al, 2008	0.2	0.7	-	Μεταβολή στο συνολικό αριθμό αφυπνίσεων
		-1.6	-1.1	-	Μεταβολή στο συνολικό αριθμό αφυπνίσεων
	Wise et al, 2009	-	-	NS	Ασθενείς με τουλάχιστον μία αφύπνιση
		-	-	NS	Ασθενείς με τουλάχιστον μία αφύπνιση
<b>ASQL</b> μεταβολή από την έναρξη					
Κλίμακα: 0-6 (καλύτερα)	Altman et al, 1998	-	-	-	Συνολική επίδραση για όλες τις δόσεις (κλίμακα 0-6)
Κλίμακα: 1-7 (καλύτερα)	Busse et al, 2001	ND	ND	-	Μη κλινικά ουσιαστική διαφορά για κάθε τομέα ποιότητας ζωής
Κλίμακα: 1-7 (καλύτερα)	Green et al, 2006	0.2 (0 to 0.2)	0 (-0.2 to 0.3)	NS	Ανεπαρκής αναφορά (δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
Κλίμακα: ND	Spector et al, 2004	ND	ND	-	Σημαντική βελτίωση
Κλίμακα: 1-7	Zeidler et al, 2006	0.5	0.1	$P = 0.04$	Ανεπαρκής αναφορά

(καλύτερα)					(δοκιμή διασταυρούμενης μετάβασης)
------------	--	--	--	--	------------------------------------

ASQL = ειδική για το άσθμα ποιότητα ζωής· ND = ελλιπή δεδομένα· NS = μη στατιστικά σημαντικό· PEF = μέγιστη εκπνευστική ροή.

\* Δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση γιατί οι τελικές τιμές και οι μεταβολές από την έναρξη δεν πρέπει να συνδυάζονται ως τυποποιημένες μέσες διαφορές.

## Παρόξυνση άσθματος

Στην ανάλυσή περιελήφθησαν μόνο όσες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είχαν ξεκάθαρα και προκαθορισμένα κριτήρια για τον ορισμό της ασθματικής παρόξυνσης. Τέσσερις δοκιμές οι οποίες ανέφεραν μόνο τον αριθμό ασθενών που αποσύρθηκαν λόγω παρόξυνσης και οι οποίοι χρειάστηκαν κορτικοστεροειδή από το στόμα ή επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων περιστατικών, δεν αναλύθηκαν ποσοτικά.

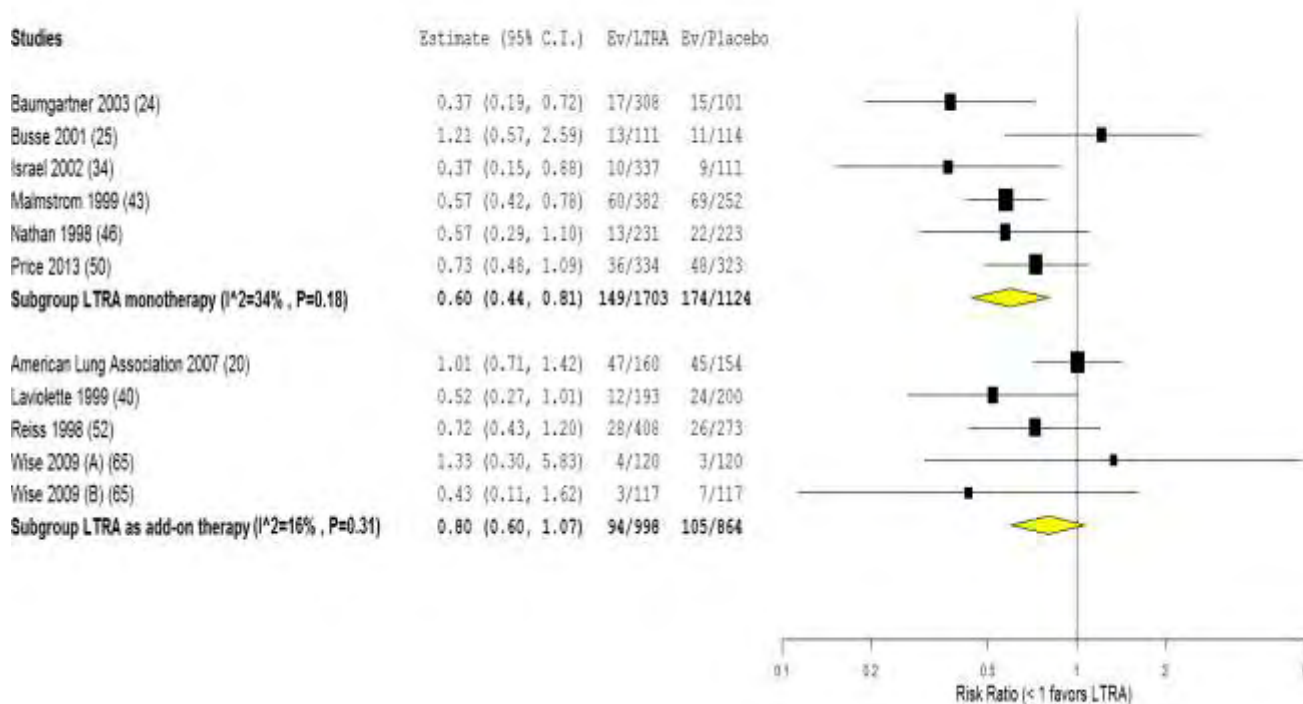
Σε έξι δοκιμές μονοθεραπείας με LTRA, ο ορισμός της παρόξυνσης ήταν συναφής με τον προκαθορισμένο ορισμό της συστηματικής ανασκόπησης. Αυτή η ανάλυση περιλάμβανε 1703 ασθενείς που έλαβαν έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα των λευκοτριενίων και 1124 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με μονοθεραπεία με LTRAs είχαν 40% μικρότερη πιθανότητα παρόξυνσης συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο (συγκεντρωτικός λόγος πιθανοτήτων [RR] = 0.60, 95% CI 0.44, 0.81) (Εικόνα 2). Η στατιστική ετερογένεια που αποδίδεται σε πραγματική ετερογένεια ήταν μέτρια ( $I^2 = 34\%$ ). Η επίδραση της διάρκειας θεραπείας στο συγκεντρωτικό εκτιμώμενο αποτέλεσμα (δηλαδή, στο λόγο πιθανοτήτων), δε μπορούσε να εκτιμηθεί λόγω του περιορισμένου αριθμού κλινικών δοκιμών χωρίς συγχρόνηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (μελέτες μονοθεραπείας με LTRA). Στην έμμεση σύγκριση μοντελουκάστης και ζαφιλουκάστης δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους (συγκεντρωτικό RR = 0.68, 95% CI 0.31, 1.51). Δεν εξετάστηκε η επίδραση της παρουσίας αλλεργικής ρινίτιδας ή άσθματος επαγόμενου από την ασπιρίνη στη συγκεντρωτική εκτίμηση λόγω ανεπαρκούς αναφοράς των σχετικών στοιχείων στις περιληφθείσες δοκιμές.

Σε τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με LTRAs ως πρόσθετη θεραπεία στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, ο ορισμός της παρόξυνσης ήταν σύμφωνος με τον προκαθορισμένο (μία δοκιμή περιλάμβανε δύο ξεχωριστές συγκρίσεις LTRA εναντίον



εικονικού φαρμάκου σε διαφορετικούς ασθενείς). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε μία μόνο δοκιμή· σε τρεις δοκιμές, μόνο κάποιοι ασθενείς (25-75%) έλαβαν κορτικοστεροειδή. Η πιθανότητα παρόξυνσης δε διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων (συγκεντρικό RR = 0.80, 95% CI 0.60, 1.07). Η ετερογένεια ήταν μικρή ( $I^2 = 16\%$ ). Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων των δευτερευόντων μέτρων έκβασης.

**Εικόνα 2.** «Forest plot» μελετών για παρόξυνση άσθματος



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει το συγκεντρικό λόγο πιθανοτήτων (RR) για κάθε υποομάδα μελετών και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι λόγοι πιθανοτήτων (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι λόγοι πιθανοτήτων χαμηλότεροι της μονάδας (RR<1) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Πίνακας 7.** Συγκεντρωτικές επιδράσεις LTRAs έναντι Placebo

Χρήση συγχορηγούμενων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ανά μέτρο έκβασης	RCTS, <i>n</i>	Συγκεντρωτική επίδραση (95% CI)*	Ετερογένεια με $I^2$ , %	Χαμηλής ποιότητας RCTs, <i>n</i>
Μεταβολή από την έναρξη στην FEV <sub>1</sub>				
Μετρημένη σε λίτρα				
Όχι	8	0.11 (0.06, 0.16)	15	2
Ίση	9†	0.12 (0.08, 0.15)	48	2
Μετρημένη σε ποσοστά				
Όχι	6	4.91 (2.13, 7.69)	54	1
Ίση	5	7.03 (2.54, 11.53)	80	1
Άνιση	1	-2.70 (-7.85, 2.45)	NA	1
Μετρημένη σε ποσοστά των προβλεπόμενων τιμών				
Όχι	9	6.17 (3.25, 9.10)	68	2
Ίση	4	1.35 (-1.46, 4.17)	0	1
Μεταβολή από την έναρξη των ημερήσιων συμπτωμάτων				
Όχι	7	SMD: -0.21 (-0.54, 0.12)	81	1
Ίση	8	SMD: -0.19 (-0.32, -0.06)	29	1
Μεταβολή από την έναρξη στη χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης μετρημένη σε εισπνοές/ημέρα				
Όχι	8	-0.67 (-0.8, -0.49)	0	3
Ίση	5	-0.61 (-1.05, -0.17)	36	1
Μεταβολή από την έναρξη στη χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης μετρημένη σε ποσοστά				
Όχι	6	-21.10 (-36.12, -6.09)	84	2
Ίση	3	-12.15 (-18.41, -5.90)	0	1
Μεταβολή από την έναρξη στις νυκτερινές αφυπνίσεις ανά εβδομάδα				
Όχι	6	-0.66 (-1.25, -0.07)	83	3
Ίση	2	-0.78 (-1.07, -0.49)	0	0
Μεταβολή από την έναρξη στην ειδική για το άσθμα ποιότητα ζωής				
Όχι	1	0.27 (0.11, 0.42)	NA	1

Ίση	4†	SMD: 0.08 (-0.03, 0.18)	0	0
-----	----	-------------------------	---	---

NA = μη εφαρμόσιμο; RCT = τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή; SMD = τυποποιημένη μέση διαφορά.

\* Οι τιμές είναι μέσες διαφορές, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

† 1 RCT περιελάμβανε δύο ξεχωριστές συγκρίσεις LTRAs με εικονικό φάρμακο σε διαφορετικούς ασθενείς.

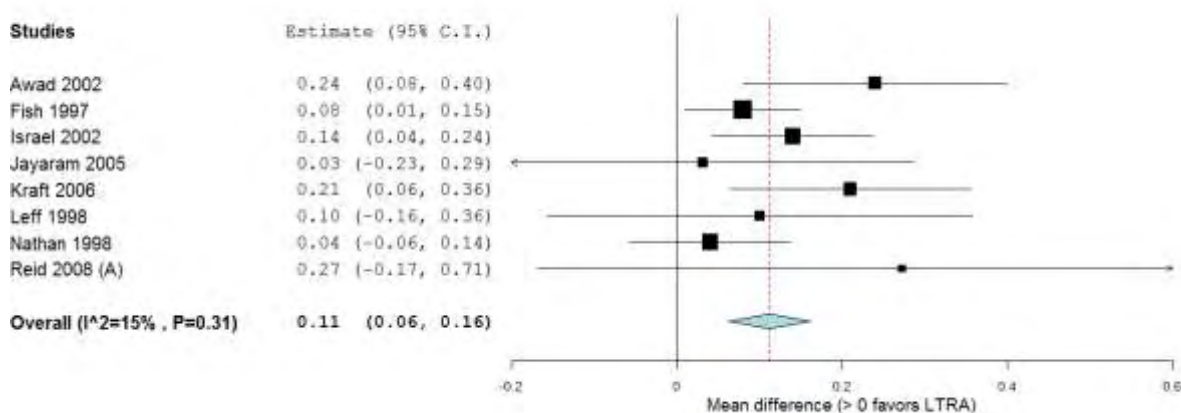
## **Βιαίως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV<sub>1</sub>)**

Σαράντα-πέντε δοκιμές ανέφεραν την επίδραση των LTRAs σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην FEV<sub>1</sub>. Τριάντα-επτά δοκιμές ανέφεραν την FEV<sub>1</sub> σε λίτρα και δεκάξι ως ποσοστό των προβλεπόμενων τιμών (FEV<sub>1</sub>% προβλ.). Η μέση διαφορά στη μεταβολή της FEV<sub>1</sub> από την έναρξη υπολογίσθηκε σε οκτώ δοκιμές μονοθεραπείας με LTRAs και εννέα δοκιμές πρόσθετης θεραπείας με LTRAs, όπου οι δόσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στις θεραπευτικές ομάδες ήταν ίσες. Η μέση διαφορά στην ποσοστιαία μεταβολή της FEV<sub>1</sub> από την έναρξη υπολογίσθηκε σε έξι δοκιμές μονοθεραπείας και πέντε δοκιμές πρόσθετης θεραπείας, όπου οι δόσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στις θεραπευτικές ομάδες ήταν ίσες. Η μέση διαφορά στη μεταβολή της FEV<sub>1</sub> % προβλεπόμενης από την έναρξη υπολογίσθηκε σε εννέα δοκιμές μονοθεραπείας και τέσσερις δοκιμές πρόσθετης θεραπείας, όπου οι δόσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στις θεραπευτικές ομάδες ήταν ίσες.

Στις δοκιμές μονοθεραπείας, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων βελτίωσαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την FEV<sub>1</sub>, εκφρασμένη είτε σε λίτρα είτε σε ποσοστό προβλεπόμενων τιμών (Εικόνες 3-5). Η μετα-παλινδρόμηση δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας θεραπείας και της συγκεντρωτικής επίδρασης για την FEV<sub>1</sub> σε λίτρα (P = 0.11) (Εικόνα 6). Οι επιδράσεις της μοντελουκάστης και της ζαφιρλουκάστης δε διέφεραν στατιστικώς σημαντικά (P = 0.32) (Εικόνα 7). Η έμμεση σύγκριση τους ήταν μη στατιστικά σημαντική (μέση διαφορά = 0.04, 95% CI -0.07, 0.16). Στις δοκιμές των LTRAs ως πρόσθετη θεραπεία στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων σημαντικώς βελτίωσαν την FEV<sub>1</sub> σε λίτρα, αλλά όχι και την FEV<sub>1</sub> % προβλ. συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Εικόνες 8-9-10). Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ

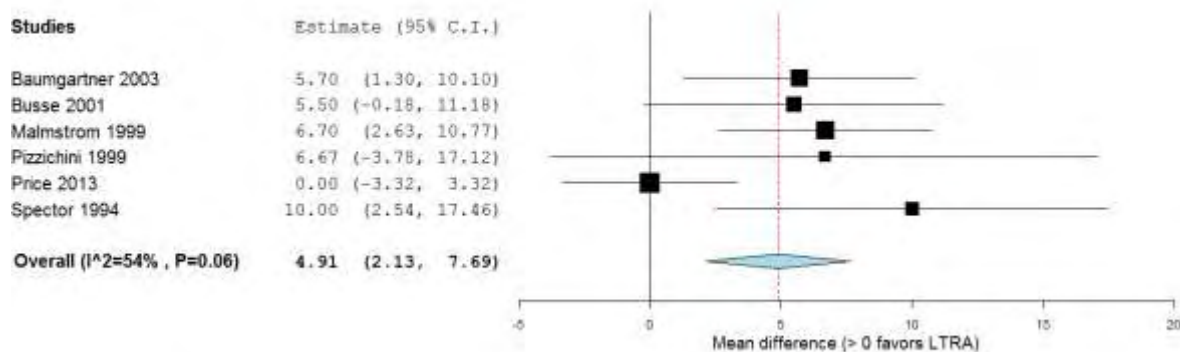
της διάρκειας θεραπείας και της συγκεντρωτικής επίδρασης για την FEV<sub>1</sub> σε λίτρα (P = 0.71). (Εικόνα 11). Ο περιορισμένος αριθμός μελετών απέτρεψε τη χρήση μετα-παλινδρόμησης των προκαθορισμένων παραγόντων για την ποσοστιαία μεταβολή της FEV<sub>1</sub> από την έναρξη και της FEV<sub>1</sub> % προβλεπόμενης.

