



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ
ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**Μετά-ανάλυση για την Προστασία που Προσφέρει ο Αντί-γριπικός
Εμβολιασμός έναντι της Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Ελένη Φέγγου

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Υπεύθυνοι Καθηγητές:

Παντελής Μπάγκος
Καθηγητής – Κοσμήτορας

Μαριαλένα Τριβέλλα
Senior Researcher in Systematic Review Methodology

Λαμία, 2019-2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**Μετά-ανάλυση για την Προστασία που Προσφέρει ο Αντί-γριπικός
Εμβολιασμός έναντι της Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Ελένη Φέγγου

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέποντες:

Παντελής Μπάγκος

Καθηγητής – Κοσμήτορας

Μαριαλένα Τριβέλλα

Senior Medical Statistician in Systematic Review Methodology

University of Oxford

Λαμία, 2019-2020

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή της πτυχιακής μου εργασίας Δρ. Παντελή Μπάγκο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση της και την αξιόλογη συνεργασία μας.

Επίσης, ευχαριστώ την Δρ. Μαριαλένα Τριβέλλα για την καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας, τις υποδείξεις της, το αμείωτο ενδιαφέρον της και για την έμπνευση που μου έδωσε να ασχοληθώ με τον κλάδο αυτό τόσο στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας όσο και πέρα από αυτό.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον Δρ. Νίκο Καδόγλου, εξειδικευμένο στην καρδιακή ανεπάρκεια, λέκτορα καρδιολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κύπρου και επιστημονικού συνεργάτη στο Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, για τις πολύτιμες συμβουλές του και την καθοδήγηση του όσον αφορά το κλινικό μέρος της εργασίας. Μέσω της συνεργασίας μας, μου δόθηκε η δυνατότητα να έρθω σε επαφή με τις απαραίτητες γνώσεις για την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου και τους φίλους μου για τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την πίστη τους σε εμένα καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽¹⁾, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί **χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά** και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.
2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί **παράθεση χωρίς εισαγωγικά**, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφική. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.
3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια
4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.

Ημερομηνία:/...../2020

Ο – Η Δηλ.

(Υπογραφή)

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

**Μετά-ανάλυση για την Προστασία που Προσφέρει ο Αντί-γριπικός
Εμβολιασμός έναντι της Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Ελένη Φέγγου

Τριμελής Επιτροπή:

Ονοματεπώνυμο, Βαθμίδα(επιβλέπων/σα)

Ονοματεπώνυμο, Βαθμίδα.....

Ονοματεπώνυμο, Βαθμίδα.....

Περιεχόμενα

ΣΥΝΟΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
Κεφάλαιο 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
1.1. Γενικές Αρχές	3
1.2. Σκοπός Εργασίας και Σημαντικότητα Διεξαγωγής της Έρευνας.....	3
1.3. Σχέδιο Εργασίας.....	3
Κεφάλαιο 2 - ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ.....	5
2.1. Υπόβαθρο.....	5
2.2. Η Συστηματική Ανασκόπηση	5
2.3. Η Μετά-Ανάλυση	7
2.3.1. Τύποι Δεδομένων	8
2.3.2. Μοντέλα Σταθερών και Τυχαίων Επιδράσεων	10
2.3.3. Ανίχνευση Ετερογένειας	10
2.4. Κλινικές Έννοιες	11
2.4.1. Η Καρδιακή Ανεπάρκεια	11
2.4.2. Εμβόλιο Γρίπης	11
Κεφάλαιο 3 - ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	13
3.1. Σκοπός.....	13
3.2. Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού Μελετών (PICOS).....	13
3.2.1. Τύπος Συμμετεχόντων	13
3.2.2. Είδος Παρεμβάσεων	13
3.2.3. Ορισμός Συγκρίσεων.....	13
3.2.4. Τύπος Μελετών.....	13
3.3. Εξεταζόμενα Αποτελέσματα	14
3.4. Μέθοδος Αναζήτησης.....	14
3.5. Μέθοδος Εξαγωγής Δεδομένων και Μέτρησης των Αποτελεσμάτων	15
3.6. Χειρισμός Μελετών με Ελλιπή Δεδομένα	16
3.7. Εκτίμηση Κινδύνου Μεροληψίας (Risk of Bias).....	16
3.8. Ετερογένεια Αποτελεσμάτων	16
3.9. Σύθεση Δεδομένων	17
3.10. Ανάλυση Ευαισθησίας και Ανάλυση σε Υποομάδες	17
Κεφάλαιο 4 - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	18

4.1. Αποτελέσματα Αναζήτησης	18
4.2. Περιγραφή Μελετών	19
4.2.1. Συμπεριλαμβανόμενες Μελέτες.....	19
4.2.2. Πληθυσμός και Συμμετέχοντες.....	21
4.2.3. Μελέτες που Απορρίφθηκαν	21
4.2.4. Μελέτες «Υπό Αξιολόγηση»	22
4.2.5. Μελέτες Υπό Εξέλιξη.....	23
4.2.6. Κίνδυνος Μεροληψίας.....	23
4.3. Εξεταζόμενα Αποτελέσματα	24
4.3.1. Κίνδυνος Θνησιμότητας πάσης φύσεως	24
4.3.2. Κίνδυνος Νοσηλείας λόγω ΚΑ.....	25
4.3.3. Κίνδυνος Καρδιαγγειακής Θνησιμότητας.....	26
4.3.4. Σύνθετα Αποτελέσματα	27
4.4. Συμπεράσματα.....	27
Κεφάλαιο 5 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	28
5.1. Συζήτηση	28
5.2. Περιορισμοί	28
Βιβλιογραφία	30
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	34
ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΩΝ	34
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	35

ΣΥΝΟΨΗ

Υπόβαθρο: Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι μία πολύπλοκη καρδιαγγειακή πάθηση που χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως. Η συσχέτιση της γρίπης με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι συχνή, χωρίς όμως να έχει αποδειχτεί με ισχυρά στοιχεία.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση που αποσκοπεί στο να συνοψιστεί η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ).

Μέθοδοι: Για την διεξαγωγή της συστηματικής ανασκόπησης συλλέχθηκαν και μελετήθηκαν 29 έρευνες που αφορούσαν ασθενείς με προϋπάρχουσα Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) στους οποίους χορηγήθηκε το αντιγριπικό εμβόλιο. Τα εξεταζόμενα αποτελέσματα ήταν η πάσης φύσεως θνησιμότητα, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου, και η νοσηλεία τους λόγω ΚΑ ή ο συνδυασμός τους. Ο κίνδυνος μεροληψίας (Risk of bias) της κάθε έρευνας μελετήθηκε σύμφωνα με το εργαλείο ROBINS-I. (Παράρτημα 6). Η παραπάνω έρευνα έγινε σύμφωνα με τα το πρότυπο και τη μεθοδολογία της Cochrane.

Αποτελέσματα: Δεδομένα για μετά-ανάλυση έδωσαν οι 8 από τις συμπεριλαμβανόμενες έρευνες. Στο σύνολο τους τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης δείχνουν ότι το εμβόλιο της γρίπης επηρεάζει θετικά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αποτελέσματα όπως η πάσης φύσεως θνησιμότητα (HR = 0.83(95% CI: 0.77-0.89) από την ανάλυση μη προσαρμοσμένων δεδομένων και (HR = 0.82(95% CI: 0.78-0.86) από την ανάλυση προσαρμοσμένων δεδομένων, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων (HR = 0.80(95% CI: 0.77-0.84) και η νοσηλεία λόγω ΚΑ ((HR = 0.52(95% CI: 0.37-0.74). Στα πλαίσια των σύνθετων αποτελεσμάτων, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα του αντιγριπικού εμβολιασμού.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τα στοιχεία από τη μετά-ανάλυση, ο ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης φαίνεται να είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο για τη βελτίωση της επιβίωσης και την πρόληψη, σε κάποιο βαθμό, επεισοδίων οξείας ΚΑ.

Λέξεις Κλειδιά: Καρδιακή Ανεπάρκεια; Εμβόλιο Γρίπης;

ABSTRACT

Background: Heart Failure is a complex cardiovascular disease with high morbidity and mortality worldwide. The association of influenza with cardiovascular morbidity and mortality is often but has not been proven by strong evidence

Objectives: The aim of the project was the exploration of the safety and effectiveness of the anti-influenza vaccine in patients with heart failure.

Methods: In order to conduct the systematic review, 29 individual studies were selected, which referred patients with pre-existing Heart Failure (HF) who received the anti-influenza vaccination. The primary outcomes were all-cause mortality, mortality due to cardiovascular disease, hospitalization due to HF and the composite outcome of them all. The assessment of bias of each study was conducted according to the ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-Randomized Studies of Interventions) (Appendix 6). The current study was based on the Cochrane Collaboration methodology.

Results: 8 of the studies had data and included in the meta-analysis. Overall, the results from the meta-analysis show that the influenza vaccine has a protective effect on statistically significant outcomes such as all-cause mortality (HR = 0.83(95% CI: 0.77-0.89), from the unadjusted subgroup and (HR = 0.82(95% CI: 0.78-0.86) from the adjusted subgroup, cardiovascular mortality (HR = 0.80(95% CI: 0.77-0.84) and HF hospitalization (HR = 0.52(95% CI: 0.37-0.74). In terms of the composite outcome, was not found a statistically significant effect of the influenza vaccine.