**Εικόνα 3.** «Forest plot» μελετών μονοθεραπείας για μεταβολή FEV<sub>1</sub> (L)



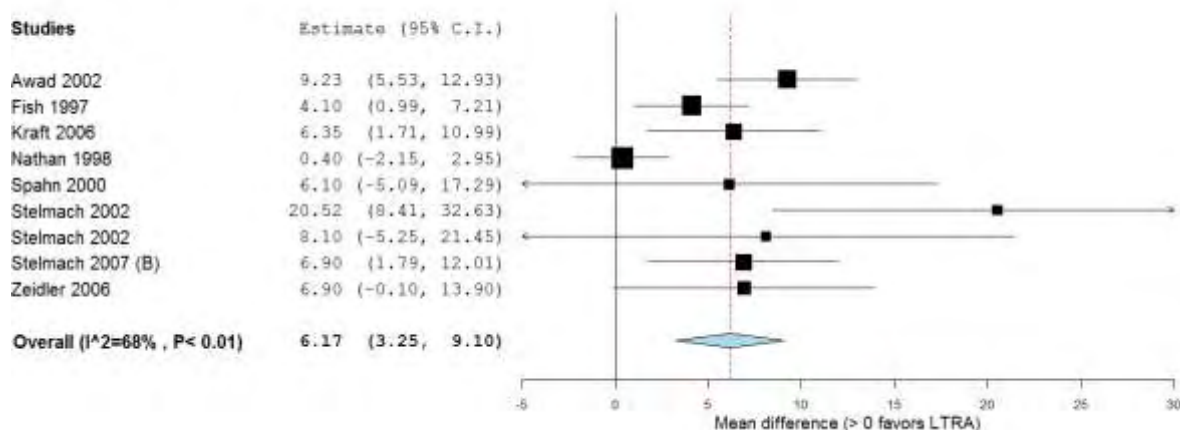
Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μεγαλύτερες του μηδενός (Mean Difference>0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 4.** «Forest plot» μελετών μονοθεραπείας για ποσοστιαία μεταβολή FEV<sub>1</sub>



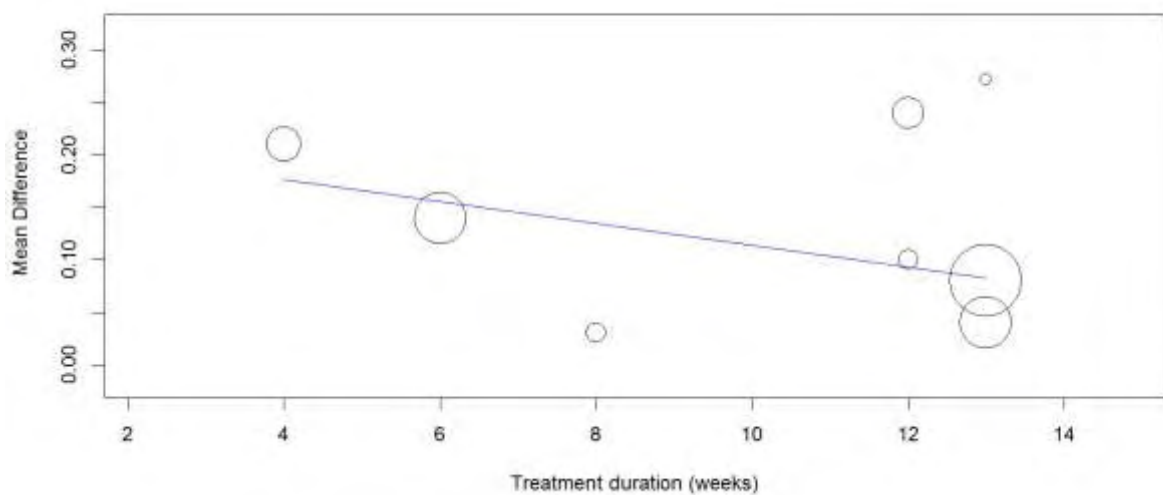
Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μεγαλύτερες του μηδενός (Mean Difference>0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 5.** «Forest plot» μελετών μονοθεραπείας για μεταβολή FEV<sub>1</sub> % προβλεπόμενης



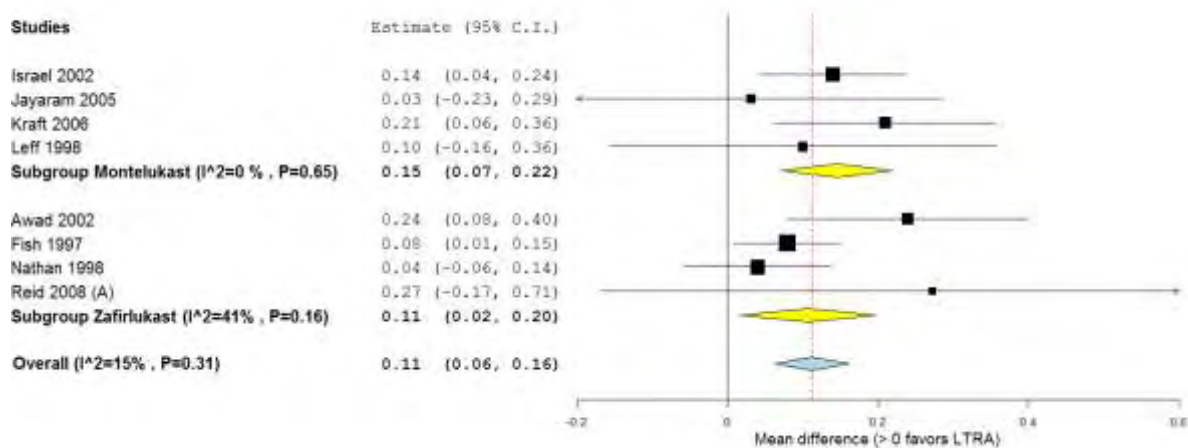
Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μεγαλύτερες του μηδενός (Mean Difference>0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 6.** Μετα-παλινδρόμηση μελετών μονοθεραπείας με τη διάρκεια θεραπείας για μεταβολή FEV<sub>1</sub> (L)



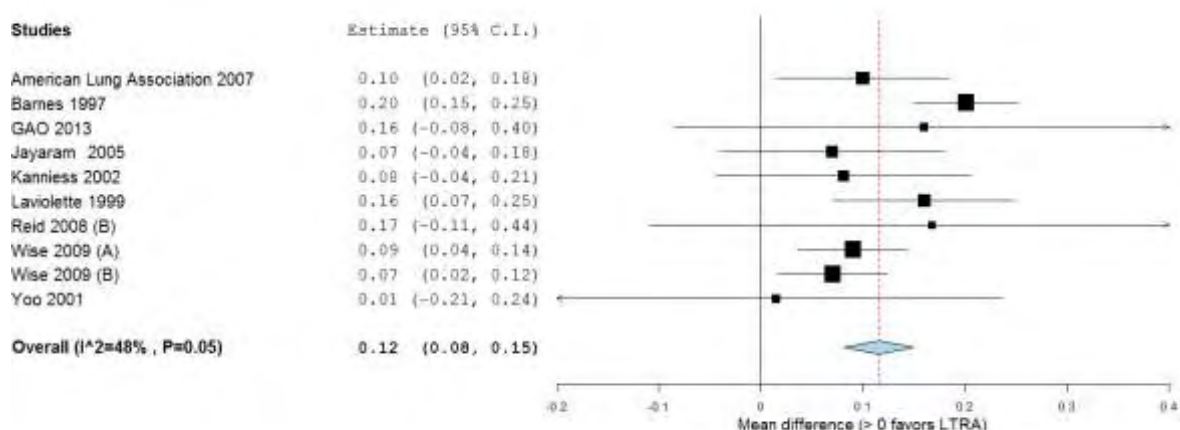
Η γραμμή αντιπροσωπεύει τη μεταβολή της μέσης διαφοράς. Οι κύκλοι αντιπροσωπεύουν τις μελέτες που περιελήφθηκαν στην ανάλυση, και το μέγεθός τους είναι ανάλογο με τη στάθμηση που έλαβε η μελέτη στη μετα-παλινδρόμηση.

**Εικόνα 7.** «Forest plot» μελετών μονοθεραπείας για μεταβολή FEV<sub>1</sub> (L) ανά θεραπεία



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μεγαλύτερες του μηδενός (Mean Difference>0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

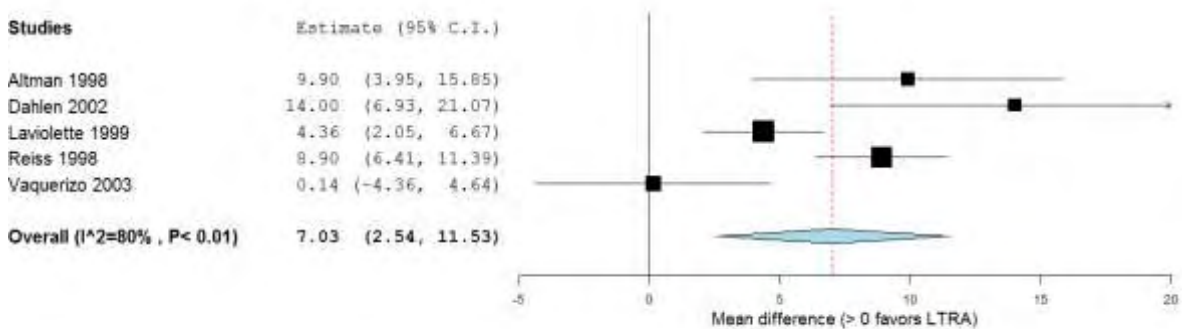
**Εικόνα 8.** «Forest plot» μελετών πρόσθετης θεραπείας για μεταβολή FEV<sub>1</sub> (L)





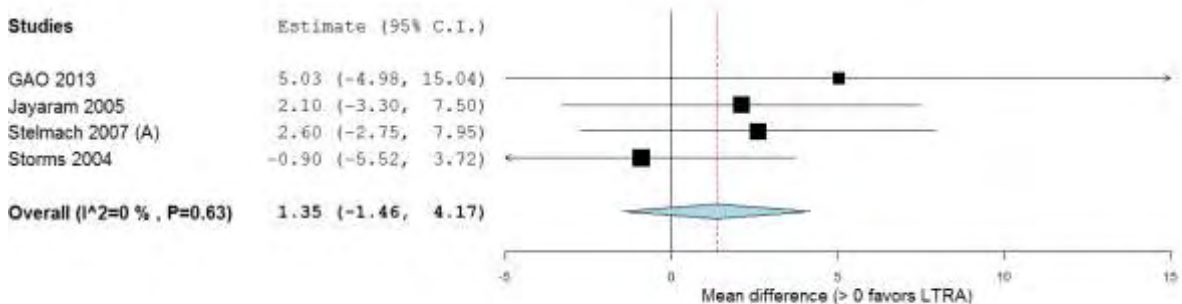
Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μεγαλύτερες του μηδενός (Mean Difference>0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 9.** «Forest plot» μελετών πρόσθετης θεραπείας για ποσοστιαία μεταβολή FEV<sub>1</sub>



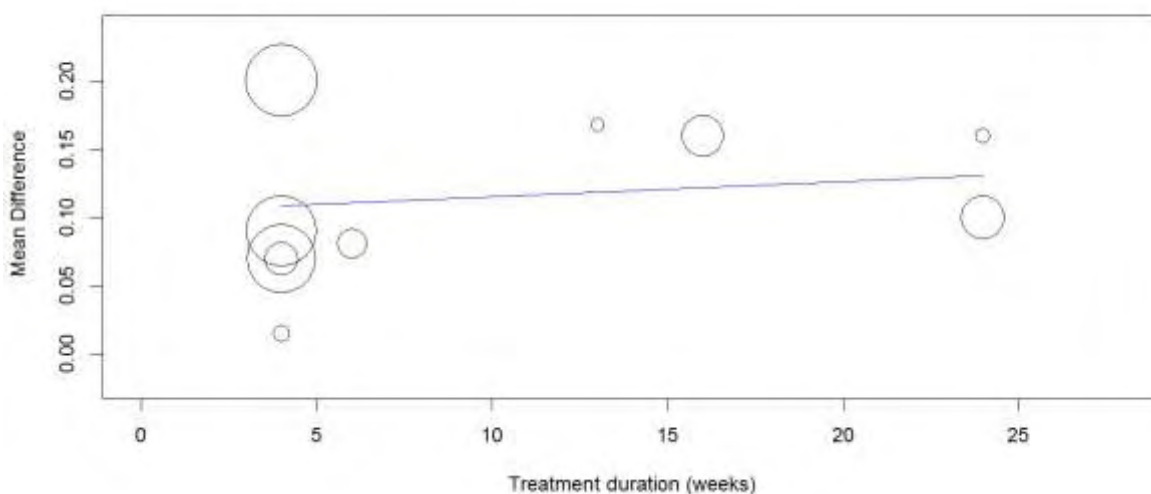
Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μεγαλύτερες του μηδενός (Mean Difference>0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 10.** «Forest plot» μελετών πρόσθετης θεραπείας για μεταβολή FEV<sub>1</sub> % προβλεπόμενης



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μεγαλύτερες του μηδενός (Mean Difference>0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 11.** Μετα-παλινδρόμηση μελετών πρόσθετης θεραπείας με τη διάρκεια θεραπείας για μεταβολή FEV<sub>1</sub> (L)

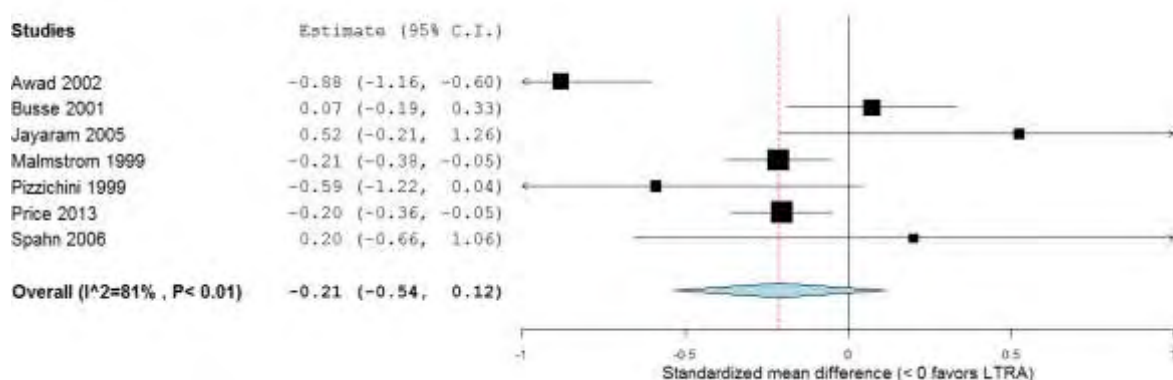


Η γραμμή αντιπροσωπεύει τη μεταβολή της μέσης διαφοράς. Οι κύκλοι αντιπροσωπεύουν τις μελέτες που περιελήφθηκαν στην ανάλυση, και το μέγεθός τους είναι ανάλογο με τη στάθμηση που έλαβε η μελέτη στη μετα-παλινδρόμηση.

### Ημερήσια συμπτώματα

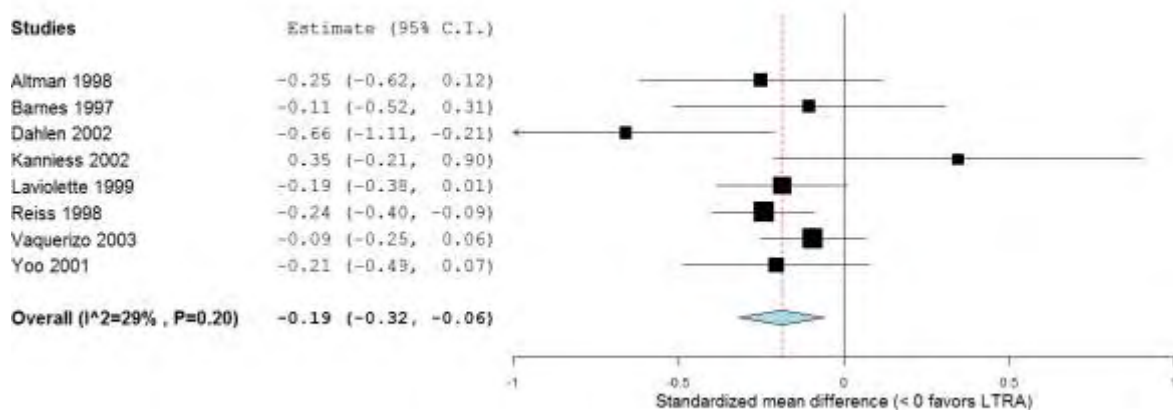
Οι κλίμακες αξιολόγησης των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας αναφέρονταν σε 23 κλινικές δοκιμές. Επτά δοκιμές μονοθεραπείας με LTRA και οκτώ δοκιμές με LTRAs ως πρόσθετη θεραπεία των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών συνεισέφεραν δεδομένα στις μετα-αναλύσεις. Ποικίλες κλίμακες χρησιμοποιήθηκαν με χαμηλότερες τιμές να υποδεικνύουν λιγότερα συμπτώματα. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων σημαντικώς μείωσαν τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας στις δοκιμές όπου χρησιμοποιήθηκαν ως πρόσθετη θεραπεία, ενώ η μείωση αυτή δεν ξεπέρασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας στις δοκιμές μονοθεραπείας (Εικόνες 12 και 13).

**Εικόνα 12.** «Forest plot» μελετών μονοθεραπείας για μεταβολή στα ημερήσια συμπτώματα



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει την συγκεντρωτική τυποποιημένη μέση διαφορά (Summary Standardized Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι τυποποιημένες μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μικρότερες του μηδενός (Standardized Mean Difference<0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 13.** «Forest plot» μελετών πρόσθετης θεραπείας για μεταβολή στα ημερήσια συμπτώματα

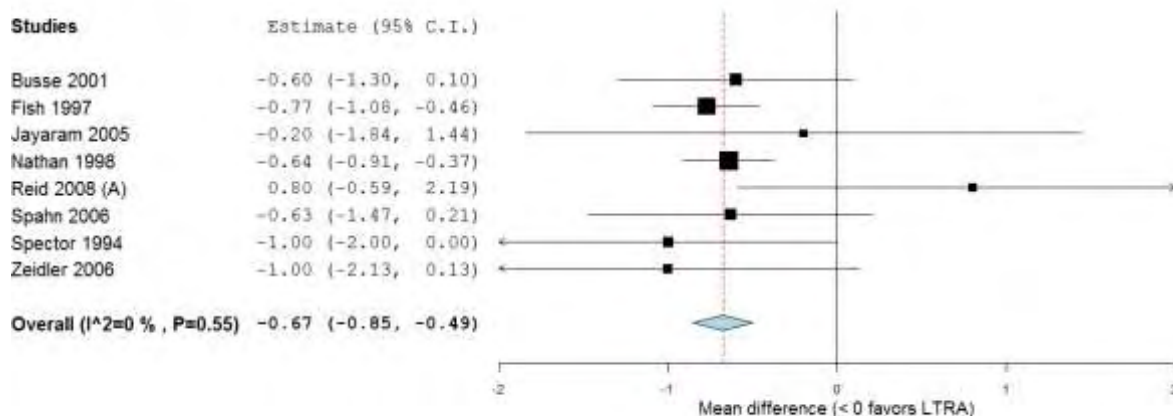


Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει την συγκεντρωτική τυποποιημένη μέση διαφορά (Summary Standardized Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι τυποποιημένες μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μικρότερες του μηδενός (Standardized Mean Difference<0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

### Χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης

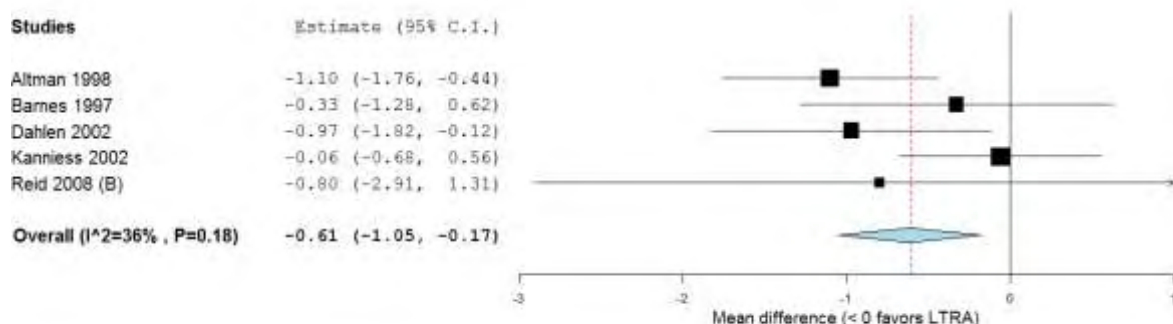
Η επίδραση των LTRAs στη χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο εξετάστηκε σε 30 κλινικές δοκιμές. Η μέση διαφορά στη μεταβολή από την έναρξη στη χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης υπολογίσθηκε σε οκτώ μελέτες μονοθεραπείας και πέντε μελέτες πρόσθετης θεραπείας. Η μέση διαφορά στην ποσοστιαία μεταβολή της χρήσης β2-αγωνιστών βραχείας δράσης από την έναρξη υπολογίσθηκε σε έξι μελέτες μονοθεραπείας και τρεις μελέτες πρόσθετης θεραπείας. Συνολικά, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων μείωσαν τη χρήση β2-αγωνιστών (Εικόνες 14, 15, 16, 17).

**Εικόνα 14.** «Forest plot» μελετών μονοθεραπείας για μεταβολή στη χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης (εισπνοές/ημέρα)



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μικρότερες του μηδενός (Mean Difference<0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

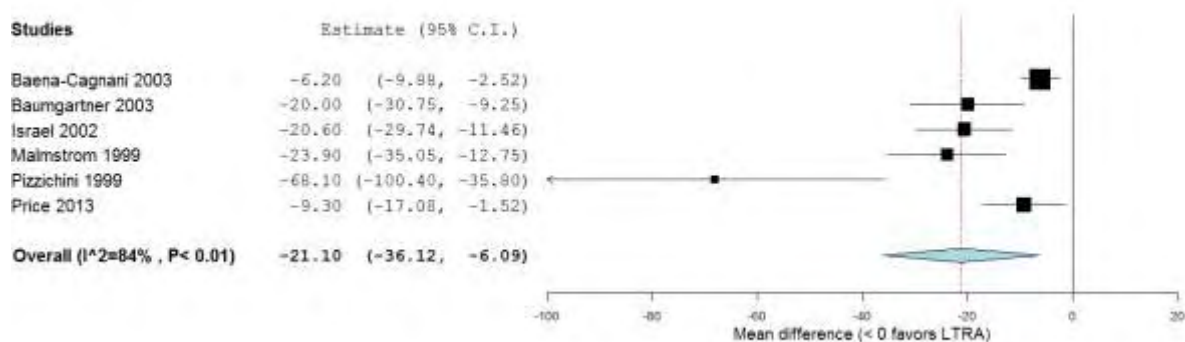
**Εικόνα 15.** «Forest plot» μελετών πρόσθετης θεραπείας για μεταβολή στη χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης (εισπνοές/ημέρα)



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μικρότερες του μηδενός (Mean Difference<0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του

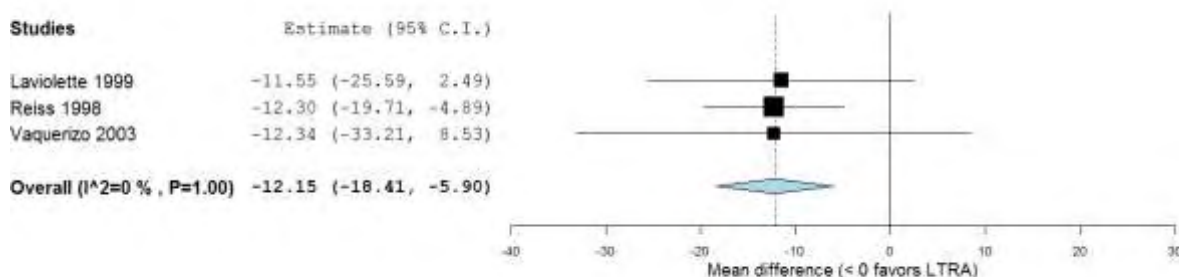
LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 16.** «Forest plot» μελετών μονοθεραπείας για ποσοστιαία μεταβολή στη χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μικρότερες του μηδενός (Mean Difference<0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 17.** «Forest plot» μελετών πρόσθετης θεραπείας για ποσοστιαία μεταβολή στη χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης

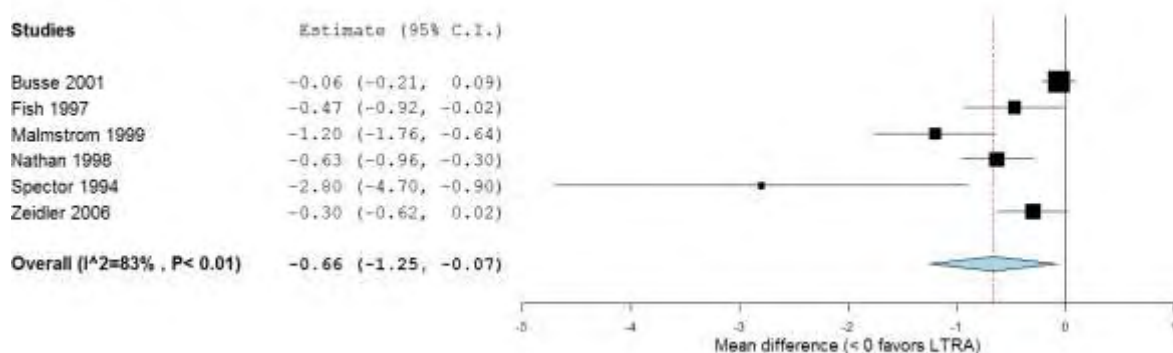


Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μικρότερες του μηδενός (Mean Difference<0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

### Νυκτερινές αφυπνίσεις

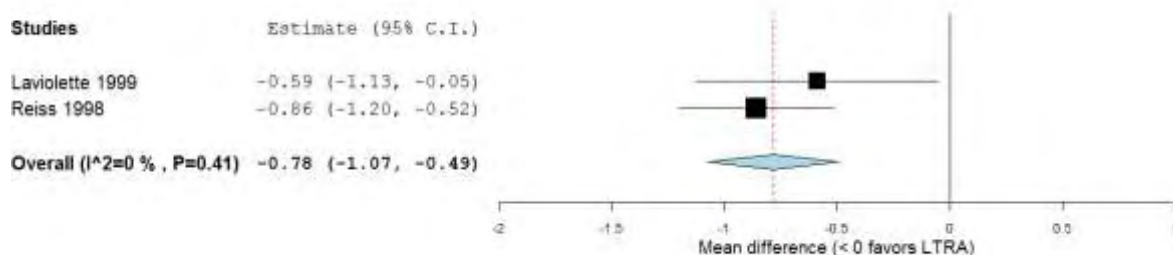
Οι νυκτερινές αφυπνίσεις αναφέρονταν σε 15 κλινικές δοκιμές. Μόνο έξι δοκιμές μονοθεραπείας και δύο δοκιμές πρόσθετης θεραπείας μπορούσαν να μετα-αναλυθούν λόγω ελλειπών δεδομένων στις μελέτες (κυρίως έλλειψη του αριθμού των συμμετεχόντων που αναλύθηκαν). Συνολικά, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων ελλάττωσαν τις νυκτερινές αφυπνίσεις ανά εβδομάδα (Εικόνες 18, 19).

**Εικόνα 18.** «Forest plot» μελετών μονοθεραπείας για μεταβολή στις νυκτερινές αφυπνίσεις



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μικρότερες του μηδενός (Mean Difference<0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**Εικόνα 19.** «Forest plot» μελετών πρόσθετης θεραπείας για μεταβολή στις νυκτερινές αφυπνίσεις



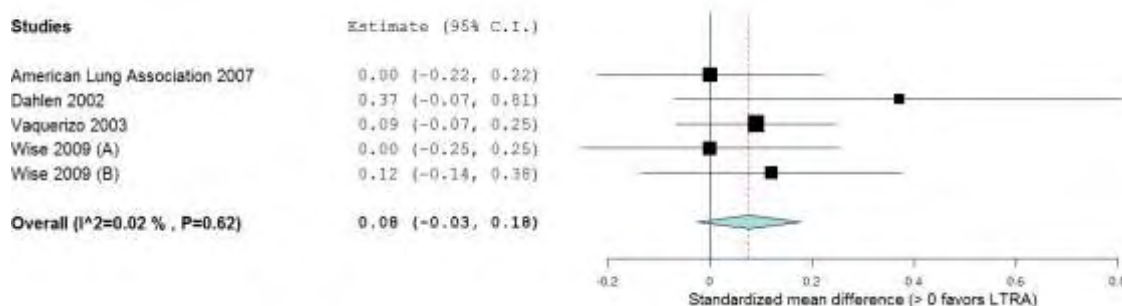
Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (Summary Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι μέσες διαφορές μικρότερες του μηδενός (Mean Difference<0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από χ<sup>2</sup> τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.



## Ειδική για το άσθμα ποιότητα ζωής

Έντεκα δοκιμές εξέτασαν την επίδραση των LTRAs συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην ειδική για το άσθμα ποιότητας ζωής. Ωστόσο, μόνο τέσσερις δοκιμές (μία κλινική δοκιμή περιλάμβανε δύο ανεξάρτητες συγκρίσεις) με LTRAs ως πρόσθετη θεραπεία συνεισέφεραν δεδομένα στην παρούσα μετα-ανάλυση. Επιπλέον, υπήρχε μία μόνο μελέτη μονοθεραπείας με LTRA. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων δε βελτίωσαν την ποιότητα ζωής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 20).

**Εικόνα 20.** «Forest plot» μελετών πρόσθετης θεραπείας για μεταβολή στην ειδική για το άσθμα ποιότητα ζωής



Το κέντρο του διαμαντιού αντιπροσωπεύει τη συγκεντρωτική τυποποιημένη μέση διαφορά (Summary Standardized Mean Difference) ανά υποομάδα και το πλάτος του, το μήκος του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI). Επιπλέον, απεικονίζονται οι τυποποιημένες μέσες διαφορές (τετράγωνα) και τα 95% CI (οριζόντια ευθύγραμμα τμήματα) για κάθε μελέτη. Οι τυποποιημένες μέσες διαφορές μεγαλύτερες του μηδενός (Standardized Mean Difference > 0) υποδεικνύουν ανωτερότητα του LTRA έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο της στάθμησης που έχει κάθε μελέτη στην παρούσα μετα-ανάλυση. Το p-value που εμφανίζεται προέρχεται από  $\chi^2$  τεστ για τον έλεγχο ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

## Ανάλυση ευαισθησίας

Συνολικά, επτά δοκιμές χαμηλής ποιότητας συμπεριλήφθηκαν στις παραπάνω μετα-αναλύσεις. Σε πέντε δοκιμές μη χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (δοκιμές μονοθεραπείας), οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων σημαντικώς ελλάττωσαν τις παροξύνσεις άσθματος (συγκεντρωτικό RR = 0.60, 95%CI 0.40, 0.90;  $I^2=46\%$ ). Σε τρεις δοκιμές ισότιμης χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, παρατηρήθηκαν αποτελέσματα παρόμοια με αυτά της κύριας ανάλυσης (συγκεντρωτικό RR = 0.79, 95%CI

0.52, 1.20:  $r^2 = 32\%$ ). Για τις δευτερεύουσες εκβάσεις ενδιαφέροντος, ο αποκλεισμός των δοκιμών με χαμηλή ποιότητα δε μετέβαλε σημαντικά τα αποτελέσματα (Πίνακας 8). Παρομοίως, ο αποκλεισμός δύο δοκιμών διασταυρούμενης μετάβασης χωρίς περίοδο έκπλυσης από τις αντίστοιχες μετα-αναλύσεις δεν επηρέασε τα αποτελέσματα (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8.** Post-hoc αναλύσεις

Μέτρο έκβασης	LTRA θεραπεία	RCTs, <i>n</i>	Συγκεντρωτική επίδραση (95% CI)*	Ετερογένεια με $I^2$ , %
<b>Αποκλεισμός μελετών χαμηλής ποιότητας</b>				
FEV <sub>1</sub> (L) μεταβολή	Μονοθεραπεία	6	0.13 (0.06, 0.19)	26
	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	7 <sup>†</sup>	0.12 (0.08, 0.16)	55
FEV <sub>1</sub> ποσοστιαία μεταβολή	Μονοθεραπεία	5	4.53 (1.18, 7.88)	55
	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	4	6.60 (0.77, 12.42)	78
FEV <sub>1</sub> % προβλεπόμενη μεταβολή	Μονοθεραπεία	7	6.85 (2.90, 10.80)	76
	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	3	1.08 (-2.23, 4.38)	0
Ημερήσια συμπτώματα μεταβολή	Μονοθεραπεία	6	SMD: -0.20 (-0.61, 0.21)	84
	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	7	SMD: -0.18 (-0.34, -0.01)	34
Χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης μεταβολή	Μονοθεραπεία	5	-0.65 (-0.88, -0.41)	0
	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	4	-0.61 (-1.12, -0.10)	52

Χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης ποσοστιαία μεταβολή	Μονοθεραπεία	4	-26.03 (-49.20, -2.85)	79
	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	2	-11.80 (-23.44, -0.15)	0
Νυκτερινές αφυπνίσεις μεταβολή	Μονοθεραπεία	3	-0.92 (-2.41, 0.56)	88
	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	1	-0.59 (-1.13, -0.05)	NA
<b>Αποκλεισμός μιας μελέτης διασταυρούμενης μετάβασης από κάθε ανάλυση</b>				
FEV <sub>1</sub> (L) μεταβολή	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	8†	0.12 (0.08, 0.16)	51
FEV <sub>1</sub> ποσοστιαία μεταβολή	Μονοθεραπεία	8	6.25 (2.90, 9.61)	72
	Πρόσθετη θεραπεία στα εισπν. κορτικοστεροειδή	3	1.08 (-2.23, 4.38)	0
Χρήση β2-αγωνιστών βραχείας δράσης μεταβολή	Μονοθεραπεία	7	-0.64 (-0.96, -0.32)	10
Νυκτερινές αφυπνίσεις μεταβολή	Μονοθεραπεία	5	-0.66 (-1.25, -0.07)	87

NA = μη εφαρμόσιμο· SMD = τυποποιημένη μέση διαφορά.

\* Οι συγκεντρωτικές επιδράσεις δίδονται ως μέσες διαφορές, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

† 1 RCT περιελάμβανε δύο ξεχωριστές συγκρίσεις LTRAs με εικονικό φάρμακο σε διαφορετικούς ασθενείς..

### **Ανεπιθύμητα συμβάντα και ανεκτικότητα**

Τα ποσοστά ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν γενικώς παρόμοια στις δύο θεραπευτικές ομάδες (Πίνακας 9). Κανένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν δεν αναφέρθηκε στις κλινικές δοκιμές. Πέντε δοκιμές ξεκάθαρα ανέφεραν πως δεν παρατηρήθηκε κανένα ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη διάρκεια τους. Οι αποσύρσεις λόγω ανεπιθυμητών συμβάντων ή επιδεινούμενου άσθματος επίσης ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοιες στις θεραπευτικές ομάδες (Πίνακας 10).