Conclusions: Based on data from the meta-analysis, annual anti-influenza vaccination seems to be an effective measure to improve survival and, in some degree, prevent acute HF episodes.

Key Words: Heart Failure; Influenza Vaccination; All-cause Mortality; Hospitalization;

Κεφάλαιο 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Γενικές Αρχές

Η επιτακτική ανάγκη για έγκυρες και έγκαιρες αποφάσεις σε θέματα δημόσιας υγείας, αλλά και στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς και η ολοένα αυξανόμενη πληροφορία σχετικά με τις ποικίλες επιστημονικές υποθέσεις, καθιστούν απαραίτητη την συγκέντρωση, σύγκριση, ανάλυση και την αμερόληπτη κριτική των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την πληθώρα των μελετών που διεξάγονται.

Η Τεκμηριωμένη Κλινική Πρακτική είναι μια πρωτοπόρα προσέγγιση κλινικών προβλημάτων. Έχει ως στόχο την βελτιστοποίηση της λήψης κλινικών αποφάσεων εστιάζοντας στη χρήση των καλύτερων και πιο σύγχρονων διαθέσιμων στοιχείων από σωστά δομημένες έρευνες. Με την κατάλληλη μεθοδολογία, συνδέει τις πληροφορίες αυτές με το κλινικό πρόβλημα και δημιουργεί πρότυπα λήψης αποφάσεων για την καλύτερη φροντίδα των μεμονωμένων ασθενών.

Ισχυρές αποφάσεις λαμβάνονται με τη χρήση ισχυρών αποδεικτικών στοιχείων. Για αυτό, το κλειδί σε όλο αυτό είναι ότι τα στοιχεία που χρησιμοποιούνται ως απόδειξη για την τελική διεξαγωγή ενός συμπεράσματος είναι ισχυρά στοιχεία που έχουν προέλθει από συστηματικές ανασκοπήσεις με ή χωρίς μετά-ανάλυση. Η μεθοδολογία της Cochrane (διεθνής μη κερδοσκοπικός οργανισμός), αποτελεί μία από τις πλέον διαδεδομένες στη συγγραφή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετά-αναλύσεων και θεωρείται χρυσός κανόνας¹, ενώ είναι δωρεάν διαθέσιμη. Διεθνείς οργανισμοί χρησιμοποιούν τη μεθοδολογία της Cochrane για τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.

1.2. Σκοπός Εργασίας και Σημαντικότητα Διεξαγωγής της Έρευνας

Κεντρικός σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η διεξαγωγή μίας συστηματικής ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης ακολουθώντας τη μεθοδολογία Cochrane² με που διερευνά ποσοτικά δεδομένα σχετικά με την προληπτική αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ).

Η πρόταση του αντιγριπικού εμβολιασμού σε άτομα που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια βασίζεται σε περιορισμένο αριθμό μεγάλων παρατηρητικών μελετών με βάση τον πληθυσμό, ενώ ελάχιστες από αυτές αναφέρονται ξεκάθαρα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΑ. Παρά όλα τα μεθοδολογικά μειονεκτήματα, οι ισχύουσες συστάσεις ενθαρρύνουν τον εμβολιασμό κατά της γρίπης σε ασθενείς με ΚΑ, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας. Αυτές οι συστάσεις όμως βασίζονται κυρίως σε συναίνεση εμπειρογνομόνων και όχι σε ισχυρά στατιστικά στοιχεία. Μία καλά σχεδιασμένη συστηματική ανασκόπηση θα συνοψίσει και θα παρουσιάσει ποσοτικά δεδομένα σχετικά με την προληπτική αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά της γρίπης και μπορεί να ευνοήσει περαιτέρω την ενσωμάτωση του ως συμπληρωματικής θεραπείας, για τη μείωση της νοσηλείας και των ποσοστών θνησιμότητας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΑ.

1.3. Σχέδιο Εργασίας

Στην ενότητα αυτή, θα παρουσιαστεί ο τρόπος που θα δομηθεί η παρούσα εργασία.

- Στο παρόν κεφάλαιο, Κεφάλαιο 1, παρουσιάζονται ορισμένα εισαγωγικά στοιχεία με σκοπό να εισαχθεί ο αναγνώστης στο θέμα και να κατατοπισθεί αναφορικά με τη σημαντικότητα και τη δομή της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

- Στο Κεφάλαιο 2 παρουσιάζονται εκτενώς χρήσιμα θεωρητικά στοιχεία και επιστημονικές έννοιες που σχετίζονται με το υπόβαθρο της εργασίας. Συγκεκριμένα, αναλύονται οι έννοιες της συστηματικής ανασκόπησης και της μετά-ανάλυσης, το πρότυπο της Cochrane, η ακολουθούμενη διαδικασία για την ορθή διεξαγωγή τους και οι τύποι δεδομένων που συναντήθηκαν και αναλύθηκαν. Επίσης, αναλύονται τα μέρη του ερευνητικού ερωτήματος της εργασίας, τόσο η κατάσταση όσο και η παρέμβαση, παρατίθενται δηλαδή πληροφορίες για την Καρδιακή Ανεπάρκεια και τη συσχέτιση της πάθησης αυτής με το εμβόλιο της γρίπης.
- Το Κεφάλαιο 3 αφορά τη σχεδίαση της συστηματικής ανασκόπησης. Παρουσιάζονται αναλυτικά οι βασικές προδιαγραφές της παρούσας έρευνας και ο τρόπος διεξαγωγής της. Αναλύονται τα κριτήρια επιλογής των τύπων των συμπεριλαμβανομένων μελετών, των τύπων ασθενών και το είδος της παρέμβασης. Δίνονται οι εντολές αναζήτησης των μελετών, περιγράφονται τα κύρια εξεταζόμενα αποτελέσματα, η αναλυτική διαδικασία της συλλογής των δεδομένων, ο χειρισμός των ελλιπών δεδομένων και η ακολουθούμενη διαδικασία για την αξιολόγηση της μεροληψίας της κάθε μίας από τις τελικά συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Τέλος, γίνεται εκτίμηση της ομοιογένειας των αποτελεσμάτων, περιγράφεται ο τρόπος με τον οποίο αυτά πρόκειται να συντεθούν.
- Το Κεφάλαιο 4 αφορά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από τη διαδικασία του προηγούμενου κεφαλαίου. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αναζήτησης, τα χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων μελετών, τα αποτελέσματα από την σχετικά με τη μεροληψία των επιμέρους μελετών και εξάγεται το τελικό «διάγραμμα δάσος» ως αποτέλεσμα της μετά-ανάλυσης. Στη συνέχεια εξάγονται βασικά συμπεράσματα βάση των τελικών αποτελεσμάτων
- Στο Κεφάλαιο 5 γίνεται ένας τελικός σχολιασμός των αποτελεσμάτων της έρευνας, γίνεται συζήτηση για την ανάγκη περεταίρω μελέτης πάνω στο αντικείμενο και αναφέρονται οι περιορισμοί της.
- Επιπλέον υλικό που σχετίζεται με τη διαδικασία διεξαγωγής της έρευνας, συμπεριλαμβανομένων συγκεντρωτικών πινάκων χαρακτηριστικών των επιμέρους μελετών, πινάκων με τα εξαχθέντα δεδομένων και λίστες ερωτημάτων για τη σωστή διεξαγωγή της μετά-ανάλυσης και το εργαλείο εκτίμησης της μεροληψίας, διατίθεται στα Παραρτήματα.

Κεφάλαιο 2 - ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

2.1. Υπόβαθρο

Για τη διεξαγωγή της παρούσας έρευνας, θα χρησιμοποιηθεί η διαδικασία συγγραφής συστηματικών ανασκοπήσεων όπως ορίζεται από την Cochrane. Η διαδικασία αυτή ακολουθεί συγκεκριμένη μεθοδολογία ως προς τη διεξαγωγή και την αναφορά της έρευνας.

Δίνεται έμφαση στην περιγραφή της κατάστασης, της παρέμβασης και του τρόπου με τον οποίο αυτή μπορεί να λειτουργήσει, στην αρχή της διαδικασίας, έτσι ώστε να οδηγηθούμε φυσικά στους λόγους που θα επιλεγεί η κάθε μελέτη για τον εκάστοτε τομέα της υγείας που ερευνάται.

Οι ορισμοί PICOS (Population-Intervention-Comparison-Outcome-Studies), που αναλύονται παρακάτω, αποτελούν το πλαίσιο στο οποίο τα αποτελέσματα τελικά προσδιορίζονται, ακολουθούμενα από τις μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν. Η αναφορά των αποτελεσμάτων και η αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων, προτού συζητηθούν τα τελικά ευρήματα είναι επίσης μέρος της διαδικασίας της Cochrane. Αυτή η σειρά αναφοράς και παρουσίασης είναι και αυτή που θα ακολουθηθεί στην παρούσα πτυχιακή εργασία.

2.2. Η Συστηματική Ανασκόπηση

Το βασικότερο στη λήψη ιατρικών αποφάσεων, είναι η καθοδήγηση από έγκυρες και ποιοτικές πληροφορίες, ανεπηρέαστες από εξωτερικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα μίας μεμονωμένης έρευνας σπάνια επαρκούν για να απαντήσουν σε κρίσιμα ιατρικά ερωτήματα, ενώ μεγάλο μέρος διαθέσιμων ερευνών είναι σχετικά κακής ποιότητας. Για τους παραπάνω λόγους η συστηματική ανασκόπηση (ΣΑ) αποτελεί τη μοναδική αξιόπιστη επιλογή επίλυσης των προβλημάτων αυτών.

Προκειμένου να βρεθεί απάντηση σε μία συγκεκριμένη ερευνητική ερώτηση, συλλέγει και συνοψίζει αποτελέσματα και διαπιστώσεις από πολλές διαφορετικές μελέτες, ενώ ταυτόχρονα εξετάζει και τη μεροληψία των συμπεριλαμβανομένων μελετών, ενός παράγοντα που συχνά αποπροσανατολίζει το τελικό αποτέλεσμα, γεγονός που την οδηγεί στην κορυφή όλων των τύπων μελετών.

Τα θεμελιώδη στοιχεία για τη συγγραφής μίας συστηματικής ανασκόπησης, συνοψίζονται στο Διάγραμμα 1.³

Το πρώτο βήμα είναι η διατύπωση του επιστημονικού ερωτήματος το οποίο επιδιώκει να ερευνηθεί η συστηματική ανασκόπηση. Το ερώτημα θα πρέπει να είναι σαφές, επιστημονικά τεκμηριωμένο και κλινικά σημαντικό.

Το δεύτερο βήμα είναι ο καθορισμός του πληθυσμού στόχου καθώς και των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού μίας μελέτης στην ΣΑ. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιείται η διαδικασία "PICOS", η οποία περιλαμβάνει:

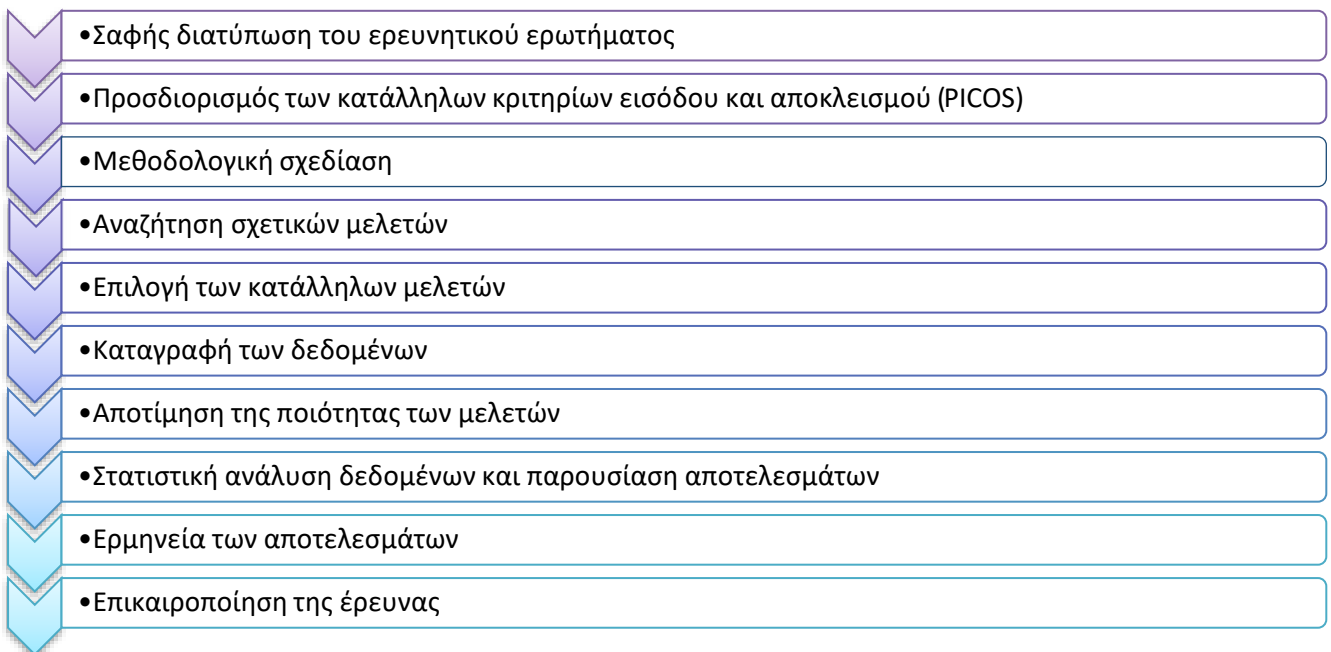
- P-Population: Περιγραφή του πληθυσμού
- I-Intervention: Περιγραφή της παρέμβασης
- C-Comparison: Σύγκριση
- O-Outcome: Αποτέλεσμα ενδιαφέροντος
- S-Studies: Περιγραφή των τύπων μελετών

Σημαντικό είναι να σημειωθεί, ότι η περιγραφή των αποτελεσμάτων ενδιαφέροντος, παρόλο που είναι μέρος των "PICOS", δεν θεωρείται κριτήριο ένταξης καθώς διαφορετικά θα υπάρχει ο

κίνδυνος μεροληψίας ως προς την επιλεκτική αναφορά των αποτελεσμάτων, το οποίο είναι σοβαρό συστηματικό λάθος σε μία έρευνα.

Στο τρίτο βήμα γίνεται η μεθοδολογική σχεδίαση της έρευνας, το πώς δηλαδή συνδέονται τα βήματα μεθοδολογικά μεταξύ τους. Βάσει των PICOS, αποφασίζεται ο τύπος των δεδομένων που επηρεάζει το μέτρο σχέσης, το οποίο με τη σειρά του καθορίζει τον τύπο της μετά-ανάλυσης, τον τύπο του μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί για τη μετά-ανάλυση και πιθανές υπό-ομάδες που μπορεί να δημιουργηθούν για τυχόν διαφορές μεταξύ των μελετών.

Τέταρτο βήμα είναι η αναζήτηση σχετικών μελετών και επιλογή των κατάλληλων (βάσει των PICOS), αυτών δηλαδή που πληρούν τα κριτήρια που ορίστηκαν παραπάνω και απαντούν στο επιστημονικό ερώτημα. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται λέξεις-κλειδιά ή συνδυασμός τους και τηρείται αναλυτικός αλγόριθμος αναζήτησης και απεικόνισης των βημάτων της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση πραγματοποιείται συνήθως σε πολλαπλές βάσεις δεδομένων οι οποίες θα πρέπει να αναφέρονται με σαφήνεια. Η τελική επιλογή των μελετών κρίνεται από τουλάχιστον δύο ερευνητές, ενώ θα πρέπει να αναφέρονται τα αίτια αποκλεισμού κάποιας μελέτης από την ΣΑ.



Διάγραμμα 1: Βήματα συγγραφής συστηματικής ανασκόπησης.

Επόμενο βήμα είναι η καταγραφή των βασικών χαρακτηριστικών κάθε μελέτης που συμπεριλαμβάνεται στην ΣΑ. Η καταγραφή αυτή γίνεται σε μία προσχεδιασμένη φόρμα και προκύπτει από τη συνεργασία δύο ερευνητών για ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων.

Σημαντικό βήμα είναι η αποτίμηση της ποιότητας των μελετών, η οποία θα πρέπει και πάλι να γίνει από δύο ερευνητές οι οποίοι αξιολογούν κάθε έρευνα ως προς τον τρόπο που διεξάχθηκε για την αποφυγή της μεροληψίας.

Ακολουθεί η στατιστική ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν. Σε αυτό το στάδιο, συντίθενται όλα τα αποτελέσματα των συμπεριλαμβανομένων μελετών προκειμένου να προκύψει ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα. Το βήμα αυτό της συστηματικής ανασκόπησης είναι ουσιαστικά η έννοια της μετά-ανάλυσης που θα εξηγηθεί παρακάτω.

Τελευταίο βήμα αποτελεί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων και η περαιτέρω συζήτηση για πιθανές προτάσεις μελλοντικής ερευνητικής δραστηριότητας στο συγκεκριμένο πεδίο^{4, 5}.