**Πίνακας 9.** Ανεπιθύμητα Συμβάντα

Μελέτη, Έτος	Θεραπευτικές ομάδες	Συμβάντα	Ασθενείς με $\geq 1$ συμβάν	Συνολικός αριθμός ασθενών	Αναφερόμενο P Value	Σχόλια που δίδονταν στις μελέτες
<b>Κοιλιακό άλγος</b>						
Barnes and Pujet, 1997	Pranlukast Placebo		2 0	46 44		
Nathan et al, 1998	Zafirlukast Placebo		1 0	125 132		Οδήγησε σε απόσυρση του ασθενούς
Vaquerizo et al, 2003	Montelukast/ICS Placebo/ICS		8 6	317 308	0.6	
Yoo et al, 2001	Pranlukast Placebo	0 1		98 99		
<b>Οσφυϊκό άλγος</b>						
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		15	514		
Nathan et al, 2005	Montelukast Placebo		8	248		
<b>Βρογχίτις</b>						
Barnes and Pujet, 1997	Pranlukast Placebo		1 2	46 44		
Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS Placebo/ICS Montelukast Placebo		5 4 7 4	193 200 201 48		
Vaquerizo et al, 2003	Montelukast/ICS Placebo/ICS		5 3	317 308	0.2	
<b>Πνευμονική συμφόρηση</b>						

Busse et al, 2001	Zafirlukast Placebo		6 0	111 114		
<b>Κλινικά ανεπιθύμητα συμβάντα</b>						
Altman et al, 1998	Montelukast Placebo			57 58	NS	Κεφαλαλγία και λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού πιο συχνά
Israel et al, 2002	Montelukast Placebo			339 111		Παρόμοια συχνότητα, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, κεφαλαλγία, παραρρινοκολπίτις
Löfdahl et al, 1999						Μη σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων
Minoguchi et al, 2002	Montelukast Placebo	26 30	13 15	27 28	NS	Αναπνευστικά συμβάντα πιο συχνά
Nathan et al, 1999			64 72	96 95	$P < 0.05$ for pharyngitis	Φαρυγγίτις και κεφαλαλγία πιο συχνά
Pizzichini et al, 1999	Montelukast Placebo			19 21		Λίγα ανεπιθύμητα συμβάντα σε παρόμοια συχνότητα
Tohda et al, 2002	Montelukast Placebo		6 6	89 92	0.6	Κεφαλαλγία, επιγαστραλγία, οπισθοστερνικός καύσος, διάρροια, δυσκοιλιότητα
<b>Βήχας</b>						
Barnes and Pujet, 1997	Pranlukast Placebo		0 1	46 44		
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		16 11	514 248		
Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS Placebo/ICS Montelukast Placebo		8 42 11 3	193 200 201 48		

<b>Διάρροια</b>						
Barnes and Pujet, 1997	Pranlukast Placebo		2 0	46 44		
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		14 11	514 248		
<b>Δυσπεψία</b>						
Nathan et al, 2005	Montelukast Placebo		11 6	282 290		
Yoo et al, 2001	Pranlukast Placebo	1 8		98 99		
<b>Δύσπνοια</b>						
Barnes and Pujet, 1997	Pranlukast Placebo		2 0	46 44		
<b>Αυξημένα ηπατικά ένζυμα</b>						
Baumgartner et al, 2003	Montelukast Placebo		1 0	313 103		
Dahlén et al, 2002	Montelukast Placebo		5 7	40 40		
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		17 10	514 248	NS	
Leff et al, 1998	Montelukast Placebo		1 1	54 56		Επίπεδα 3 φορές υψηλότερα των φυσιολογικών
Malmstrom et al, 1999	Montelukast Placebo		85 56	382 254		4 ασθενείς σε κάθε ομάδα είχαν επίπεδα 3 φορές υψηλότερα των φυσιολογικών
Nathan et al, 1998	Zafirlukast Placebo		2 8	231 223		



Spector et al, 1994	Zafirlukast Placebo		3 3	67 66		
Tohda et al, 2002	Montelukast Placebo		10 8	89 92		
Yoo et al, 2001	Pranlukast Placebo	1 2		98 99		
<b>Επίσταξη</b>						
Nathan et al, 2005	Montelukast Placebo		6 12	282 290		
<b>Γαστρίτις</b>						
Awad et al, 2002	Zafirlukast Placebo	6 2		116 99		
Spector et al, 1994 (55)	Zafirlukast Placebo		1 4	67 66		
<b>Κεφαλαλγία</b>						
Baena-Cagnani et al, 2003			11 11	311 302		
Barnes and Pujet, 1997			1 2	42 43		
Baumgartner et al, 2003			31 18	313 103		
Busse et al, 2001	Zafirlukast Placebo		2 3	111 114		
Dahlén et al, 2002	Montelukast Placebo		0 1	40 40		Οδήγησε σε απόσυρση του ασθενούς
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		71 28	514 248		
Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS		50	193		

	Placebo/ICS		42	200		
	Montelukast		52	201		
	Placebo		3	48		
Leff et al, 1998	Montelukast		11	54		
	Placebo		16	56		
Malmstrom et al, 1999	Montelukast		68	387		
	Placebo		40	257		
Nathan et al, 2005	Montelukast		40	282		
	Placebo		38	290		
Price et al, 2013	Montelukast		17	347	<0.05	
	Placebo		5	335		
Reiss et al, 1998	Montelukast		73	408		
	Placebo		57	273		
Spector et al, 1994	Zafirlukast		5	68		
	Placebo		8	70		
Vaquerizo et al, 2003	Montelukast		34	317	0.6	
	Placebo		29	308		
Wise et al, 2009	Montelukast		44	120		
	Placebo		34	121		
	Montelukast		35	119		
	Placebo		23	120		
Yoo et al, 2001 (66)	Pranlukast	1		98		
	Placebo	4		99		
<b>Ηπατίτιδα</b>						
Jayaram et al, 2005	Montelukast	1		14		Φαρμακοεπαγώμενη
	Placebo	0				
Jayaram et al, 2005	Montelukast	1		19		Φαρμακοεπαγώμενη
	Placebo	0		22		
<b>Υπερτονία</b>						

Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		15 8	514 248		
Nathan et al, 1998	Zafirlukast Placebo		1 0	125 132		Οδήγησε σε απόσυρση του ασθενούς
<b>Γρίπη</b>						
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		17 11	514 248		
Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS Placebo/ICS Montelukast Placebo		11 11 15 3	193 200 201 48		
Malmstrom et al, 1999	Montelukast Placebo		25 10	387 257		
Vaquerizo et al, 2003	Montelukast Placebo		38 34	317 308	0.7	
<b>Εργαστηριακά ανεπιθύμητα συμβάντα</b>						
Altman et al, 1998	Montelukast Placebo					Πιο συχνά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου
Israel et al, 2002	Montelukast Placebo		13 5	339 111	NS	
Löfdahl et al, 1999	Montelukast Placebo			113 113		Μη σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων
Minoguchi et al, 2002	Montelukast Placebo	5 6	4 5	27 28	NS	
Nathan et al, 1998	Montelukast Placebo		5 1	125 132		Αυξημένη χολερυθρίνη ή αλκαλική φωσφατάση
Pizzichini et al, 1999	Montelukast Placebo					Μη συχνά και σε παρόμοια συχνότητα

Tohda et al, 2002	Montelukast Placebo		12 7	89 92	NS	Λευκοκυττάρωση, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, γλυκοζουρία
Yoo et al, 2001	Pranlukast Placebo	2 1		98 99		Αυξημένη χολερυθρίνη
<b>Μυαλγία</b>						
Fish et al, 1997 (29)	Zafirlukast Placebo		19 9	514 248		
<b>Ναυτία</b>						
American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, 2007	Montelukast Placebo		44 52	164 164		
Awad et al, 2002	Zafirlukast Placebo	5 1		116 99		
Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS Placebo/ICS Montelukast Placebo		5 11 12 0	193 200 201 48		
Yoo et al, 2001	Pranlukast Placebo	1 1		98 99		
<b>Ανησυχία</b>						
American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, 2007	Montelukast Placebo		62 57	164 164		
<b>Στοματοφαρυγγική καντιντίαση</b>						
Busse et al, 2001	Zafirlukast		0	111		

	Placebo		2	114		
<b>Φαρυγγίτις</b>						
Awad et al, 2002	Zafirlukast Placebo	2 2		116 99		
Barnes and Pujet, 1997	Pranlukast Placebo		1 0	46 44		
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		127 53	514 248		
Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS Placebo/ICS Montelukast Placebo		10 16 12 2	193 200 201 48		
Malmstrom et al, 1999	Montelukast Placebo		25 11	387 257		
Nathan et al, 1998	Zafirlukast Placebo		43 42	231 223		
Price et al, 2013	Montelukast Placebo		23 22	347 335	>0.05	
Reiss et al, 1998	Montelukast Placebo		22 29	408 273		
Spector et al, 1994	Zafirlukast Placebo		14 16	68 70		
Vaquerizo et al, 2003	Montelukast Placebo		5 4	317 308	0.8	
<b>Εξάνθημα/Κνησμός</b>						
Barnes and Pujet, 1997	Pranlukast Placebo		1 1	46 44		
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		16 9	514 248		

Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS Placebo/ICS Montelukast Placebo		1 3 7 3	193 200 201 48		
Yoo et al, 2001	Pranlukast Placebo	7 4		98 99		
<b>Αναπνευστική διαταραχή</b>						
Barnes and Pujet, 1997	Pranlukast Placebo		3 1	46 44		
<b>Ρινίτις</b>						
Awad et al, 2002	Zafirlukast Placebo	1 6		116 99		
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		16 8	514 248		
Nathan et al, 1998	Zafirlukast Placebo		5 8	231 223		
Spector et al, 1994	Zafirlukast Placebo		5 1	68 70		
Vaquerizo et al, 2003	Montelukast Placebo		5 6	317 308	0.7	
<b>Παραρρινοκολπίτις</b>						
Busse et al, 2001	Zafirlukast Placebo		4 4	111 114		
Fish et al, 1997	Zafirlukast Placebo		18 12	514 248		
Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS Placebo/ICS Montelukast		8 9 12	193 200 201		

	Placebo		2	48		
Nathan et al, 1998	Zafirlukast		8	231		
	Placebo		13	223		
Reiss et al, 1998	Montelukast		31	408		
	Placebo		22	273		
<b>Κυνάγχη</b>						
Busse et al, 2001	Zafirlukast		3	111		
	Placebo		3	114		
Nathan et al, 2005	Montelukast		11	282		
	Placebo		9	290		
<b>Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος</b>						
Baumgartner et al, 2003	Montelukast		22	313		
	Placebo		7	103		
Laviolette et al, 1999	Montelukast/ICS		70	193		
	Placebo/ICS		79	200		
	Montelukast		72	201		
	Placebo		20	48		
Leff et al, 1998	Montelukast		12	54		
	Placebo		16	56		
Malmstrom et al, 1999	Montelukast		48	387		
	Placebo		28	357		
Price et al, 2013	Montelukast		8	347	>0.05	
	Placebo		7	335		
Reiss et al, 1998	Montelukast		129	408		
	Placebo		96	273		
Vaquerizo et al, 2003	Montelukast		17	317	0.5	
	Placebo		21	308		

<b>Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος</b>						
Vaquerizo et al, 2003	Montelukast Placebo		6 7	317 308	0.7	
<b>Έμετος</b>						
Awad et al, 2002	Zafirlukast Placebo	1 0		116 99		

ICS = εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή· NS = μη στατιστικά σημαντικό.



**Πίνακας 10.** Αποσύρσεις ασθενών από τις κλινικές δοκιμές

Μελέτη	Θεραπευτικές ομάδες	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων	Αποσύρσεις λόγω επιδείνωσης άσθματος ή παρόξυνσης	Συνολικός αριθμός ασθενών	Σχόλια σχετικά με τις παροξύνσεις
American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, 2007	Montelukast Placebo	7 5		164 164	
Barnes 1997	Pranlukast Placebo		2 1	46 44	Μη αναφορά ορισμού της ασθματικής παρόξυνσης
Baumgartner 2003	Montelukast Placebo	1 3		313 103	
Busse 2001	Zafirlukast Placebo	1 1		111 114	
Capriles Hulett 2014	Montelukast Placebo		5 18	46 42	Ασαφής ορισμός της ασθματικής παρόξυνσης και έλλειψη δεδομένων σχετικά με συγχορηγούμενα εισπ. κορτικοστεροειδ ή
Dahlén, 2002	Montelukast Placebo	0 1		40 40	
Fish 1997	Zafirlukast Placebo	12 7	16 16	514 248	Μη αναφορά ορισμού της ασθματικής παρόξυνσης
Huang 2003	Zafirlukast Placebo		3 4	20 18	Παρόξυνση που χρειάστηκε επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών
Kanniess 2002	Montelukast Placebo		3 2	26 24	Η παρόξυνση ορίσθηκε ως μείωση PEF >50% σε σχέση με την έναρξη ή αύξηση στα ημερήσια

					συμπτώματα ή στα νυκτερινά για πάνω από 3 συνεχόμενες μέρες
Laviolette 1999	Montelukast/ICS Placebo/ICS Montelukast Placebo		2 8 23 7	193 200 201 48	
Leff 1998	Montelukast Placebo	2 4		54 56	
Löfdahl 1999	Montelukast Placebo	0 9	4 0	112 113	Παρόξυνση η οποία απαιτήσε χορήγηση κορτικοστεροειδών per os
Malmstrom 1999	Montelukast Placebo	8 11			
Minoguchi 2002	Montelukast Placebo		1 2	27 28	Κατά την περίοδο έκπλυσης
Nakamura 1998	Pranlukast Placebo	0 2		11 10	
Nathan 1998	Zafirlukast Placebo	3 0	2 6	231 223	
Nathan 1999	Zafirlukast Placebo		3 8	96 95	Μη αναφορά ορισμού της ασθματικής παρόξυνσης
Nathan 2005	Montelukast Placebo		1 2	282 290	Ως παρόξυνση ορίσθηκε οποιοδήποτε συμβάν απαιτήσε τη χορήγηση φαρμάκων πέρα των φαρμάκων της μελέτης
Pizzichini 1999	Montelukast Placebo	1 1	1 0	19 21	
Price 2013	Montelukast Placebo	7 4		347 335	
Reiss 1998	Montelukast Placebo		6 10	408 273	
Spahn 2006	Montelukast Placebo		1 1	11 10	Χρειάσθηκε χορήγηση πρεδνιζόνης
Spector 1994	Zafirlukast Placebo		0 8	70 70	Αντιμετωπίσθηκε χωρίς συγκεκριμένο θεραπευτικό

					πρωτόκολλο
Stelmach 2007	Montelukast Placebo		0 0	29 29	
	Montelukast Placebo		0 2	29 29	No definition of an exacerbation reported
Strunk 2008	Montelukast Placebo		0 3	19 19	Απαίτησαν χορήγηση κορτικοστερο- ειδών per os
Vaquerizo 2003	Montelukast Placebo	3 5	3 3	317 308	
Wise 2009 (A)	Montelukast Placebo	2 2		120 121	
Wise 2009 (B)	Montelukast Placebo	2 2		120 121	

PEF = μέγιστη εκπνευστική ροή.

## 2.4 Συζήτηση

Η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα των λευκοτριενίων σε ενηλίκους και εφήβους με άσθμα σημαντικά μείωσε τον κίνδυνο παρόξυνσης. Στις δοκιμές μονοθεραπείας με LTRAs, αυτά σημαντικά βελτίωσαν τον έλεγχο του άσθματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ μόνο μερικά μέτρα ελέγχου του άσθματος βελτιώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στις δοκιμές όπου τα LTRAs χρησιμοποιήθηκαν ως πρόσθετη θεραπεία στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Αυτή η επίδραση ήταν σταθερή σε όλους τους τύπους των LTRAs. Η επίπτωση ανεπιθυμητών συμβάντων και αποσύρσεων λόγω ανεπιθυμητών συμβάντων και επιδεινούμενου άσθματος, ήταν παρόμοια για τους LTRAs και το εικονικό φάρμακο, γεγονός που αντικατοπτρίζει ένα ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας και ανεκτικότητας για τους LTRAs.

Αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν εξετάσει τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν στη χρήση των LTRAs σε ενηλίκους και εφήβους με άσθμα, όμως μόνο κάποιες από αυτές έχουν συμπεριλάβει τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες σύγκριναν LTRA με εικονικό φάρμακο. Οι Joos και συνεργάτες (69) συμπεριέλαβε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με ελάχιστη διάρκεια 12 εβδομάδων, οι οποίες εξέτασαν τα οφέλη και τους κινδύνους της μοντελουκάστης, χορηγούμενης ως πρόσθετη θεραπεία στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, συγκριτικά με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, με ή χωρίς τη συγχορήγηση εικονικού φαρμάκου. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η συγχορήγηση της μοντελουκάστης και εισπνεομένων κορτικοστεροειδών βελτίωσε τον έλεγχο του ήπιου και μέτριου άσθματος σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, δε χρησιμοποιήθηκε μετα-ανάλυση σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση λόγω του περιορισμένου αριθμού ενταγμένων κλινικών δοκιμών. Οι Ducharme και συνεργάτες (70) συνέλεξαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ελάχιστης διάρκειας 4 εβδομάδων, οι οποίες σύγκριναν LTRAs με εικονικό φάρμακο, ως συγχορηγούμενα των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, αλλά μόνο δύο από τις έξι συνολικά ενταγμένες δοκιμές ανέφεραν χορήγηση συνήθων εγκεκριμένων δόσεων. Οι Currie και Lipworth (71) εξέτασαν τις βρογχοπροστατευτικές επιδράσεις των LTRAs σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά τη χορήγηση βρογχικών ερεθισμάτων. Ωστόσο, αυτές οι δοκιμασίες πρόκλησης χρησιμοποιούνται κυρίως για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του άσθματος. Εν αντιθέσει,

η παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν περισσότερο εκτεταμένη και εφαρμόσιμη στην παρούσα κλινική πράξη. Η μελέτη συμπεριέλαβε μέτρα έκβασης που αντιστοιχούν στα στοιχεία εκείνα που προτείνονται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την περιοδική αξιολόγηση και παρακολούθηση του ελέγχου του άσθματος σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση άσθματος (72). Πιο συγκεκριμένα, συμπεριελήφθησαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με ελάχιστη διάρκεια 4 εβδομάδων, καθώς το επίπεδο ελέγχου του άσθματος εκτιμάται μετά από τουλάχιστον ένα διάστημα 4 εβδομάδων (6). Επίσης, αποκλείστηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες εξέτασαν μόνο το φαρμακοδυναμικό προφίλ μονήρων δόσεων των LTRAs, μετά από άσκηση ή δοκιμασίες πρόκλησης. Σε μια συστηματική ανασκόπηση με δεδομένα ασφαλείας για τους LTRAs, η οποία είχε τόσο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές όσο και τις μελέτες προέκτασής τους, οι Storms και συνεργάτες (73) συμπέραναν ότι η επίπτωση ανεπιθυμητών συμβάντων δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μοντελουκάστη και όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρ' ότι, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση εντάχθηκαν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με ένα σχετικά περιορισμένο χρόνο παρακολούθησης, τα αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα και οι σχετικές συχνότητες ήταν παρόμοια με όσα ανέφεραν στη μετα-ανάλυσή τους οι Storms και συνεργάτες.

Παρά την ευρύτερη σκοπιά και την αυξημένη γενικευσιμότητα της παρούσης συστηματικής ανασκόπησης συγκριτικά με τις προηγούμενες, η μελέτη είχε περιορισμούς τόσο στο επίπεδο των ενταγμένων μελετών όσο και στο επίπεδο της ίδιας της συστηματικής ανασκόπησης, οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι κλινικές δοκιμές χρησιμοποίησαν διαφορετικούς ορισμούς ασθματικής παρόξυνσης και κάποιες δοκιμές δεν ανέφεραν έναν ξεκάθαρο ορισμό. Συνεπώς, η βαρύτητα των ασθματικών παροξύνσεων δε μπορούσε να εκτιμηθεί επακριβώς σε όλες τις δοκιμές. Ως εκ τούτου, λόγω της κλινικής σημασίας του συγκεκριμένου ορισμού παρόξυνσης που χρησιμοποιήθηκε, πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση μόνο όσων μελετών ξεκάθαρα όρισαν και ανέφεραν τη συγκεκριμένη έκβαση. Δώδεκα μελέτες δε συνοψίσθηκαν ποσοτικά (οι 4 με ορισμό συναφή με τον προκαθορισμένο) οι οποίες ανέφεραν μόνο τις αποσύρσεις από παρόξυνση, καθώς ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο για παρόξυνση δε μπορούσε να καθορισθεί (δηλαδή, υπήρχε απουσία οποιονδήποτε προκαθορισμένων κριτηρίων για απόσυρση από τη δοκιμή λόγω ασθματικής παρόξυνσης). Οι ορισμοί για τη

βαρύτητα του άσθματος διέφεραν σε κάποιες κλινικές δοκιμές και έτσι δεν ήταν δυνατόν εκτιμηθεί η επίδραση της βαρύτητας του άσθματος κατά την έναρξη των δοκιμών στις συγκεντρωτικές θεραπευτικές επιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, η χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε κάποιες κλινικές δοκιμές πιθανώς υποδεικνύει την ένταξη ασθενών σε αυτές με πιο σοβαρή νόσο. Τα συμπεράσματα αναφορικά με το ακριβές μέγεθος της θεραπευτικής επίδρασης είναι περιορισμένα, λόγω του μειωμένου αριθμού τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που περιελήφθηκαν σε κάθε ανάλυση συγκριτικά με τον συνολικό αριθμό δοκιμών που περιελήφθηκαν συνολικά στη συστηματική ανασκόπηση. Μέρος της διαφοράς αυτής στους αριθμούς, προκύπτει λόγω του ότι κάποιες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικές αναλυτικές κλίμακες για το ίδιο μέτρο έκβασης, γεγονός που απέτρεψε το συνδυασμό όλων των διαθέσιμων δεδομένων για ανάλυση. Για παράδειγμα, η μεταβολή στην FEV<sub>1</sub> από την έναρξη δινόταν ως απόλυτος αριθμός (σε λίτρα) σε κάποιες δοκιμές και ως ποσοστιαία μεταβολή σε κάποιες άλλες. Μια άλλη ομάδα δοκιμών ανέφερε την ύπαρξη μιας μη στατιστικά σημαντικής διαφοράς, χωρίς να παρέχουν τα πραγματικά νούμερα, για τις κλινικές εκβάσεις. Ωστόσο, αυτές οι δοκιμές σε γενικές γραμμές είτε δεν ήταν πρωταρχικώς σχεδιασμένες για να αξιολογήσουν μέτρα έκβασης σχετικά με την κλινική πράξη είτε είχαν ένα σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος. Σε οποιαδήποτε περίπτωση βεβαίως, το γεγονός αυτό οδηγεί σε συστηματικό σφάλμα αναφοράς έκβασης' ως εκ τούτου, τα υπολογιζόμενα μεγέθη των συγκεντρωτικών θεραπευτικών επιδράσεων από τις μετα-αναλύσεις μπορεί να είναι υπερεκτιμημένα.

Η στατιστική ετερογένεια μεταξύ των μελετών που βρέθηκε για την πλειοψηφία των εκβάσεων παρέμεινε σε μεγάλο βαθμό μη εξηγήσιμη, μερικώς λόγω του περιορισμένου αριθμού κλινικών δοκιμών σε κάθε ανάλυση. Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της αλλεργικής ρινίτιδος και του μεγέθους της συγκεντρωτικής θεραπευτικής επίδρασης δε μπορούσε να καθορισθεί λόγω ανεπαρκούς αναφοράς σχετικών δεδομένων στις ξεχωριστές κλινικές δοκιμές. Επιπροσθέτως, δεν αναφέρονταν αναλύσεις υποομάδων στις κλινικές δοκιμές. Μόνο δύο κλινικές δοκιμές ανέφεραν την ένταξη ασθενών με άσθμα επαγώμενο από την ασπρίνη. Ένας επιπρόσθετος περιορισμός της παρούσης μελέτης είναι η συμπερίληψη μόνο δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά και στην αγγλική γλώσσα. Επομένως, δε μπορεί να αποκλεισθεί την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (publication bias).

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση εξέτασε τη χρήση όλων των κυκλοφορούντων στην αγορά ανταγωνιστών του υποδοχέα των λευκοτριενίων σε συνήθεις εγκεκριμένες δόσεις, ως φαρμάκων για τον έλεγχο του άσθματος, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων είναι αποτελεσματικοί και ασφαλείς, είτε ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε ενηλίκους και εφήβους ασθενείς, που δε μπορούν ή δεν προτιμούν να λάβουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, είτε ως πρόσθετη θεραπεία στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Εν τούτοις, ποιοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία με τους ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων παραμένει ασαφές. Το άσθμα είναι μια περίπλοκη νόσος με ποικίλους κλινικούς, φλεγμονώδεις και σχετικούς με διάφορα ερεθίσματα φαινοτύπους, οι οποίοι μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται (73). Η υπόθεση που προτείνεται είναι ότι η κατάλληλη ταυτοποίηση αυτών των φαινοτύπων θα οδηγήσει σε καλύτερη διαχείριση και αντιμετώπιση της νόσου. Επιπροσθέτως, η ανάγκη για εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές οι οποίες θα οφελούσαν συγκεκριμένους υποπληθυσμούς αυξάνεται, λόγω της μη καλής ανταπόκρισης κάποιων ασθενών στη χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματικές οργανώσεις και οι ομάδες ειδικών θα πρέπει να προτείνουν πιο τυποποιημένα πρωτόκολλα μελετών, ορισμούς των φαινοτύπων και μέτρα έκβασης [όπως είναι η δοκιμασία ελέγχου του άσθματος (asthma control test) (74) και το ερωτηματολόγιο ελέγχου του άσθματος (asthma control questionnaire)] (75) για ερευνητικούς σκοπούς και να ενθαρρύνουν τους μελλοντικούς ερευνητές να εφαρμόσουν αυτά τα πρότυπα.

## 2.5 Βιβλιογραφία

1. Asthma and Allergy Foundation of America. Cost of Asthma. Accessed at [www.aafa.org/display.cfm?id=6&sub=63](http://www.aafa.org/display.cfm?id=6&sub=63) on 28 August 2015.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469-78.
3. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med*. 1995;98:196-208.
4. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1549-58.
5. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:470-7.
6. Global Initiative for Asthma. 2012 Update: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Accessed at [www.ginasthma.org/](http://www.ginasthma.org/) on 28 August 2015.
7. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47:76-83.
8. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999;14:32-8.
9. Wallace BC, Small K, Brodley CE, Lau J, Trikalinos TA. Deploying an interactive machine learning system in an evidence-based practice center: abstractkr [Abstract]. In: Proceedings of the 2nd Association for Computing Machinery Special Interest Group in Health Informatics International Health Informatics Symposium, Miami, Florida, 28–30 January 2012. New York: Association for Computing Machinery; 2012:819-24.
10. Ip S, Hadar N, Keefe S, Parkin C, Iovin R, Balk EM, et al. A Web-based archive of systematic review data. *Syst Rev*. 2012;1:15.
11. Higgins JPT, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, UK: Wiley; 2008:187-241.
12. Cooper H, Hedges LV, eds. *The Handbook of Research Synthesis*. 1st ed. New York: Russell Sage Foundation; 1994.
13. Balk EM, Earley A, Patel K, Trikalinos TA, Dahabreh IJ. Empirical Assessment of Within-Arm Correlation Imputation in Trials of Continuous Outcomes. Report no. 12(13)-EHC141-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
14. Engauge Digitizer Qt4. Accessed at <http://digitizer.sourceforge.net> on 1 February 2015.
15. Raudenbush SW, Bryk AS. Empirical Bayes meta-analysis. *J Educ Stat*. 1985;10:75-98.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.



17. Murphy S, Sheffer AL, Pauwels R. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health publication no. 07-4051. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. Accessed at [www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf) on 28 August 2015.
18. OpenMeta[Analyst]. Accessed at [www.cebm.brown.edu/open\\_meta/](http://www.cebm.brown.edu/open_meta/) on 14 May 2015.
19. Altman LC, Munk Z, Seltzer J, Noonan N, Shingo S, Zhang J, et al. A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. Montelukast Asthma Study Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:50-6.
20. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:235-42.
21. Awad N, Joshi J, Naidu MUR, Airan C, Ushurani P, Singhal P, et al. Comparative evaluation of the efficacy of zafirlukast 20 mg tablets versus placebo in patients with mild to moderate asthma. *Indian Pract.* 2002;55:303-22.
22. Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, Gurné SE, Stryszak P, Lorber R, et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130:307-13.
23. Barnes NC, Pujet JC. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. *Thorax.* 1997;52:523-7.
24. Baumgartner RA, Martinez G, Edelman JM, Rodriguez Gomez GG, Bernstein M, Bird S, et al; Montelukast Asthma Study Group. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. *Eur Respir J.* 2003;21:123-8.
25. Busse W, Wolfe J, Storms W, Srebro S, Edwards L, Johnson M, et al. Fluticasone propionate compared with zafirlukast in controlling persistent asthma: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Fam Pract.* 2001;50:595-602.
26. Cakmak G, Demir T, Gemicioglu B, Aydemir A, Serdaroglu E, Donma O. The effects of add-on zafirlukast treatment to budesonide on bronchial hyperresponsiveness and serum levels of eosinophilic cationic protein and total antioxidant capacity in asthmatic patients. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204:249-56.
27. Capriles Hulett A, Yibirin MG, Garcia A, Hurtado D. Montelukast for the high impact of asthma exacerbations in Venezuela: a practical and valid approach for Latin America? *World Allergy Organiz J.* 2014;7:20.
28. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:9-14.
29. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, Glass M, Hanby LA, Bonuccelli CM. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. The Zafirlukast Trialists Group. *Clin Ther.* 1997;19:675-90.

30. Gao JM, Cai F, Peng M, Ma Y, Wang B. Montelukast improves air trapping, not airway remodeling, in patients with moderate-to-severe asthma: a pilot study. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:2229-34.
31. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Neale N, Parker D, et al. Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *Eur Respir J*. 2006;27:1144-51.
32. Helenius I, Lumme A, Ounap J, Obase Y, Ryttilä P, Sarna S, et al. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy*. 2004;59:39-44.
33. Huang CJ, Wang CH, Liu WT, Yang MC, Lin HC, Yu CT, et al. Zafirlukast improves pulmonary function in patients with moderate persistent asthma receiving regular inhaled steroids: a prospective randomized control study. *Chang Gung Med J*. 2003;26:554-60.
34. Israel E, Chervinsky PS, Friedman B, Van Bavel J, Skalky CS, Ghannam AF, et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:847-54.
35. Jayaram L, Duong M, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kamada D, Efthimiadis A, et al. Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma. *Eur Respir J*. 2005;25:41-6.
36. Jayaram L, Pizzichini E, Lemièrre C, Man SF, Cartier A, Hargreave FE, et al. Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. *Thorax*. 2005;60:100-5.
37. Kanazawa H, Yoshikawa T, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of pranlukast administration on vascular endothelial growth factor levels in asthmatic patients. *Chest*. 2004;125:1700-5.
38. Kanniess F, Richter K, Janicki S, Schleiss MB, Jörres RA, Magnussen H. Dose reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma. *Eur Respir J*. 2002;20:1080-7.
39. Kraft M, Cairns CB, Ellison MC, Pak J, Irvin C, Wenzel S. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest*. 2006;130:1726-32.
40. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1862-8.
41. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*. 1998;339:147-52.
42. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*. 1999;319:87-90.
43. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Piñeiro A, Wei LX, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:487-95.

44. Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi H, Kihara N, Sano Y, Yasuhara H, et al. Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast. *Chest*. 2002;121:732-8.
45. Nakamura Y, Hoshino M, Sim JJ, Ishii K, Hosaka K, Sakamoto T. Effect of the leukotriene receptor antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax*. 1998;53:835-41.
46. Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L, Bonuccelli CM, Calhoun WJ, Galant SP, et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:935-42.
47. Nathan RA, Minkwitz MC, Bonuccelli CM. Two first-line therapies in the treatment of mild asthma: use of peak flow variability as a predictor of effectiveness. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82:497-503.
48. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, Stauffer JL, Philpot E, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest*. 2005;128:1910-20.
49. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999;14:12-8.
50. Price D, Popov TA, Bjermer L, Lu S, Petrovic R, Vandormael K, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:763-71.
51. Reid DW, Misso NL, Aggarwal S, Thompson PJ, Johns DP, Walters EH. Tolerance and rebound with zafirlukast in patients with persistent asthma. *J Negat Results Biomed*. 2008;7:3.
52. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med*. 1998;158:1213-20.
53. Schäper C, Noga O, Koch B, Ewert R, Felix SB, Gläser S, et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:51-8.
54. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szeffler SJ, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:541-9.
55. Spector SL, Smith LJ, Glass M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D<sub>4</sub> receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCOLATE Asthma Trialists Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:618-23.
56. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:232-6.
57. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20:691-700.

58. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:264-9.
59. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:257-63.
60. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM; Challenge-Rescue Study Group. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med*. 2004;98:1051-62.
61. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szeffler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al; CARE Network. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1138-1144.e4.
62. Tohda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, Yasuhara H, et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1180-6.
63. Ulrik CS, Diamant Z. Effect of montelukast on excessive airway narrowing response to methacholine in adult asthmatic patients not on controller therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:64-8.
64. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, et al; CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003;58:204-10.
65. Wise RA, Bartlett SJ, Brown ED, Castro M, Cohen R, Holbrook JT, et al; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:436-44, 444e1-8.
66. Yoo SH, Park SH, Song JS, Kang KH, Park CS, Yoo JH, et al; Representing Korea Pranlukast Study Group. Clinical effects of pranlukast, an oral leukotriene receptor antagonist, in mild-to-moderate asthma: a 4 week randomized multicentre controlled trial. *Respirology*. 2001;6:15-21.
67. Yoshida S, Ishizaki Y, Shoji T, Onuma K, Nakagawa H, Nakabayashi M, et al. Effect of pranlukast on bronchial inflammation in patients with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1008-14.
68. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD, et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J*. 2006;27:307-15.
69. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63:453-62.

70. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *BMJ*. 2002;324:1545.
71. Currie GP, Lipworth BJ. Bronchoprotective effects of leukotriene receptor antagonists in asthma: a meta-analysis. *Chest*. 2002;122:146-50.
72. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S94-138.
73. Storms W, Michele TM, Knorr B, Noonan G, Shapiro G, Zhang J, et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:77-87.
74. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368:804-13.
75. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.

## Ενότητα 3. Πολλαπλή Σκλήρυνση

*Η περίληψη της δημοσίευσης που αντιστοιχεί στην παρούσα ενότητα βρίσκεται στο Παράρτημα.*

### 3.1 Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια πολυπαραγοντική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από υποτροπιάζουσες-διαλείπουσες διαταραχές και συνεχή συσσώρευση νευρολογικών ελλειμμάτων (1). Ο στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης είναι να τροποποιήσει την πορεία της νόσου μειώνοντας τον αριθμό και τη βαρύτητα των υποτροπών, μειώνοντας τη συσσώρευση των βλαβών και καθυστερώντας την εξέλιξη της αναπηρίας. Στις μέρες μας, επτά τροποποιητικές της νόσου ουσίες (που αντιστοιχούν σε δέκα κυκλοφορούντα στην αγορά σκευάσματα) είναι εγκεκριμένες για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (2,3): ιντερφερόνη β – 1b (IFNβ-1b) 250 mcg, ιντερφερόνη β – 1a (30 mcg, 22 mcg και 44 mcg), τεριφλουνομίδη (7 mg και 14 mg), οξική γλατιραμέρη 20 mg, ναταλιζουμάμπη 300 mg, φινγκολιμόδη 0.5 mg και μιτοξανδρόνη 12 mg/m<sup>2</sup>.

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων θεραπειών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για την υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (4), περιελάμβανε όλες τις θεραπείες (συνολικά 145· θεραπείες με άδεια κυκλοφορίας, θεραπείες υπό ανάπτυξη ή έρευνα και συνδυασμοί θεραπειών). Σε αυτή τη μετα-ανάλυση, δύο θεραπείες (ναταλιζουμάμπη και φινγκολιμόδη) βρέθηκαν ανώτερες του εικονικού φαρμάκου (άμεσες συγκρίσεις) ως προς τρία κύρια μέτρα έκβασης (ασθενείς χωρίς υποτροπή, ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου, ασθενείς χωρίς μεταβολές στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία). Στην ίδια ανάλυση, οι έμμεσες συγκρίσεις με IFNβ-1b έδειξαν ότι η αλεμτουζουμάμπη σχετιζόταν με καλύτερη ανταπόκριση στα παρακάτω μέτρα έκβασης: «ασθενείς χωρίς υποτροπή» και «ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου».

Στην παρούσα μελέτη, η σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μόνο των θεραπειών που έλαβαν άδεια κυκλοφορίας μέχρι το Νοέμβριο του 2012 αξιολογήθηκαν στα πλαίσια μιας μετα-ανάλυσης δικτύων θεραπειών (4-7). Το δίκτυο θεραπειών περιελάμβανε

όλες τις δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στην πολλαπλή σκλήρυνση που βρέθηκαν κατά τη συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας.

## 3.2 Μέθοδοι

### Αναζήτηση και επιλογή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

Η αναζήτηση δημοσιεύσεων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των θεραπειών με άδεια κυκλοφορίας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση πραγματοποιήθηκε στη βάση PubMed και το κεντρικό μητρώο κλινικών δοκιμών της Cochrane μέχρι τις 12 Νοεμβρίου 2012. Το κριτήριο αναζήτησης περιελάμβανε τον όρο «πολλαπλή σκλήρυνση» και τα ακόλουθα όρια τέθηκαν: «Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή», «Άνθρωποι», «Αγγλική γλώσσα» και «Όλοι Ενήλικες».

Οι τίτλοι και οι περιλήψεις των δημοσιευμένων άρθρων εξετάστηκαν ανεξάρτητα από δύο ερευνητές ώστε να εκτιμηθεί η καταλληλότητά τους για ένταξη στη μελέτη. Στη συνέχεια, σε όσα άρθρα θεωρήθηκε σκόπιμο, διαβάστηκε το σύνολο του κειμένου. Τελικώς, οι λίστες των βιβλιογραφικών παραπομπών στα υπό ένταξη άρθρα εξετάστηκαν για την ταυτοποίηση πρόσθετων άρθρων για ένταξη.

### Κριτήρια ένταξης

Για να συμπεριληφθεί στη μελέτη, μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έπρεπε τουλάχιστον μία θεραπευτική ομάδα να περιελάμβανε τη χορήγηση μιας εκ των κάτωθι θεραπειών: IFNβ-1b 250 mcg, IFN β-1a 30 mcg, IFN β-1a (22 mcg και 44 mcg), τεριφλουνομίδη (7 και 14 mg), οξική γλατιραμέρη, ναταλιζουμάμπη, φινγκολιμόδη και μιτοξανδρόνη. Επιπροσθέτως, οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έπρεπε να αφορούν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (δηλ., ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα νόσο, δευτεροπαθή εξελισσόμενη νόσο με υποτροπές ή πρωτοπαθή υποτροπιάζουσα νόσο ή συνδυασμούς των προηγούμενων). Μόνο οι μελέτες που παρείχαν επαρκή δεδομένα ώστε να υπολογισθούν οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (OR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) για τις παρακάτω εκβάσεις συμπεριλήφθηκαν: (α) «ασθενείς χωρίς υποτροπή», (β) «ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου», οριζόμενη ως αύξηση στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (γ) «ασθενείς χωρίς μεταβολές στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία», οριζόμενη ως

απουσία νέων ή επέκτασης υπαρχουσών βλαβών (T1 ή T2 ή βλάβες ενισχυμένες με σκιαγραφικό γαδολίνιο), και (δ) «ασθενείς με ανεπιθύμητο συμβάν». Στην ανάλυση των μεταβολών στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, χρησιμοποιήθηκαν κατά σειρά προτίμησης: οι βλάβες στην ακολουθία T2, οι βλάβες στην ακολουθία T1 όταν δεν υπήρχαν δεδομένα για τις βλάβες στην ακολουθία T2, οι ενισχυμένες με γαδολίνιο βλάβες όταν δίνονταν δεδομένα για βλάβες με τις παραπάνω ακολουθίες. Οι εκβάσεις «ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου» και «ασθενείς χωρίς μεταβολές στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία» γενικώς δύναται να ποικίλουν στις κλινικές δοκιμές.

Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αποκλείονταν στις παρακάτω περιπτώσεις: (α) μελέτες για οξείες υποτροπές, (β) δοκιμές διασταυρούμενης μετάβασης που δεν ανέφεραν δεδομένα για την πρώτη περίοδο, (γ) μελέτες με διαφορετικές μεθόδους χορήγησης και διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές του ίδιου φαρμάκου, (δ) μελέτες προέκτασης (extension studies), (ε) μελέτες με post-hoc ή αναδρομική ανάλυση. Όταν πολλαπλές δημοσιεύσεις της ίδιας χρονικής περιόδου μιας μελέτης ήταν διαθέσιμες, τότε μόνο τα δεδομένα από την πρώτη δημοσίευση περιλαμβάνονταν στην ανάλυση.

### **Εξαγωγή δεδομένων**

Για κάθε δοκιμή που περιελήφθηκε στην παρούσα μελέτη, εκτός από τα δεδομένα αναφορικά με τις προαναφερθείσες εκβάσεις, οι ακόλουθες πληροφορίες εξήχθησαν: όνομα πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, χώρα προέλευσης, τύπος υποτροπιάζουσας πολλαπλής σκλήρυνσης, μέγεθος δείγματος, θεραπείες, οδός χορήγησης θεραπειών, εθνικότητα, φύλο, ηλικία, διάρκεια νόσου, ενεργότητα νόσου κατά την έναρξη και είδος ανάλυσης. Η εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές.

### **Στατιστικές μέθοδοι**

Το μέγεθος της θεραπευτικής επίδρασης και η ακρίβεια του, για τη σύγκριση μεταξύ θεραπειών, εκτιμήθηκε με το λόγο σχετικών πιθανοτήτων και το 95% CI, αντίστοιχα. Στις απευθείας συγκρίσεις, όταν περισσότερες από δύο δοκιμές συγκρίναν τις ίδιες θεραπείες, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (8).



Μία έμμεση σύγκριση πραγματοποιήθηκε για όσες θεραπείες δεν είχαν συγκριθεί απευθείας μεταξύ τους (4, 5). Αν ένα φάρμακο C έχει συγκριθεί απευθείας με τα φάρμακα A και B, τότε ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων για τη σύγκριση των A και B υπολογίζεται όπως παρακάτω:  $(OR_{AVSB}) = \ln(OR_{AVSC}) - \ln(OR_{BvSC})$  και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίζεται υποθέτοντας την ύπαρξη ασυμπτωτικής κανονικότητας και την έλλειψη συνδιακύμανσης (4-6,9-11). Το δίκτυο θεραπειών κατασκευάστηκε χρησιμοποιώντας όλες τις παρατηρηθείσες συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών και η έμμεση ανάλυση χρησιμοποιεί όλα τα πιθανά μονοπάτια που παρέχονται από το δίκτυο (4). Οι έμμεσες συγκρίσεις για θεραπείες που είχαν ήδη συγκριθεί απευθείας μεταξύ τους δεν πραγματοποιήθηκαν. Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικός όταν το 95% CI δεν περιελάμβανε τη μονάδα.

Η μετα-ανάλυση δικτύου θεραπειών πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα NET-MS (Λάρισα, Ελλάδα, <http://netms.med.uth.gr>) (4) και το πρόγραμμα MetaAnalyst (Evidence-Based Practice Center, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA, [http://tuftscaes.org/meta\\_analyst](http://tuftscaes.org/meta_analyst)) (12).

### 3.3 Αποτελέσματα

#### Ενταγμένες μελέτες και περιληπτικά χαρακτηριστικά

Η βιβλιογραφική αναζήτηση στο PubMed και στο κεντρικό μητρώο κλινικών δοκιμών της Cochrane κατέληξε σε 1647 και 2512 τίτλους, αντίστοιχα. Μετά την εξέταση των τίτλων και των περιλήψεων και ολόκληρων των κειμένων όποτε κρίθηκε αναγκαίο, 48 δημοσιεύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (με 20455 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση) περιελήφθηκαν στην ανάλυση δικτύου θεραπειών. Σαράντα τρεις κλινικές δοκιμές για την έκβαση «ασθενείς χωρίς υποτροπή», 27 για την έκβαση «ασθενείς χωρίς εξέλιξη νόσου», 18 για την έκβαση «ασθενείς χωρίς μεταβολές στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία» και οκτώ για την έκβαση «ασθενείς με ανεπιθύμητο συμβάν». Οι δημοσιεύσεις των παραπάνω κλινικών δοκιμών πραγματοποιήθηκαν από το 1987 έως το 2012.

Το διάμεσο μέγεθος δείγματος μιας κλινικής δοκιμής ήταν 251 ασθενείς με ελάχιστο και μέγιστο αριθμό ασθενών 16 και 1796, αντίστοιχα. Οι κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν

διαφορετικούς τύπους υποτροπιάζουσας πολλαπλής σκλήρυνσης: υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα, δευτεροπαθής εξελισσόμενη και πρωτοπαθής υποτροπιάζουσα. Η πλειοψηφία των ασθενών ανήκε στη λευκή φυλή (97% των δοκιμών) και ήταν γυναίκες (65%). Οι συμμετέχοντες ήταν μεταξύ των ηλικιών 28 και 50 ετών. Στην έναρξη, η ενεργότητα της νόσου σύμφωνα με τη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας κυμαινόταν από 1.2 έως 5.3. Ο ετήσιος ρυθμός υποτροπών κυμαινόταν από 0.5 έως 3.6 και ο μέσος αριθμός απεικονιστικών βλαβών στην μαγνητική τομογραφία ποίκιλε από 0.1 έως 31. Η ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία εφαρμόστηκε στο 83% των μελετών.

### **Δίκτυα θεραπειών**

Για τις εκβάσεις «ασθενείς χωρίς υποτροπή», «ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου», «ασθενείς χωρίς μεταβολές στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία» και «ασθενείς με ανεπιθύμητα συμβάντα», τα αντίστοιχα δίκτυα αποτελούνταν από 37 (με εννιά άμεσες συγκρίσεις), 37 (με επτά άμεσες συγκρίσεις), 23 (με τρεις άμεσες συγκρίσεις) και 12 (με δύο άμεσες συγκρίσεις) ζεύγη θεραπειών, αντίστοιχα.

### **Ανάλυση άμεσων συγκρίσεων**

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των άμεσων συγκρίσεων μεταξύ των θεραπειών εμφανίζονται στον Πίνακα 1. Οι μόνες θεραπείες χωρίς άμεσες συγκρίσεις ήταν η ναταλιζουμάμπη, η IFN β-1a 22 mcg (η IFN β-1a 22 mcg είχε συγκριθεί απευθείας μόνο με την IFN β-1a 44 mcg) και η τεριφλουνομίδη (7 ή 14 mg). Οπότε, πέντε θεραπείες συγκρίθηκαν με τουλάχιστον μία άλλη θεραπεία για οποιαδήποτε έκβαση. Η IFN β-1a 44 mcg ήταν η θεραπεία συχνότερα συγκρινόμενη (με IFN β-1a 22 mcg, IFN β-1a 30 mcg, IFNβ-1b, οξική γλατιραμέρη). Παρ' ότι υπήρχε ένας σημαντικός αριθμός θεραπειών που δε συγκρίθηκαν απευθείας με άλλες, από την ανάλυση των έμμεσων συγκρίσεων προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπειών αυτών.

**Πίνακας 1.** Απευθείας συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών για τα μέτρα έκβασης [OR (95% CI)]

Συγκρίσεις	Ασθενείς χωρίς υποτροπή	Ασθενείς χωρίς εξέλιξη νόσου	Ασθενείς χωρίς μεταβολές στην MRI	Ασθενείς με ανεπιθύμητα συμβάντα
Τεριφλουνομίδη 7 mg vs. Τεριφλουνομίδη 14 mg	0.89 (0.66, 1.2)	0.94 (0.66, 1.35)	-	0.83 (0.51, 1.35)
Φινγκολιμόδη vs. IFN β-1a 30mcg	2.02 (1.46, 2.79)	1.38 (0.81, 2.36)	1.44 (1.08, 1.93)	0.56 (0.36, 0.87)
IFN β-1a 44 mcg vs. IFN β-1a 22mcg	1.28 (0.82, 2.00)	1.82 (0.89, 3.72)	-	-
IFN β-1a 44 mcg vs. IFN β-1a 30mcg	2.65 (0.08, 90.27)	-	-	-
IFN β-1a 44 mcg vs. IFN β-1b	1.71 (0.62, 4.75)	-	-	-
IFN β-1a 44 mcg vs. Οξική γλατιραμέρη	1.11 (0.82, 1.49)	0.72 (0.45, 1.16)	-	-
IFN β-1a 30mcg vs. IFN β-1b	0.42 (0.01, 14.61)	0.36 (0.17, 0.75)	0.29 (0.14, 0.57)	-
IFNβ-1b vs. Οξική γλατιραμέρη	0.72 (0.28, 1.84)	0.69 (0.53, 0.91)	0.91 (0.28, 3.03)	-

### Ασθενείς χωρίς υποτροπή

Συνολικά, οκτώ άμεσες συγκρίσεις θεραπειών βρέθηκαν. Η κάθε μία από τις παρακάτω τρεις συγκρίσεις αναφέρονταν σε δύο κλινικές δοκιμές (IFN β-1a 44mcg έναντι IFN β-1a 30mcg, IFN β-1a 30mcg έναντι IFNβ-1b και IFNβ-1b έναντι οξική γλατιραμέρης). Ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα πρόεκυψε μόνο από τις παραπάνω συγκρίσεις: φινγκολιμόδη έναντι IFN β-1a 30mcg (λόγος σχετικών πιθανοτήτων = 2.02, 95% CI 1.46, 2.79), που υποδεικνύει μια καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπευτική αντιμετώπιση με φινγκολιμόδη.

### Ασθενείς χωρίς εξέλιξη νόσου

Έξι απευθείας συγκρίσεις μεταξύ θεραπειών βρέθηκαν στις περιληφθείσες μελέτες. Η κάθε μία από τις παρακάτω συγκρίσεις αναφέρονταν σε δύο κλινικές δοκιμές (IFN β-1a

30mcg έναντι IFNβ-1b και IFNβ-1b έναντι οξική γλατιραμέρης). Η IFN β-1a 30mcg βρέθηκε κατώτερη της ιντερφερόνης β-1b (OR = 0.36, 95% CI 0.17, 0.75) και η IFNβ-1b της οξικής γλατιραμέρης (OR = 0.69, 95% CI 0.53, 0.91).

### **Ασθενείς χωρίς μεταβολές στη μαγνητική τομογραφία**

Για αυτή την έκβαση βρέθηκαν μόνο τρεις άμεσες συγκρίσεις και η κάθε μία από τις παρακάτω συγκρίσεις αναφέρονταν σε δύο κλινικές δοκιμές (IFN β-1a 30mcg έναντι IFNβ-1b και IFNβ-1b έναντι οξική γλατιραμέρης). Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα προέκυψαν για τις ακόλουθες συγκρίσεις: (α) φινγκολιμόδη έναντι IFN β-1a 30mcg (OR = 1.44, 95% CI 1.08, 1.93) και (β) IFN β-1a 30mcg έναντι IFNβ-1b (OR = 0.29, 95% CI 0.14, 0.57).