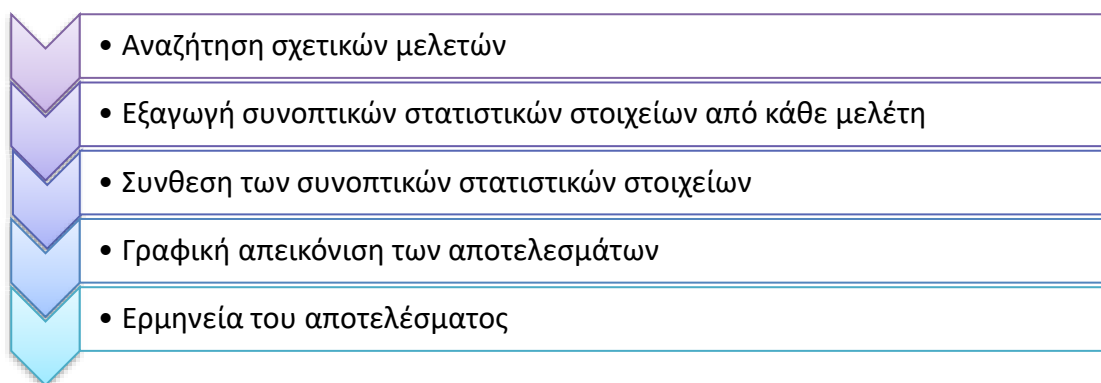
Επικαιροποίηση της έρευνας

Βέβαια, παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα βήματα, η μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης δε βασίζεται τόσο σε αυτά τα βήματα αλλά στο πόσο συστηματική, ολοκληρωμένη και διαφανής ως προς την ειλικρίνεια είναι η συστηματική ανασκόπηση. Τα παραπάνω βήματα συνδέονται μεταξύ τους. Κατά τη σχεδίαση της έρευνας, η επιλογή των κριτηρίων και η μεθοδολογική σχεδίαση, που αφορά το τι είδους δεδομένα θα χρησιμοποιηθούν, μπορεί να γίνεται στην αρχή της διαδικασίας αλλά επηρεάζει την εξαγωγή των δεδομένων που θα χρειαστούν, το είδος της στατιστικής ανάλυσης και το πώς θα ερμηνευτούν τα αποτελέσματα. Επομένως, η συστηματική ανασκόπηση είναι μία σημαντική διαδικασία και μπορεί να συμβάλλει στην αποσαφήνιση θεμάτων όπου υφίσταται αβεβαιότητα αλλά και στην αποκάλυψη πεδίων όπου η έρευνα ενδέχεται να είναι ελλιπής.

2.3. Η Μετά-Ανάλυση

Η μετά-ανάλυση αποτελεί τη μαθηματική διαδικασία υπολογισμού ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος, συνδυάζοντας στατιστικά τα αποτελέσματα των μελετών που επιλέχθηκαν έπειτα από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Στο Διάγραμμα 2 συνοψίζονται τα στάδια ορθής διεξαγωγής μετά-ανάλυσης.



Διάγραμμα 2: Βήματα διεξαγωγής μετά-ανάλυσης

Για να κριθεί έγκυρη και ακριβής μία μετά-ανάλυση θα πρέπει όλες οι επιμέρους μελέτες να είναι ομοιογενείς μεταξύ τους. Να ορίζουν δηλαδή και να μετράνε το αποτέλεσμα με τον ίδιο τρόπο και να έχουν διαθέσιμα στατιστικά στοιχεία που έχουν προκύψει από τη μελέτη του εξεταζόμενου πληθυσμού τους, για να μπορούν στη συνέχεια τα αποτελέσματα αυτά να συνδυαστούν για τον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Τα στατιστικά στοιχεία αυτά θα πρέπει να είναι ίδιου τύπου (π.χ. όλες οι μελέτες να έχουν διαθέσιμα Risk Ratios ή αυτά να μπορούν να υπολογισθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

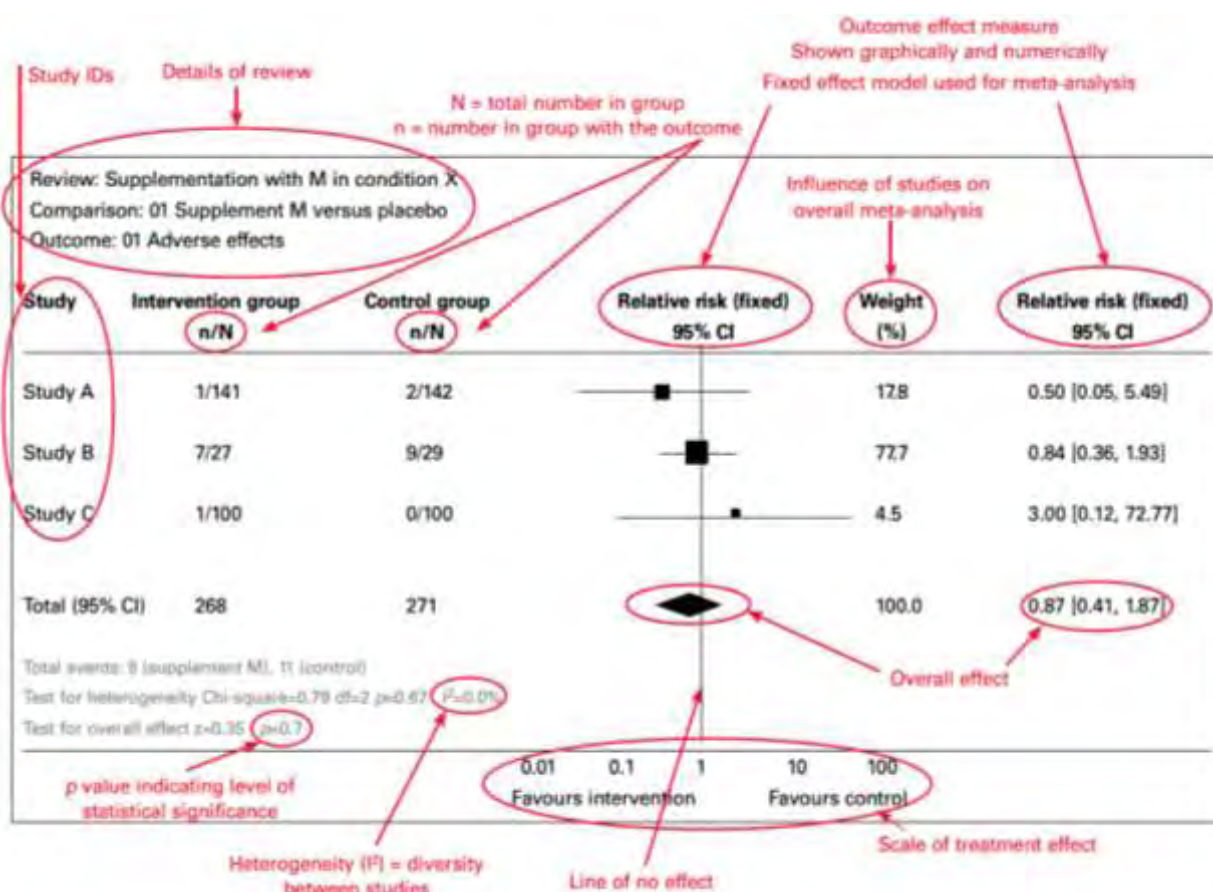
Αφού συγκεντρωθούν όλα τα διαθέσιμα στατιστικά στοιχεία για κάθε μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην έρευνα, γίνεται στατιστική επεξεργασία των δεδομένων αυτών και η τελική γραφική απεικόνισή τους σε ένα διάγραμμα δάσους (forest plot). Ένα παράδειγμα διαγράμματος «δάσους», δίνεται παρακάτω, στον Πίνακα 1⁶.

Ο οριζόντιος άξονας ενός διαγράμματος δάσους απεικονίζει τη σχέση που ερευνάται στη μελέτη και τις πιθανές τιμές του στατιστικού μεγέθους που επιλέχθηκε (πχ. Risk Ratio). Ο κάθετος άξονας, αντιπροσωπεύει την μη ύπαρξη σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης³. Εκεί, αντιστοιχίζονται και οι επιμέρους μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση. Σε κάθε μελέτη αντιστοιχεί

ένα τετράγωνο, το οποίο είναι το εκτιμώμενο μέτρο σχέσης. Κάθε τετράγωνο έχει στη μέση μία οριζόντια γραμμή, η οποία αναπαριστά το διάστημα εμπιστοσύνης του μέτρου της σχέσης. Όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα εμπιστοσύνης τόσο λιγότερο πιθανό είναι το παρατηρούμενο αποτέλεσμα να είναι και το πραγματικό. Τα μεγέθη των τετραγώνων διαφέρουν ανάλογα με τη βαρύτητα της κάθε μελέτης στον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, έτσι, στις μελέτες που έχουν μεγαλύτερο «βάρος» αντιστοιχούν και μεγαλύτερα τετράγωνα. Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της μετά-ανάλυσης, απεικονίζεται στο διάγραμμα «δάσος» με ένα «διαμάντι», τα άκρα του οποίου αποτελούν το διάστημα εμπιστοσύνης του εκτιμώμενου μέτρου σχέσης. Η θέση του «διαμαντιού» σε σχέση με τον οριζόντιο άξονα είναι και αυτή που μας οδηγεί στην λήψη της τελικής απόφασης υπέρ της αρχικής επιστημονικής υπόθεσης ή όχι.

Η διεξαγωγή μόνο της συστηματικής ανασκόπησης χωρίς την εφαρμογή της μετά-ανάλυσης αλλά και η μετά-ανάλυση δεδομένων που δεν έχουν προέλθει από συστηματικές ανασκοπήσεις είναι διαδικασίες που συχνά συμβαίνουν αλλά δεν θεωρούνται ολοκληρωμένες και συχνά είναι μεροληπτικά επηρεασμένες.

Ουσιαστικά, η συστηματική ανασκόπηση και η μετά-ανάλυση αποτελούν δύο αλληλένδετες διαδικασίες και μόνον ο συνδυασμός τους μπορεί να οδηγήσει σε ασφαλή συμπεράσματα.



Πίνακας 1: Παράδειγμα Διαγράμματος "Δάσος"

2.3.1. Τύποι Δεδομένων

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν διχοτομικά (ή δυαδικά δεδομένα), δεδομένα δηλαδή που, για κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη, ενέχουν δύο πιθανότητες. Προκειμένου να περιγραφεί το αποτέλεσμα αυτού του είδους δεδομένων, τα πιο συνήθη μέτρα σχέσης που χρησιμοποιούνται είναι Risk Ratios (Αναλογίες Κινδύνου), Odds Ratios (Λόγοι Αναλογιών) ή Risk differences (Διαφορά

Κινδύνου). Για την καλύτερη επεξήγηση των μεγεθών αυτών χρησιμοποιείται ο παρακάτω πίνακας συνάφειας ως προς την έκβαση μίας νόσου και την έκθεση ενός ατόμου σε κάποιο συγκεκριμένο παράγοντα.

Πίνακας Συνάφειας

Έκθεση	Έκβαση		Σύνολο
	Ναι	Όχι	
Ναι	A	B	A + B
Όχι	C	D	C + D
Σύνολο	A + C	B + D	A + B + C + D = N

Πίνακας 2: Πίνακας Συνάφειας

Η Αναλογία Κινδύνου (Risk Ratio) ορίζεται ως: $RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$, με τυπικό σφάλμα: $SE(\ln(RR)) = \sqrt{\left(\frac{1}{A} + \frac{1}{C} - \frac{1}{A+B} - \frac{1}{C+D}\right)}$

Πρόκειται για ένα λόγο που εκφράζει την πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο εάν έχει εκτεθεί στον παράγοντα, ως προς την πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο εάν δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα.

Ο Λόγος Αναλογιών (Odds Ratio) ορίζεται ως: $OR = \frac{AD}{BC}$, με τυπικό σφάλμα: $SE(\ln(OR)) = \sqrt{\left(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}\right)}$

Πρόκειται δηλαδή για την πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο εάν έχει εκτεθεί στον παράγοντα σε σχέση με την πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο εάν δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα. Αντί δηλαδή να εξετάζεται ο κίνδυνος να νοσήσει ένα άτομο, υπολογίζεται η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε σχέση με τη μη εμφάνισή της.

Η Διαφορά Κινδύνου (Risk Difference) ορίζεται ως: $RD = \frac{C}{C+D} - \frac{A}{A+B}$, με τυπικό σφάλμα: $SE(\ln(RD)) = \sqrt{\left(\frac{AB}{A+B} + \frac{CD}{C+D}\right)}$.

Εκφράζει τον επιπλέον κίνδυνο ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο εάν έχει εκτεθεί στον παράγοντα σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα. Η διαφορά κινδύνου δεν συνιστάται συνήθως για μετά-ανάλυση, μπορεί όμως να είναι μια ενημερωτική εναλλακτική λύση του συγκεντρωτικού αποτελέσματος.

Ένα άλλο στατιστικό μέγεθος που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη είναι το Hazard Ratio (HR - Σχετικός Στιγμιαίος Κίνδυνος ή Λόγος Κινδύνου). Ο Σχετικός Στιγμιαίος Κίνδυνος περιγράφει δεδομένα χρόνου έως το συμβάν (Time to Event), δεδομένα δηλαδή που αναφέρονται στο κατά πόσο συμβαίνει ένα γεγονός, ταυτόχρονα με το χρόνο στον οποίο αυτό συμβαίνει. Προκύπτει υπολογίζοντας ένα μέσο όρο, σταθμισμένο, ως προς τον αριθμό των ατόμων – ασθενών που είναι

διαθέσιμοι σε κάθε χρονική στιγμή και εκφράζει τη συνολική μείωση κινδύνου για το διάστημα που τα άτομα εκτίθενται στον παράγοντα.

Συχνά, η αναλογία κινδύνου (RR) και ο λόγος κινδύνου (HR) συγχέονται και πολλές φορές κάτω από ορισμένες συνθήκες είναι δυνατό να συνυπάρχουν μαζί στην ίδια μετά-ανάλυση. Η διαφορά τους είναι ότι το RR είναι ένα στιγμιότυπο των γεγονότων που συνέβησαν έναντι του συνόλου, ενώ στο HR υπάρχει επιπλέον το στοιχείο του χρόνου. Με άλλα λόγια, πολλές φορές, και ειδικότερα όταν πρόκειται για κλινικά δεδομένα, δεν αρκεί να γνωρίζουμε μόνο τι συνέβη αλλά επίσης σημαντικό είναι πόσο καιρό χρειάστηκε να συμβεί ένα συμβάν.

Τελικά, το ποιο μέτρο σχέσης χρησιμοποιείται τελικά στη μετά-ανάλυση εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των δεδομένων στις τελικά συμπεριλαμβανόμενες μελέτες.

2.3.2. Μοντέλα Σταθερών και Τυχαίων Επιδράσεων

Είναι σημαντικό να οριστεί το μοντέλο επίδρασης, βάσει του οποίου διεξάγεται η μετά-ανάλυση. Υπάρχουν δύο μοντέλα επίδρασης.

- Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model). Στο μοντέλο αυτό γίνεται η υπόθεση ύπαρξης ομοιογένειας σε όλη την έκταση των μελετών που συνδυάζονται και ότι η εκάστοτε μεταβλητότητα είναι τυχαία.
- Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model). Στο μοντέλο αυτό, λαμβάνουμε υπόψιν την ύπαρξη ετερογένειας. Κάθε μελέτη εκφράζει ένα διαφορετικό μέγεθος επίδρασης και ακολουθεί διαφορετική κατανομή.

2.3.3. Ανίχνευση Ετερογένειας

Η ακρίβεια και η εγκυρότητα μίας μετά-ανάλυσης εξαρτώνται από το αν οι επιμέρους μελέτες είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους και γι' αυτό πολύ σημαντικό για την ορθή μετά-ανάλυση είναι η ανίχνευση της ετερογένειας των μελετών, δηλαδή ως προς ποιες παραμέτρους αυτές διαφέρουν μεταξύ τους. Θα πρέπει να υπάρχει ομοιογένεια στο μεθοδολογικό σχεδιασμό, στους μελετώμενους πληθυσμούς, στο είδος της παρέμβασης και στον τρόπο μέτρησης των αποτελεσμάτων, έτσι ώστε αυτά να έχουν στατιστική, αλλά και κατ' επέκταση κλινική ισχύ.

Για την ανίχνευση της ετερογένειας χρησιμοποιείται το I^2 statistic⁷. Το I^2 ορίζεται ως το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης μεταξύ των διάφορων μελετών που οφείλεται στην ετερογένεια.

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100\%$$

Το κριτήριο ετερογένειας Q , αντιπροσωπεύει το χ^2 (chi-squared statistic) και υπολογίζεται ως το σταθμισμένο άθροισμα (βάρους W_i) των τετραγώνων της διαφοράς μεταξύ της επίδρασης της επιμέρους μελέτης (Y_i) και της συνολικής επίδρασης όλων των μελετών (M).

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (Y_i - M)^2$$

Το df αντιπροσωπεύει τους βαθμούς ελευθερίας (degrees of freedom) για τον αριθμό των μελετών. $df = k - 1$, όπου k ο αριθμός των μελετών.

2.4. Κλινικές Έννοιες

2.4.1. Η Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι μία πολύπλοκη καρδιαγγειακή πάθηση που χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως. Εμφανίζεται όταν λόγω δομικών και λειτουργικών καταστάσεων, επηρεάζεται η ικανότητα της καρδιάς να λειτουργεί ως αντλία φυσιολογικής κυκλοφορίας του αίματος σε όλο το σώμα. Καθώς παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού (αριθμός κρουσμάτων/μέγεθος πληθυσμού) (εκτιμάται μεταξύ 6% και 10% σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών) κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, η ΚΑ χαρακτηρίζεται ως ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Εμφανίζονται δύο τύποι ΚΑ: 1) η οξεία ΚΑ (de novo ή απορρύθμιση ΚΑ) (AHF), κατά την οποία ο ασθενής εμφανίζει έντονα συμπτώματα αιφνιδίως, είτε χωρίς να έχει προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας είτε στα πλαίσια απορρύθμισης γνωστής χρόνιας ΚΑ (CHF). 2) Η χρόνια ΚΑ, η οποία μπορεί να παρουσιάσει προοδευτική επιδείνωση από άποψη συμπτωματολογίας. Συχνά οι ασθενείς χρειάζονται μακροχρόνιες νοσηλείες που οδηγούν σε ακούσια επιδείνωση των συμπτωμάτων και της κλινικής κατάστασης με αποτέλεσμα να επέλθει ο θάνατος σε κάποια από αυτές, γεγονός που καταδεικνύει τη βαρύτητα της νόσου.

Η οξεία ΚΑ εμφανίζει υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από ότι η χρόνια ΚΑ.

Η καρδιολογική εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA), ταξινομεί τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων τους σε 4 κλάσεις, όπως παρουσιάζονται παρακάτω⁸:

- Κλάση I: Σωματική δραστηριότητα χωρίς περιορισμό. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί υπερβολική κόπωση, αίσθηση παλμών ή δύσπνοια
- Κλάση II: Ελαφρύς περιορισμός στη σωματική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε κόπωση, αίσθηση παλμών και δύσπνοια. Απουσία συμπτωμάτων σε κατάσταση ηρεμίας.
- Κλάση III: Σημαντικός περιορισμός σωματικής δραστηριότητας. Λιγότερη από τη συνηθισμένη φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε κόπωση, αίσθηση παλμών και δύσπνοια. Απουσία συμπτωμάτων σε κατάσταση ηρεμίας.
- Κλάση IV: Δεν είναι δυνατή η σωματική άσκηση χωρίς ενόχληση. Παρατηρούνται συμπτώματα και σε κατάσταση ηρεμίας. Με την οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα αυξάνεται η δυσφορία.