### **Ανεπιθύμητα συμβάντα**

Ο αριθμός των ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα αναφερόταν μόνο στις δοκιμές δύο συγκρίσεων: τεριφλουνομίδη 7 mg έναντι τεριφλουνομίδης 14 mg και φινγκολιμόδη έναντι IFN β-1a 30mcg. Ο αριθμός των ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν σημαντικά μικρότερος με τη φινγκολιμόδη συγκριτικά με την IFN β-1a 30mcg (OR = 0.56, 95% CI 0.36, 0.87).

### **Ανάλυση έμμεσων συγκρίσεων**

#### **Ασθενείς χωρίς υποτροπή**

Οι ασθενείς που έλαβαν IFN β-1a 30mcg και τεριφλουνομίδη 7 mg είχαν σημαντικά χειρότερη ανταπόκριση συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν ναταλιζουμάμπη και IFN β-1a 44mcg (OR = 0.44, 95% CI 0.30, 0.64 και OR = 0.49, 95% CI 0.29, 0.85, αντίστοιχα). Καμία άλλη σύγκριση μεταξύ φαρμάκων δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

#### **Ασθενείς χωρίς εξέλιξη νόσου**

Οι ασθενείς που έλαβαν φινγκολιμόδη και IFN β-1a 30mcg είχαν σημαντικά χαμηλότερη σχετική πιθανότητα ανταπόκρισης σε σύγκριση με τη ναταλιζουμάμπη (OR = 0.44, 95% CI 0.21, 0.91 και OR = 0.40, 95% CI 0.22, 0.76, αντίστοιχα). Επίσης, οι ασθενείς σε τεριφλουνομίδη (7 και 14 mg) είχαν σημαντικά χαμηλότερη σχετική πιθανότητα μη εξέλιξης της νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς σε IFN β-1a 44mcg (OR = 0.52, 95% CI 0.33, 0.82 και OR = 0.56, 95% CI 0.33, 0.95, αντίστοιχα). Οι ασθενείς που έλαβαν οξική γλατιραμέρη είχαν σημαντικά μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα μη εξέλιξης της νόσου συγκριτικά με

όσους έλαβαν IFN β-1a 22mcg, IFN β-1a 30mcg και τεριφλουνομίδη (7 και 14 mg) (OR = 3.55, 95% CI 2.58, 4.87· OR = 2.05, 95% CI 1.44, 2.91· OR = 2.73, 95% CI 2.15, 3.47 και OR = 2.57, 95% CI 2.03, 3.27, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, η IFNβ-1b βρέθηκε ανώτερη της IFN β-1a 22mcg (OR = 2.22, 95% CI 1.61, 3.06). Τέλος, η μιτοξανδρόνη ήταν πιο αποτελεσματική ως προς το συγκεκριμένο μέτρο έκβασης έναντι της IFN β-1a 22mcg, της IFN β-1a 30mcg, της τεριφλουνομίδη 7 mg και της φινγκολιμόδης (OR = 2.26, 95% CI 1.37, 3.73· OR = 3.83, 95% CI 2.32, 6.29· OR = 2.33, 95% CI 1.02, 5.33 και OR = 3.36, 95% CI 2.25, 5.02, αντίστοιχα).

### **Ασθενείς χωρίς μεταβολές στη μαγνητική τομογραφία**

Για το συγκεκριμένο μέτρο έκβασης παρατηρήθηκαν έξι στατιστικά σημαντικές συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών. Πιο συγκεκριμένα, η φινγκολιμόδη, η IFN β-1a 22mcg και η IFN β-1a 30mcg ήταν λιγότερο αποτελεσματικές συγκριτικά με τη ναταλιζουμάμπη (OR = 0.24, 95% CI 0.10, 0.58· OR = 0.33, 95% CI 0.16, 0.69 και OR = 0.25, 95% CI 0.09, 0.69, αντίστοιχα). Επίσης, η IFN β-1a 44mcg ήταν αποτελεσματικότερη των φινγκολιμόδης και IFN β-1a 30mcg (OR = 2.62, 95% CI 1.07, 6.46 και OR = 0.40, 95% CI 0.19, 0.82, αντίστοιχα). Τέλος, οι ασθενείς που έλαβαν οξική γλατιραμέρη είχαν μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα μη απεικονιστικής μεταβολής στη μαγνητική τομογραφία σε σχέση με το IFN β-1a 22mcg (OR = 2.57, 95% CI 1.07, 6.16).

### **Ανεπιθύμητα συμβάντα**

Η μοναδική σύγκριση που βρέθηκε στατιστικά σημαντική ήταν μεταξύ του φινγκολιμόδης και της ναταλιζουμάμπης (OR = 7.24, 95% CI 1.95, 26.94). Όλες οι υπόλοιπες συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών δεν απέδωσαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Αξίζει να σημειωθεί ότι έλειπαν δεδομένα για αρκετές συγκρίσεις.

## **3.4 Συζήτηση**

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάσθηκε μια ανάλυση δικτύων θεραπειών με άδεια κυκλοφορίας για την υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της σχετικής αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας των θεραπειών, ώστε να υποβοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής, ιδιαιτέρως λόγω της έλλειψης απευθείας συγκρίσεων μεταξύ των θεραπειών. Έτσι, η ανάλυση μέσω έμμεσων συγκρίσεων μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της σχετικής αποτελεσματικότητας των μελετών.

Το παρόν δίκτυο αποτελούνταν από 10 διαθέσιμα στην αγορά φαρμακευτικά προϊόντα. Η ανάλυση υπέδειξε καλύτερα αποτελέσματα για κάποιες θεραπείες (π.χ., ναταλιζουμάμπη), σε ορισμένα ωστόσο, μέτρα έκβασης. Καμία θεραπεία δε βρέθηκε ανώτερη σε όλα τα μέτρα έκβασης ενδιαφέροντος. Το προφίλ ασφαλείας δε μπορούσε να εκτιμηθεί επαρκώς λόγω του περιορισμένου αριθμού διαθέσιμων δεδομένων. Εν τούτοις, σημαντικώς περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα παρουσιάστηκαν στους ασθενείς που έλαβαν φινγκολιμόδη σε σύγκριση με όσους έλαβαν ναταλιζουμάμπη. Στην ερμηνεία των παρόντων ευρημάτων είναι αναγκαίο να τονισθεί εκ νέου ότι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα πρέπει πάντα να σταθμίζεται έναντι του προφίλ ασφαλείας και έτσι ο καθορισμός της «καλύτερης» θεραπείας καθίσταται πολυπλοκότερος. Στην παρούσα ανάλυση, η διάρκεια θεραπείας στις περιληφθείσες μελέτες κυμαινόταν από 6 έως 24 μήνες, με τη διάμεσο διάρκεια να φτάνει τους 12 μήνες. Παρ' όλα αυτά, όλες οι μελέτες ήταν εγκεκριμένες από ρυθμιστικές αρχές και έτσι μπορεί να υποθεθεί ότι ο χρόνος θεραπείας σε κάθε μία ήταν επαρκής ώστε να εξετασθεί τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η επίπτωση ανεπιθυμητών συμβάντων.

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε έχει αρκετά μειονεκτήματα και τα ευρήματα πρέπει να εξετασθούν και να ερμηνευθούν με προσοχή. Η απουσία επαρκούς αριθμού απευθείας συγκρίσεων απέτρεψε την εκτίμηση του βαθμού διαφοροποίησης των αποτελεσμάτων μεταξύ αυτών και των έμμεσων συγκρίσεων. Επιπλέον, η εναλλακτική χρησιμοποίησης Μπεϋζιανής ανάλυσης δεν προτιμήθηκε (13). Η ανάλυση δικτύων θεραπειών αποτελεί ουσιαστικά μια μελέτη παρατήρησης, καθώς οι έμμεσες συγκρίσεις δεν είναι τυχαιοποιημένες, και ως εκ τούτου διαφορές μεταξύ των πληθυσμών των μελετών (π.χ., στα δημογραφικά στοιχεία, στη βαρύτητα της νόσου, στους προγνωστικούς παράγοντες) μπορεί να υπάρχουν. Επιπρόσθετα, η χρησιμοποίηση περιληπτικών δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (και όχι δεδομένων μοναδικών ασθενών) αποτελεί ακόμα έναν περιορισμό της παρούσης μελέτη (14). Όμως, η ανάλυση έμμεσων συγκρίσεων προσφέρει τη δυνατότητα επεξεργασίας και ανάλυσης περισσότερων δεδομένων ειδικά λόγω της απουσίας επαρκούς αριθμού απευθείας συγκρίσεων. Τέλος, η επιλογή της βέλτιστης θεραπείας για την υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση με βάση το δίκτυο θεραπειών δεν είναι εύκολη διότι η πλειοψηφία των συγκρίσεων για τις περισσότερες εκβάσεις ήταν έμμεση και επίσης παρατηρήθηκε μεταβλητότητα των

κλινικών εκδηλώσεων. Έτσι, τα αποτελέσματα της παρούσης ανάλυσης δε μπορούν να γενικευθούν εύκολα πέρα από τις επιλεγμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

### 3.5 Βιβλιογραφία

1. Fitzner D, Simons M. Chronic progressive multiple sclerosis pathogenesis and neurodegeneration and therapeutic strategies. *Curr Neuropharmacol*, 2010;8:305–315.
2. Cohen JA. Emerging therapies for relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009;66:821–828.
3. Comi G. Treatment of multiple sclerosis: role of natalizumab. *Neurol Sci*, 2009;30(Suppl 2):S155–S158.
4. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther*, 2012;34:857–869.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 1997;50:683–691.
6. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*, 2002;21:2313–2324.
7. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther*, 2011;33:254–279.
8. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1986;7:177–188.
9. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 2005;9:1–134.
10. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*, 2009;338:b1147.
11. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*, 2005;331:897–900.
12. Wallace BC, Schmid CH, Lau J, Trikalinos TA. Meta-Analyst: software for meta-analysis of binary, continuous and diagnostic data. *BMC Med Res Methodol*, 2009;9:80.
13. van der Valk R, Webers CA, Lumley T, Hendrikse F, Prins MH, Schouten JS. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. *J Clin Epidemiol*, 2009;62:1279–1283.
14. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published metaanalyses. *BMJ*, 2003;326:472.



## Ενότητα 4. Φαρμακογενωμική

### 4.1. Εισαγωγή

Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται ευρέως σε ασθενείς με νόσο του Crohn που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε άλλες θεραπείες. Παρ' όλα αυτά, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία επαγωγής (1,2). Είναι σημαντικό λοιπόν να διευκρινισθεί αν οι διαφορές αυτές στην ανταπόκριση μεταξύ ασθενών καθορίζονται εν μέρει τουλάχιστον από γενετικούς παράγοντες. Σκεπτόμενοι λοιπόν τόσο το υψηλό κόστος όσο και το προφίλ ασφαλείας αυτών των θεραπευτικών παραγόντων, η επιλογή συγκεκριμένων ασθενών με «κατάλληλο» γενετικό προφίλ αποτελεί σίγουρα πρόκληση (3). Από όλους τους βιολογικούς παράγοντες, η ανταπόκριση στην ινφλιξιμάμπη είναι αυτή που έχει ερευνηθεί περισσότερο σε φαρμακογενετικές μελέτες (4,5).

Όλοι οι αντι-TNF παράγοντες έχουν ένα IgG1 Fc τμήμα, αλλά η συνεισφορά αυτού στην ανταπόκριση στη θεραπεία παραμένει αβέβαιη. Οι υποδοχείς για το IgG-Fc (FcR) είναι σημαντικοί ρυθμιστικοί παράγοντες των φλεγμονωδών αποκρίσεων (6). Εκφράζονται στα κύτταρα «φυσικούς φονείς», τα μακροφάγα, τα T-λεμφοκύτταρα, σε μια υποομάδα μονοκυττάρων και σε μαστοκύτταρα (7). Έχουν αναγνωριστεί τρεις κατηγορίες υποδοχέων που είναι ικανοί να συνδεθούν με IgG αντισώματα FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), και FcγRIII (CD16). Οι δύο τελευταίες κατηγορίες έχουν και πολλαπλές ισομορφές. Ο πιο συχνός πολυμορφισμός που παρατηρείται στην ισομορφή FcγRIIIA είναι η παρουσία θυμίνης (T) αντί της γουανίνης (G) στο έκτο εξόνιο του γονιδίου, το οποίο βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 1 (1q23). Ο αλλότυπος FcγRIIIA-158V(βαλίνη) έχει υψηλότερη συγγένεια για το IgG1 σε σχέση με τον αλλότυπο FcγRIIIA-158F(φαινυλαλανίνη), και τα κύτταρα φυσικοί φονείς από τα άτομα V/V είναι ισχυρότερα στην αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταρομεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα σε χαμηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων. Η συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με την ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες έχει μελετηθεί περισσότερο στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και το 2014 δημοσιεύθηκε μετα-ανάλυση των μελετών από τους Lee και συνεργάτες (8). Σε αυτή τη μετα-ανάλυση, τόσο η ύπαρξη VV+VF γονοτύπου όσο και η ύπαρξη FF+VF γονοτύπου δε φάνηκε να σχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες.

Σκοπός της παρούσης μετα-ανάλυσης ήταν η εξακρίβωση τυχόν συσχέτισης μεταξύ του FcγRIIIA-158 V/F πολυμορφισμού και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη σε ασθενείς με νόσο Crohn.

## 4.2 Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο MEDLINE (μέσω Pubmed) χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους όρους: (fcgriiia[tw] OR fcgr3a[tw] OR FcγgammaRIIIA[tw] OR FcγgammaRiiia[tw]) AND (Crohn\*[tw] OR anti-TNF[tw] OR infliximab[tw]). Επίσης, αναζητήθηκαν τυχόν επιπλέον δεδομένα στο HuGE Navigator. Η τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε τον Ιανουάριο του 2016. Τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα μετα-ανάλυση περιελάμβαναν τα ακόλουθα: μελέτη που εξέταζε τη συσχέτιση μεταξύ του FcγRIIIA-158 V/F πολυμορφισμού και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη σε ασθενείς με νόσο Crohn· μελέτη που παρείχε δεδομένα αρκετά για να υπολογισθεί λόγος σχετικών πιθανοτήτων για την ανταπόκριση στη θεραπεία· μελέτη στην αγγλική γλώσσα. Από κάθε μελέτη εξήχθησαν τα ακόλουθα στοιχεία: όνομα πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, χώρα προέλευσης της μελέτης, χρονική περίοδος παρακολούθησης για ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη, ορισμός ανταπόκρισης στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη, ο αριθμός ασθενών με ανταπόκριση στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη ανά γονότυπο και ο συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν ινφλιξιμάμπη ανά γονότυπο. Σε περίπτωση που οι ασθενείς ταξινομούνταν σε αυτούς με πλήρη ανταπόκριση και σε αυτούς με μερική ανταπόκριση, αυτοί συμπτύχθηκαν σε μια κατηγορία. Σκοπός της στατιστικής ανάλυσης ήταν η εξέταση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ του υπό εξέταση πολυμορφισμού με την ανταπόκριση στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη όπως προκύπτει από τη σύνθεση των συναφών μελετών. Σε κάθε μελέτη ξεχωριστά χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση που δεν προκαθορίζει γενετικό μοντέλο κληρονομής, ο γενικευμένος λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Generalized Odds Ratio, OR<sub>G</sub>) (9). Το OR<sub>G</sub> είναι ένα στατιστικό μέτρο που αξιοποιεί τη συνολική κατανομή του γονότυπου (δηλαδή, δεν συμπίπτει γονοτύπους όπως γίνεται π.χ. στο επικρατές μοντέλο) και προσφέρει μια εκτίμηση της συνολικής σχετικής πιθανότητας ανταπόκρισης στη θεραπεία ανάλογα με τη γενετική επιβάρυνση των ατόμων. Το OR<sub>G</sub> ορίζεται ως ο λόγος της σχετικής πιθανότητας ενός ατόμου να μην ανταποκριθεί στη θεραπεία προς τη σχετική

πιθανότητα να ανταποκριθεί στη θεραπεία, δεδομένου ότι το άτομο χωρίς ανταπόκριση έχει υψηλότερη γενετική επιβάρυνση σε σχέση με το άτομο με ανταπόκριση:

$$OR_G = \frac{\text{Probability of being non-responder, non-responder has high mutational load}}{\text{Probability of being responder, responder has low mutational load}}$$

Ως εκ τούτου, αν το  $OR_G > 1$  τότε η παρουσία αυξημένης γενετικής επιβάρυνσης σχετίζεται με υψηλότερη σχετική πιθανότητα μη ανταπόκρισης. Για την μετα-ανάλυση των μελετών χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό ORGGASMA, με το οποίο υπολογίσθηκε το σταθμισμένο  $OR_G$  και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης με τη μέθοδο των τυχαίων επιδράσεων. Η παρουσία στατιστικής ετερογένειας εκτιμήθηκε με το Q και το  $I^2$ .