2.4.2. Εμβόλιο Γρίπης

Ο ιός της γρίπης παραμένει μία από τις κυριότερες ιογενείς ασθένειες με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως. Πληθώρα δεδομένων υποστηρίζουν τη συσχέτιση του εμβολιασμού κατά της γρίπης με την μείωση του κινδύνου νοσηλείας και θανάτων που σχετίζονται με καρδιακές παθήσεις, ειδικότερα κατά τη διάρκεια εποχών έξαρσης της γρίπης. Η συσχέτιση της γρίπης με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα συχνά συγχέεται λόγω ορισμένων παραγόντων:

Πρώτον, ο αντίκτυπος των λοιμώξεων από τη γρίπη μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του ιού, τη διάρκεια της κυκλοφορίας, τον επιπολασμό του ιστορικού «υψηλού κινδύνου» των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων και ασθενών με άλλες συν-νοσηρότητες εκτός από καρδιακές παθήσεις (πχ. χρόνια πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, καρκίνος, κλπ.).

Δεύτερον, οι περισσότεροι θάνατοι που σχετίζονται με τη γρίπη συχνά δεν αναφέρονται, επειδή συχνά η γρίπη επιδεινώνει υποκείμενες ασθένειες, δηλαδή καρδιακές παθήσεις που μπορεί να καταγραφούν ως κύρια αίτια θανάτου.

Ο εμβολιασμός ενάντια στην εποχιακή γρίπη έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες και έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικός ως πιθανό μέτρο για τη μείωση του ποσοστού νοσηλείας και θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν κριθεί ως «υψηλού κινδύνου» σε επιδημικές εκρήξεις. Οι μεγαλύτερες διεθνείς καρδιολογικές εταιρείες συνιστούν τον ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης για ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Αντιθέτως, δεν υπάρχουν τρέχοντα δεδομένα που να υποστηρίζουν την προληπτική εφαρμογή του εμβολιασμού κατά της γρίπης για την πρόληψη της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (AHF) ή της ανάπτυξης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) σε ασθενείς με άγνωστες καρδιακές παθήσεις.

Κεφάλαιο 3 - ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1. Σκοπός

Σκοπός της έρευνας είναι να εκτιμηθεί η επίδραση του εμβολιασμού κατά της γρίπης ως προς τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα σε πληθυσμό με προϋπάρχουσα Καρδιακή Ανεπάρκεια.

3.2. Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού Μελετών (PICOS)

3.2.1. Τύπος Συμμετεχόντων

Δεκτοί έγιναν μόνο ενήλικοι ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως οποιαδήποτε άλλης συν-νοσηρότητας ή τύπου προέλευσης ΚΑ (ισχαιμική ή μη-ισχαιμική). Μελέτες με πληθυσμούς που η ΚΑ διαγνώσθηκε κατά τη νοσηλεία των ασθενών απορρίφθηκαν, παρόλο που είναι γνωστό ότι ένας ασθενής μπορεί να πάσχει από ΚΑ πολύ πριν διαγνωστεί επίσημα. Ο λόγος είναι ότι δε θα ήταν δυνατόν να γνωρίζουμε αν το εμβόλιο προηγείται ή όχι της (μη διαγνωσμένης) έναρξης της ΚΑ.

3.2.2. Είδος Παρεμβάσεων

Ως παρέμβαση θεωρήθηκε ο αντί-γριπικός εμβολιασμός χορηγούμενος σε ετήσια δόση, ανεξαρτήτως δοσολογίας ή του τύπου του κατασκευαστή. Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν επίσης συμμετέχοντες οι οποίοι είχαν προηγουμένως ή ταυτόχρονα με το εμβόλιο της γρίπης, λάβει και το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου.

3.2.3. Ορισμός Συγκρίσεων

Σχετικά με τις μελέτες κοόρτης που συναντήθηκαν, για τις οποίες δεν υπάρχει το κριτήριο της σύγκρισης, βάσει του PICOS, όλοι οι συμμετέχοντες θα έπρεπε να έχουν λάβει το εμβόλιο της γρίπης. Για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, έγινε η σύγκριση «εμβολιασμένοι» και «μη εμβολιασμένοι».

3.2.4. Τύπος Μελετών

Επιλέχθηκαν όλες οι μελέτες αναδρομικής και προοπτικής σχεδίασης που εφαρμόστηκαν σε ανθρώπινο πληθυσμό. Κυρίως, μελέτες παρατήρησης όπως μελέτες κοόρτης (προοπτικής σχεδίασης) και ασθενών-μαρτύρων (κυρίως αναδρομικής σχεδίασης). Σε περίπτωση που βρεθούν τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές θα εξεταστεί αν είναι εφικτό να συμπεριληφθούν σαν κοόρτη χρησιμοποιώντας μόνο το σκέλος της κλινικής δοκιμής στην οποία οι ασθενείς έλαβαν το εμβόλιο. Επίσης, δεν τέθηκε κανένας περιορισμός ως προς τη χρονολογία δημοσίευσής τους ή τη γλώσσα στην οποία είναι γραμμένες.

Για κάθε τύπο μελέτης που συναντήθηκε θα γίνει ξεχωριστή ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων, για το λόγο ότι επειδή κάθε τύπος μελέτης έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά και ο συνδυασμός τους μπορεί να προκαλέσει λιγότερο ακριβή αποτελέσματα.

3.3. Εξεταζόμενα Αποτελέσματα

Τα εξεταζόμενα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν εντός ενός έτους μετά τον εμβολιασμό. Το χρονικό διάστημα αυτό ορίστηκε σύμφωνα με τις κλινικές συστάσεις για τη διάρκεια της προληπτικής δράσης του εμβολίου.

Τα αποτελέσματα πρωταρχικού ενδιαφέροντος περιγράφονται παρακάτω:

- Κίνδυνος Θνησιμότητας πάσης φύσεως: Ο κίνδυνος θανάτου κάποιου ασθενή από κάθε αίτιο.
- Κίνδυνος Νοσηλείας λόγω Καρδιακής Ανεπάρκειας: Ο κίνδυνος νοσηλείας λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (απορρύθμιση προηγούμενης γνωστής – χρόνιας ΚΑ).
- Κίνδυνος Καρδιαγγειακής Θνησιμότητας: Ο κίνδυνος θανάτου κάποιου ασθενή λόγω καρδιαγγειακών λόγων.
- Σύνθετα Αποτελέσματα: Πρόκειται για μελέτες που ανέφεραν το σύνθετο ποσοστό νοσηλείας λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακών λόγων ή μόλυνσης από γρίπη εντός ενός έτους από τον εμβολιασμό.

Όσον αφορά την εξέταση των σύνθετων αποτελεσμάτων, ήταν μία περισσότερο κλινική παρά μεθοδολογική επιλογή, λόγω του ότι πολλές μελέτες, εξετάζουν σύνθετα αποτελέσματα με σκοπό να προκύψουν περισσότερα συμβάντα στην ανάλυση.

Για κάθε εξεταζόμενο αποτέλεσμα που συναντήθηκε στις συμπεριλαμβανόμενες στη μετά-ανάλυση μελέτες έγινε ξεχωριστή ανάλυση.

3.4. Μέθοδος Αναζήτησης

Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE και CENTRAL (Cochrane Control Register of Trials), καθώς και στη βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών (trials.gov), από την ίδρυση τους και αρχικά μέχρι τις 17 Δεκεμβρίου 2019 με τη βοήθεια ειδικού βιβλιοθηκονόμου. Οι εντολές που χρησιμοποιήθηκαν στην MEDLINE παρατίθενται ενδεικτικά στην Εικόνα 1, ενώ στο Παράρτημα 1 υπάρχει αναλυτικά η στρατηγική εύρεσης για την κάθε βάση ξεχωριστά. Επίσης διερευνήθηκε και η βιβλιογραφία των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη ΣΑ, για τυχόν εντόπιση άλλων μελετών.

Πρόσφατα (30 Αυγούστου 2020), έγινε μία ακόμα αναζήτηση στην EMBASE για πιο πρόσφατα άρθρα.

Λαμβάνοντας τα αποτελέσματα της παραπάνω αναζήτησης, όλες οι μελέτες ελέγχθηκαν αρχικά βάση τίτλου και περίληψης και στη συνέχεια διαβάζοντας το πλήρες κείμενο, εάν πληρούν συγκεκριμένες προδιαγραφές ως προς τον τύπο της μελέτης, την επιλογή των συμμετεχόντων-ασθενών και τη θεραπεία που τους χορηγήθηκε, για να θεωρηθούν τελικά κατάλληλες και να εισαχθούν στη συστηματική ανασκόπηση, όπως παρουσιάστηκαν παραπάνω.

- # ▲ Searches
- 1 exp Heart Failure/
- 2 ((heart or cardiac) adj5 failure).ti,ab.
- 3 cardiomyopath*.ti,ab.
- 4 (chf or hf).ti,ab.
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 Influenza Vaccines/
- 7 ((influenza or flu) adj10 (vaccin* or immuni?ation? or immuni?e? or inoculat*)).ti,ab.
- 8 ((influenza or flu) and (vaccin* or immuni?ation? or immuni?e? or inoculat*)).ti.
- 9 Influenza, Human/
- 10 exp influenzavirus a/ or exp influenzavirus b/
- 11 9 or 10
- 12 Vaccines/
- 13 immunization/ or vaccination/ or mass vaccination/
- 14 12 or 13
- 15 11 and 14
- 16 6 or 7 or 8 or 15
- 17 5 and 16

Εικόνα 1: Εντολές αναζήτησης μελετών στις βάσεις δεδομένων

3.5. Μέθοδος Εξαγωγής Δεδομένων και Μέτρησης των Αποτελεσμάτων

Μετά από την διαδικασία διαλογής των ερευνών, ακολούθησε η διαδικασία εξαγωγής δεδομένων για κάθε έρευνα που συμπεριλήφθηκε στη ΣΑ.

Για κάθε μελέτη, συλλέχθηκαν δημογραφικά δεδομένα και δεδομένα χαρακτηριστικών, τα οποία παρατίθενται στο Παράρτημα 2. Συγκεκριμένα, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τη χώρα διεξαγωγής της κάθε έρευνας, τον αριθμό των συμμετεχόντων-ασθενών, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, τον τύπο της μελέτης και το εξεταζόμενο αποτέλεσμα.

Επίσης, συμπληρώθηκε ένας πίνακας ελέγχου, που δίνεται στα Παραρτήματα 3 και 4, για να εξεταστεί εάν οι επιμέρους μελέτες περιλαμβάνουν όλα τα απαραίτητα δεδομένα για να περιληφθούν στη ΣΑ.

Στη συνέχεια, για τις μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση εξήχθησαν στατιστικά δεδομένα για κάθε ένα από τα πρωτογενή εξεταζόμενα αποτελέσματα, όπως αυτά περιεγράφηκαν νωρίτερα.

Λόγω της φύσης των αποτελεσμάτων (θνησιμότητα και κίνδυνος νοσηλείας), ο χρόνος στον οποίο αυτά συνέβησαν είναι σημαντικός. Γι' αυτό για την ανάλυση τους, σαν μέτρο σχέσης αναζητήθηκε κατά κύριο λόγο ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (Hazard Ratio – HR) που προέρχεται από ανάλυση επιβίωσης. Στην περίπτωση που αυτός δεν διατίθεται, έγινε προσπάθεια ανάκτησης του. Εναλλακτικά, εάν ήταν διαθέσιμο συλλέχθηκε ή υπολογίστηκε, η αναλογία κινδύνου (risk ratio – RR) σε 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Για τους δύο αυτούς τύπους δεδομένων έγινε ξεχωριστή ανάλυση, για τους λόγους που έχουν αναφερθεί παραπάνω (Κεφάλαιο 2.3.1 - σελ.9).

Για να γίνει σωστά ο υπολογισμός της αναλογίας κινδύνου, θα πρέπει να είναι διαθέσιμα είτε όλα τα στοιχεία που αναφέρονται στον Πίνακα 2 (Πίνακας Συνάφειας - σελ.9) για το ποσοστό των ασθενών με ΚΑ, είτε μερικά από αυτά και το αντίστοιχο μέτρο σχέσης, ώστε να εκτιμηθούν τα απαραίτητα στοιχεία για τη μετά-ανάλυση.

Οι πίνακες στο Παράρτημα 5 είναι συγκεντρωτικοί για το σύνολο των στατιστικών δεδομένων που συλλέχθηκαν για την κάθε μελέτη, ανά εξεταζόμενο αποτέλεσμα. Τα δεδομένα αυτά ήταν συγκεκριμένα: Ο αριθμός των συμβάντων σε άτομα που έλαβαν το εμβόλιο της γρίπης

(events_Vaccinated), σε άτομα που δεν το έλαβαν (events_Not_Vaccinated), το μέγεθος του πληθυσμού που έλαβε (Vaccinated) και δεν έλαβε (Not_Vaccinated) το αντί-γριπικό εμβόλιο, η αναλογία κινδύνου (RR), το διάστημα εμπιστοσύνης (LCI – UCI) ο δεκαδικός λογάριθμος του RR (ln(RR)) και το τυπικό σφάλμα αυτού (SE(ln(RR))). Για την ανάλυση επιβίωσης, καταγράφηκαν αντίστοιχα, όπως προαναφέρθηκε, ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (HR), το διάστημα εμπιστοσύνης (UCI – LCI), ο δεκαδικός λογάριθμος του HR (ln(HR)) και το τυπικό σφάλμα αυτού (SE(ln(HR))).

3.6. Χειρισμός Μελετών με Ελλιπή Δεδομένα

Όλες οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ελέγχθηκαν εκτενώς εάν είχαν ελλιπή δεδομένα και αυτό εκτιμήθηκε συγκεκριμένα στον ειδικό τομέα του ROBINS-I.

3.7. Εκτίμηση Κινδύνου Μεροληψίας (Risk of Bias)

Η ύπαρξη μεροληψίας μειώνει σημαντικά την εγκυρότητα μιας μετά-ανάλυσης και για το λόγο αυτόν απαιτείται ο εντοπισμός της. Ο κίνδυνος μεροληψίας των αποτελεσμάτων εκτιμήθηκε για την κάθε επιλεγμένη μελέτη ξεχωριστά, σύμφωνα με το εργαλείο της Cochrane, ROBINS-I. (Παράρτημα 6). Δεδομένου ότι η Cochrane χρησιμοποιεί ειδικά εργαλεία για την αξιολόγηση της μεροληψίας σε κάθε διαφορετικό είδος μελετών, το συγκεκριμένο εργαλείο κρίθηκε κατάλληλο για την αξιολόγηση της συγκεκριμένης μη τυχαιοποιημένης κοορτής μελέτης που χρησιμοποιεί θεραπευτική παρέμβαση. Το εργαλείο χωρίζεται σε τομείς με λεπτομερείς ερωτήσεις σηματοδότησης και αποσκοπεί ουσιαστικά στο να συγκρίνει την κάθε μελέτη παρατήρησης με μία ιδανική τυχαιοποιημένη μελέτη.

Τα κριτήρια τα οποία τέθηκαν για την εκτίμηση του κινδύνου ήταν:

- Μεροληψία λόγω κάποιου συγχυτικού παράγοντα (Bias due to Confounding)
- Μεροληψία στην επιλογή των συμμετεχόντων στη μελέτη (Bias in Selection of participants into the study)
- Μεροληψία στην ταξινόμηση της παρέμβασης (Bias in classification of interventions)
- Μεροληψία λόγω αποκλίσεων από την προβλεπόμενη παρέμβαση (Bias due to deviations from intended interventions)
- Μεροληψία στην επιλογή του αποτελέσματος (Bias in selection of the reported result)

Όλες οι μελέτες αξιολογήθηκαν ως προς κάθε κριτήριο ξεχωριστά και κατηγοριοποιήθηκαν ως «χαμηλού κινδύνου» (low risk), «μέτριου κινδύνου» (moderate risk), «σοβαρού κινδύνου» (serious risk), «κρίσιμου κινδύνου» (critical risk) ή «ασαφούς κινδύνου» (no information).

3.8. Ετερογένεια Αποτελεσμάτων

Κατά κύριο λόγο στη συγκεκριμένη μελέτη αντί για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, έχουν χρησιμοποιηθεί μελέτες παρατήρησης οι οποίες συχνά πάσχουν από ετερογένεια. Λόγω της ύπαρξης ετερογένειας, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model). Για την ανίχνευση της ετερογένειας χρησιμοποιήθηκε το I^2 statistic⁷ και ταξινομήθηκε ως στατιστικά σημαντική ετερογένεια εάν $I^2 > 85\%$. Σε κάθε περίπτωση η ύπαρξη ετερογένειας στη μετά-ανάλυση ελέγχθηκε εξονυχιστικά ώστε να εντοπιστούν οι διαφορές μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.

3.9. Σύνθεση Δεδομένων

Η σύνθεση των δεδομένων για το λόγο κινδύνου (HR) έγινε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο «inverse variance», όπου η βαρύτητα που αποδίδεται σε κάθε μελέτη είναι ίση με το αντίστροφο της διακύμανσής της, δηλαδή: $1/SD^2$. Για κάθε μελέτη i , υπολογίστηκε το βάρος της (W_i),

$$W_i = \frac{1}{(SE\{\hat{\theta}_i\})^2}, \text{ το οποίο χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του συνολικού λόγου κινδύνου } \hat{\theta}_{IV}, \\ \hat{\theta}_{IV} = \frac{\sum W_i \hat{\theta}_i}{\sum W_i} \text{ και του τυπικού σφάλματος (SE), } SE\{\hat{\theta}_{IV}\} = \frac{1}{\sqrt{\sum W_i}}.$$

Για την αναλογία κινδύνου (RR), χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Mantel-Haenszel. Για κάθε μελέτη i , υπολογίστηκε το βάρος της ($W_{MH,i}$), $W_{MH,i} = \frac{C_i(A_i+B_i)}{N_i}$, το οποίο χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της συνολικής αναλογίας κινδύνου (RR_{MH}), $RR_{MH} = \frac{\sum W_{MH,i} RR_i}{\sum W_{MH,i}}$ και του τυπικού

$$\text{σφάλματος (SE), } SE\{\ln RR_{MH}\} = \sqrt{\frac{P}{RS}},$$

όπου $P = \sum \frac{N_{1i}N_{2i}(A_i+C_i)-A_iC_iN_i}{N_i^2}$, $R = \sum \frac{A_iN_{2i}}{N_i}$, $S = \sum \frac{C_iN_{1i}}{N_i}$, με τα A,B,C,D,N, όπως ορίζονται από τον πίνακα συνάφειας (σελ.9).