### 4.3 Αποτελέσματα

Η βιβλιογραφική αναζήτηση απέφερε συνολικά 24 αναφορές στο MEDLINE και 5 στο HuGE Navigator. Συνολικά, τέσσερις μελέτες (10,11,12,13) μέχρι σήμερα έχουν εξετάσει αν τα άτομα με FcγRIIIA - 158V/V γονότυπο είχαν καλύτερη κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη. Η μία μελέτη (13) δε μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη μετα-ανάλυση γιατί δεν παρουσίαζε τον αριθμό των ατόμων με ανταπόκριση στη θεραπεία ανά γονότυπο.

Τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά των μελετών δίνονται περιληπτικά στον παρακάτω πίνακα:

Μελέτη	Χώρα	Αριθμός ασθενών	Μέση Ηλικία	Άρρεν φύλο (%)	Μέση Διάρκεια νόσου, έτη	Εντόπιση νόσου (%)	Δόση ινφλιξιμάμπης
Papamichael et al. 2011	Ελλάδα	106	27.33 - 32	71	5.84 – 7.6	Κόλον (18), Ειλεός-Κόλον (49), Αν. ΓΕΣ (7)	5 mg/kg (0,2,6 και ανά 8 εβδομάδες έπειτα)
Louis et al. 2006		344	Διάμεσος 35	42.7	Διάμεσος 8	-	5 mg/kg (μονήρης δόση)
Louis et al. 2004	Βέλγιο	200	Διάμεσος 34	39	-	Ειλεός (19.5), Κόλον (34.5),	5 mg/kg (μονήρης)

Ειλεός-Κόλον (40.5), δόση)

Πρωκτός (38.5),

Αν. ΓΕΣ (5.5)

Οι ηλικίες των ασθενών στις μελέτες κυμαίνονταν μεταξύ των 30-35 ετών. Στις μελέτες από Louis και συνεργάτες η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γυναίκες σε αντίθεση με τη μελέτη από Paramichael και συνεργάτες. Η δόση της ινφλιξιμάμπης που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ίδια σε όλες τις μελέτες, όμως διέφερε το χρονικό σημείο αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Στη μελέτη του Paramichael η ινφλιξιμάμπη δόθηκε στην έναρξη, τη 2<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> εβδομάδα και κάθε 8 εβδομάδες έπειτα, ενώ η αξιολόγηση της ανταπόκρισης πραγματοποιήθηκε στις 12 εβδομάδες. Στη μελέτη του Louis 2004 η αξιολόγηση της ανταπόκρισης έγινε μετά από μονήρη δόση στις 4 εβδομάδες. Τέλος, στη μελέτη Louis 2006 που ήταν επιμέρους ανάλυση της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ACCENT αξιολόγησαν την ανταπόκριση μετά από μονήρη δόση στις 2 εβδομάδες. Οι μελέτες Louis 2004 και 2006 όρισαν ως πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία την πτώση στο CDAI κάτω από τους 150 πόντους, ενώ ως μερική ανταπόκριση την πτώση τουλάχιστον 70 πόντων στο CDAI από την έναρξη της νόσου. Η μελέτη του Paramichael χρησιμοποίησε το συνδυασμό τριών παραμέτρων για τον ορισμό της ανταπόκρισης στη θεραπεία: Harvey-Bradshaw Index (HBI), επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού και βλεννογονική επούλωση (μετά από ενδοσκόπηση). Η πλήρης ανταπόκριση ορίστηκε ως HBI<4, φυσιολογικά επίπεδα CRP και πλήρης βλεννογονική επούλωση. Η μερική ανταπόκριση ορίστηκε ως πτώση στο HBI μεγαλύτερη από 50% από την έναρξη, αυξημένα επίπεδα CRP και μερική μόνο βλεννογονική επούλωση. Τέλος, η μη-ανταπόκριση ορίστηκε ως καμία αλλαγή στο HBI, στα επίπεδα CRP και στα αρχικά ευρήματα της ενδοσκόπησης.

#### **Συσχέτιση του πολυμορφισμού με την ανταπόκριση στη θεραπεία**

Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για κάθε μελέτη παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

<b>Μελέτη</b>	<b>OR<sub>G</sub> (95% CI)</b>
<b>Paramichael et al. 2011</b>	3.18 (1.14, 8.85)

Louis et al. 2006	0.25 (0.15, 0.42)
Louis et al. 2004	1.32 (0.77, 2.26)

Στη μετα-ανάλυση δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του FcγRIIIA-158 V/F πολυμορφισμού και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη (pooled OR<sub>G</sub> = 0.97· 95% CI: 0.24, 3.99). Η στατιστική ετερογένεια που βρέθηκε ήταν σημαντική (p < 0.001 και I<sup>2</sup> = 92%). Η πιθανότητα συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (publication bias) δε μπορούσε να εκτιμηθεί είτε απεικονιστικά μέσω funnel plot είτε στατιστικά με το Egger's test λόγω του περιορισμένου αριθμού μελετών.

#### 4.4 Συζήτηση

Στην παρούσα μετα-ανάλυση δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του FcγRIIIA-158 V/F πολυμορφισμού και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη. Ο μηχανισμός δράσης της ινφλιξιμάμπης φαίνεται πως είναι πολυδιάστατος και η ανταπόκριση σε αυτή φαίνεται να επηρεάζεται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες. Το ποσοστό των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην ινφλιξιμάμπη φαίνεται πως αγγίζει το 25%, ενώ ένα επίσης σημαντικό ποσοστό έχει ανεπαρκή ανταπόκριση σε αυτή. Λόγω του υψηλού κόστους και της πιθανότητας σπάνιων αλλά σοβαρών ανεπιθυμητών ενεργειών η διαφοροποιημένη ανταπόκριση των ασθενών με νόσο Crohn έχει λάβει μεγάλη προσοχή.

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες γενετικής συσχέτισης έχουν αναδείξει τη συσχέτιση συγκεκριμένων γενετικών τόπων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn. Παρ'όλα αυτά οι μελέτες φαρμακογενωμικής που έχουν πραγματοποιηθεί είναι περιορισμένες και τα αποτελέσματά τους αντικρουόμενα. Σε δύο μελέτες (14,15) δεν κατάφεραν να βρουν συσχέτιση μεταξύ μεταλλάξεων του γονιδίου NOD2/CARD15 και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη σε μία ομάδα 779 ασθενών συνολικά με νόσο Crohn. Αντιθέτως, οι Taylor και συνεργάτες (16) ανέφεραν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του LTA απλοτύπου και της μη ανταπόκρισης στην ινφλιξιμάμπη. Παρ' όλα αυτά, νεότερη μελέτη δεν επιβεβαίωσε το προηγούμενο εύρημα (17).

Συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου FcγRIIIa και της ανταπόκρισης στη ριτουξιμάμπη έχει φανεί σε μία μελέτη σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα (18) και σε μία μετα-ανάλυση σε

ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (8). Στη μετα-ανάλυση όμως, δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας του V αλληλομόρφου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα φορείς V αλληλομόρφου (γονότυπος VV + VF) είχαν μειωμένη σχετική πιθανότητα μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με ριτουξιμάμπη (OR = 0.56· p=0.007), ενώ ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων ήταν μη στατιστικά σημαντικός για τους ασθενείς με ινφλιξιμάμπη (OR = 1.33· p=0.19).

Αναμφίβολα, η παρουσία σημαντικής στατιστικής ετερογένειας, μέρος της οποίας πιθανότατα οφείλεται στη χρήση διαφορετικών ορισμών για την ανταπόκριση στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη περιορίζουν τα συμπεράσματα της παρούσης μετα-ανάλυσης. Επίσης, οι μελέτες διέφεραν και ως προς κάποια άλλα χαρακτηριστικά, όπως το ποσοστό των ανδρών, η εντόπιση της νόσου, τα ποσοστά συγχορηγούμενων φαρμάκων, το δοσολογικό σχήμα, αλλά και ο χρόνος αξιολόγησης της ανταπόκρισης. Η χρήση κοινών ορισμών και ομοιογενών πληθυσμών σε μελλοντικές μελέτες θα συμβάλει στην εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Η νόσος Crohn είναι πιθανόν να αποτελέσει μία από τις πρώτες πολύπλοκες νόσους που η γενετική έρευνα θα προσφέρει ευρύτερες κλινικές εφαρμογές. Οι μέχρι στιγμής μελέτες φαρμακογενετικής δεν έχουν κατορθώσει να παρουσιάσουν πειστικά ευρήματα, αλλά η ανάδειξη καινούριων γενετικών τόπων προσφέρει υποψήφια γονίδια για τέτοιες μελέτες.

## 4.5 Βιβλιογραφία

1. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58:492-500.
2. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):863-73.
3. Mascheretti S, Schreiber S. The role of pharmacogenomics in the prediction of efficacy of anti-TNF therapy in patients with Crohn's disease. *Pharmacogenomics* 2004;5:479-486.
4. Katsanos KH, Papadakis KA. Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics*. 2014 Dec;15(16):2049-62.
5. Török HP, Göke B, Konrad A. Pharmacogenetics of Crohn's disease. *Pharmacogenomics*. 2008 Jul;9(7):881-93.
6. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:275-90.
7. Koene HR, Kleijer M, Algra J, Roos D, von dem Borne AE, de Haas M. Fc gammaRIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell Fc gammaRIIIa, independently of the Fc gammaRIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood*. 1997 Aug 1;90(3):1109-14.
8. Lee YH, Bae SC, Song GG. Functional FCGR3A 158 V/F and IL-6 -174 C/G polymorphisms predict response to biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2014 Oct;34(10):1409-15.
9. Zintzaras E. The generalized odds ratio as a measure of genetic risk effect in the analysis and meta-analysis of association studies. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 2010;9:Article21.
10. Papamichael K, Gazouli M, Karakoidas C, Panayotou I, Roma-Giannikou E, Mantzaris GJ. Association of TNF and FcγRIIIA gene polymorphisms with differential response to infliximab in a Greek cohort of Crohn's disease patients. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(1):35-40.
11. Louis EJ, Watier HE, Schreiber S, Hampe J, Taillard F, Olson A, et al. Polymorphism in IgG Fc receptor gene FCGR3A and response to infliximab in Crohn's disease: a subanalysis of the ACCENT I study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Dec;16(12):911-4.
12. Louis E, El Ghouli Z, Vermeire S, Dall'Ozzo S, Rutgeerts P, Paintaud G, et al. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Mar 1;19(5):511-9.
13. Moroi R, Endo K, Kinouchi Y, Shiga H, Kakuta Y, Kuroha M, et al. FCGR3A-158 polymorphism influences the biological response to infliximab in Crohn's disease through affecting the ADCC activity. *Immunogenetics*. 2013 Apr;65(4):265-71.
14. Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Belaiche J, et al. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002 Jul;123(1):106-11.
15. Mascheretti S, Hampe J, Croucher PJ, Nikolaus S, Andus T, Schubert S, et al. Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene: an analysis in 534 patients from two multicenter, prospective GCP-level trials. *Pharmacogenetics*. 2002 Oct;12(7):509-15.

16. Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, et al. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1347-55.
17. Dideberg V, Louis E, Farnir F, Bertoli S, Vermeire S, Rutgeerts P, et al. Lymphotoxin alpha gene in Crohn's disease patients: absence of implication in the response to infliximab in a large cohort study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 May;16(5):369-73.
18. Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):3940-7.



## Παράρτημα

### Περιλήψεις σχετικών δημοσιεύσεων υποψηφίου διδάκτορα

#### Ενότητα 1

**Clin Ther.** 2016 Apr 16. pii: S0149-2918(16)30155-2. doi:10.1016/j.clinthera.2016.03.018.  
[Epub ahead of print]

#### **Efficacy and Safety Profile of Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ Versus Anti-integrin Agents for the Treatment of Crohn's Disease: A Network Meta-analysis of Indirect Comparisons.**

**Miligkos M**, Papamichael K, Vande Castele N, Mantzaris GJ, Gils A, Levesque BG, Zintzaras E.

**PURPOSE:** To compare the benefits and harms of anti-tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and anti-integrin agents as induction and maintenance therapy in adult patients with Crohn's disease.

**METHODS:** We searched MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception through July 2015 for randomized clinical trials in patients with Crohn's disease who reported response or remission with anti-TNF- $\alpha$  or anti-integrin agents administered as induction and/or maintenance therapy. Data on the study population, interventions, outcome measures, adverse events, and study methods were extracted independently by 2 authors.

**FINDINGS:** Among 2503 citations identified, 23 met the eligibility criteria. Random-effects model meta-analyses and network meta-analyses were performed. No statistically significant difference was observed between anti-TNF- $\alpha$  and anti-integrin agents with respect to induction and maintenance of response (odds ratio [OR] = 1.20 [95% CI, 0.73-1.96] from 14 trials and OR = 1.23 [95% CI, 0.50-3.03] from 8 trials, respectively) or remission (OR = 1.13 [95% CI, 0.72-1.76] from 17 trials and OR = 1.18 [95% CI, 0.55-2.50] from 9 trials, respectively). No difference was observed in the indirect comparison of trials that reported results on the subgroup of anti-TNF- $\alpha$  naive patients. The proportions of patients with adverse events, infections, and treatment discontinuations were similar between the agents.

**IMPLICATIONS:** Our indirect treatment comparisons did not find a statistically significant difference between anti-TNF- $\alpha$  and anti-integrin agents for induction or maintenance therapy. In the absence of head-to-head comparisons, it remains unclear which patient is more likely to respond better to any of these agents.

## Ενότητα 2

**Ann Intern Med.** 2015 Nov 17;163(10):756-67. doi: 10.7326/M15-1059. Epub 2015 Sep 22.

### **Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis.**

**Miligkos M**, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM.

**BACKGROUND:** Leukotriene-receptor antagonists (LTRAs) are recommended as an alternative treatment in patients with mild asthma, but their effect compared with placebo is unclear.

**PURPOSE:** To determine the benefits and harms of LTRAs as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroids compared with placebo in adults and adolescents with asthma.

**DATA SOURCES:** MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception through June 2015.

**STUDY SELECTION:** Peer-reviewed, English-language, randomized, controlled trials in patients with asthma that reported the effect of LTRAs versus placebo on measures of asthma control.

**DATA EXTRACTION:** Three researchers extracted data on study population, interventions, outcome measures, and adverse events. One researcher assessed risk of bias.

**DATA SYNTHESIS:** Of the 2008 abstracts that were screened, 50 trials met eligibility criteria. Random-effects meta-analyses of 6 trials of LTRA monotherapy showed that LTRAs reduced the risk for an exacerbation (summary risk ratio [RR], 0.60 [95% CI, 0.44 to 0.81]). In 4 trials of LTRAs as add-on therapy to inhaled corticosteroids, the summary RR for exacerbation was 0.80 (CI, 0.60 to 1.07). Leukotriene-receptor antagonists either as monotherapy or as add-on therapy to inhaled corticosteroids increased FEV<sub>1</sub>, whereas FEV<sub>1</sub> percentage of predicted values was improved only in trials of LTRA monotherapy. Adverse event rates were similar in the intervention and comparator groups.

**LIMITATION:** Variation in definitions and reporting of outcomes, high risk of bias in some studies, heterogeneity of findings, possible selective outcome reporting bias, and inability to assess the effect of asthma severity on summary estimates.

**CONCLUSION:** Leukotriene-receptor antagonists as monotherapy improved asthma control compared with placebo, but which patients are most likely to respond to treatment with LTRAs remains unclear.

### Ενότητα 3

**J Clin Pharm Ther.** 2013 Dec;38(6):433-9. doi: 10.1111/jcpt.12090. Epub 2013 Aug 20.

**A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis.**

Hadjigeorgiou GM, Doxani C, **Miligkos M**, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, Mprotsis T, Grigoriadis N, Zintzaras E.

**WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE:** The relative effectiveness and safety profile of the treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis (MS) are not well known because randomized controlled trials with head-to-head comparisons between these treatments do not exist. Thus, a network of multiple-treatments meta-analysis was performed using four clinical outcomes: 'patients free of relapse', 'patients without disease progression', 'patients without MRI progression' and 'patients with adverse events'.

**METHODS:** Randomized controlled trials (RCTs) on MS were systematically searched in PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trial. The network analysis performed pairwise comparisons between the marketed treatments (Betaferon 250mcg, Avonex 30mcg, Rebif 44mcg, Rebif 22mcg, Aubagio 7 mg, Aubagio 14 mg, Copaxone 20 mg, Tysabri 300 mg, Gilenya 0.5 mg and Novantrone 12 mg/m(2)) using direct and indirect analyses.

**RESULTS AND DISCUSSION:** The analysis included 48 articles, involving 20455 patients with MS. The direct analysis showed better response for more than one outcome for Gilenya compared with Avonex ('patients free of relapse' and 'patients without MRI progression') and for Betaferon compared with Avonex ('patients without disease progression' and 'patients without MRI progression'). The indirect analysis indicated that Tysabri may have better relative effectiveness compared with the other treatments for two outcomes: 'patients free of relapse' and 'patients without MRI progression'. Regarding 'patients with adverse events', no data were available for all comparisons to make fair inferences.

**WHAT IS NEW AND CONCLUSION:** This was an attempt, for the first time, to compare the efficacy and safety profile of existing approved treatments for relapsing MS. Although some treatments have shown better response, the results of the network analysis should be interpreted with caution because of the lack of RCTs with head-to-head comparisons between treatments.