Από τη στιγμή που δεν συμπεριλήφθηκαν υπάρχουν κλινικές δοκιμές (ειδικότερα cluster, διασταυρωτικά πειράματα (cross over) και multi arm) και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, σε όλες τις μελέτες, η μονάδα ανάλυσης είναι ο συμμετέχον – ασθενής.

Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το DerSimonian and Laird random effects (RE) model, όπως συνηθίζεται σε μελέτες παρατήρησης όπου υπάρχει αναμενόμενη μεθοδολογική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, η επίδραση της παρέμβασης είναι διαφορετική στον πληθυσμό κάθε μελέτης.

3.10. Ανάλυση Ευαισθησίας και Ανάλυση σε Υποομάδες

Για την αποφυγή ύπαρξης ετερογένειας στην ανάλυση, έγινε ανάλυση ευαισθησίας και ανάλυση σε υποομάδες.

Ορισμένες μελέτες εξετάζουν τους συμμετέχοντες ασθενείς τους σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Για τις μελέτες αυτές, στο τέλος της ανάλυσης, έγινε ανάλυση ευαισθησίας για να εξεταστεί πόσο επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα. Τέτοια ανάλυση, χρειάστηκε να γίνει για τη μελέτη Blaga-Νονακονα 2016, η οποία είχε σαν χρόνο παρακολούθησης των ασθενών τα τέσσερα χρόνια αντί για τον ένα χρόνο στον οποίο ορίστηκαν τα αποτελέσματα για την παρούσα έρευνα. Επομένως, έπρεπε να εξεταστεί κατά πόσο, αυτή η διαφορά στον παράγοντα του χρόνου παρακολούθησης επηρεάζει το τελικό συγκεντρωτικό αποτέλεσμα.

Επίσης, κάποιες από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, έδιναν αποτελέσματα από προσαρμοσμένη ανάλυση, ελέγχοντας το αποτέλεσμα μετά την επίδραση ορισμένων μεταβλητών (adjusted), δεδομένα που προκύπταν από την μη προσαρμοσμένη ανάλυση (unadjusted) ή πολλές φορές και τα δύο μαζί. Προκειμένου να μπορέσει να γίνει σύγκριση λοιπόν ως προς την έκβαση των αποτελεσμάτων, εάν αυτά είναι εκτεθειμένα σε ένα σύνολο μεταβλητών ή όχι χρησιμοποιήθηκαν δύο υποομάδες.

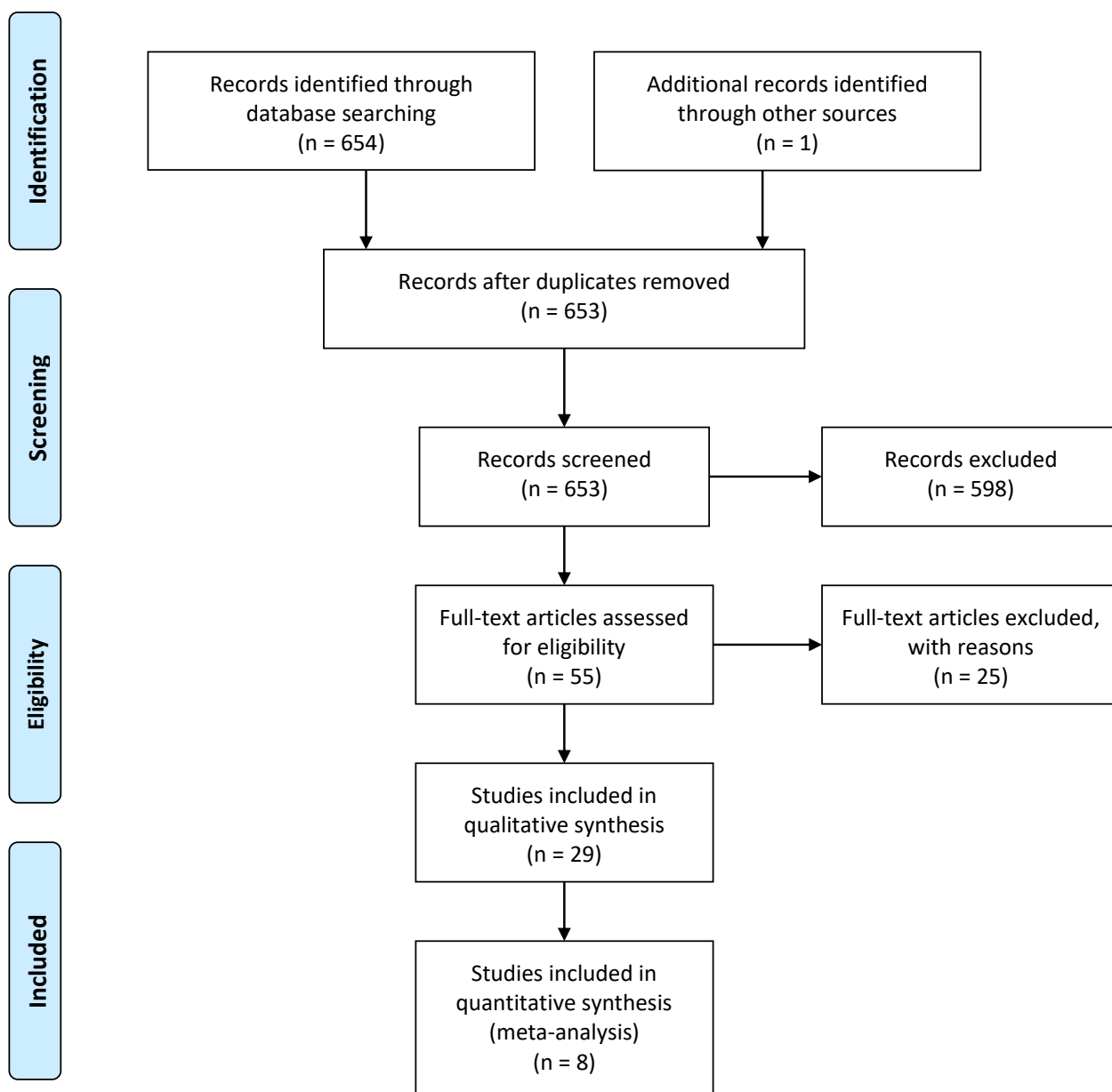
Κεφάλαιο 4 - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

4.1. Αποτελέσματα Αναζήτησης

Στην Εικόνα 2 αναπαρίσταται το διάγραμμα ροής των μελετών (PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).



PRISMA 2009 Flow Diagram



Εικόνα 2: Διάγραμμα Ροής (PRISMA) για την επιλογή των μελετών

Τα σχετικά αποτελέσματα της αρχικής αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων ήταν 654. Από τις μελέτες αυτές, οι 653 διαλέχθηκαν βάσει σύνοψης. Οι 598 από αυτές απορρίφθηκαν, ως εκτός θέματος και για τις άλλες 55 έγινε έλεγχος του πλήρους κειμένου για να καθοριστεί εάν πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη ΣΑ. Από αυτές οι 25 απορρίφθηκαν και ο αριθμός των τελικά συμπεριλαμβανομένων στη ΣΑ ήταν 29 μελέτες. Οι λόγοι για τους οποίους απορρίφθηκαν οι 25 αυτές μελέτες παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 4 (σελ. 21). Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση ήταν 8, αφού οι υπόλοιπες 21 δεν συμπεριλήφθηκαν λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων για τη στατιστική ανάλυση.

Στα παραπάνω, συμπεριλαμβάνεται και μία ακόμα έρευνα (Singh 2015⁹) που πληροί τα κριτήρια για ένταξη, η οποία βρέθηκε έπειτα από αναζήτηση στη βιβλιογραφία άλλων άρθρων. Η μελέτη αυτή δεν βρέθηκε με την αρχική στρατηγική αναζήτησης γιατί ασχολείται με ασθενείς που είχαν εμφυτέψιμο καρδιομετατροπέα απινιδωτή (EKA ή ICD device), οι οποίοι όμως είναι κατά πλειοψηφία ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Πιο πρόσφατα, (στις 30 Αυγούστου 2020) σε μία πιο πρόχειρη αναζήτηση για πιο πρόσφατα άρθρα, βρέθηκε ακόμα μια έρευνα (Gotsman 2020¹⁰).

Για την παραπάνω διαλογή των μελετών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Covidence.

4.2. Περιγραφή Μελετών

4.2.1. Συμπεριλαμβανόμενες Μελέτες

Όλες οι δημοσιεύσεις ελέγχθηκαν ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν χρησιμοποιείται το ίδιο σύνολο δεδομένων με τις άλλες συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Οι δημοσιεύσεις που αναφέρονταν σε περισσότερες από μία κοόρτες μελέτες, εξετάστηκαν μαζί και εξήχθησαν πληροφορίες και δεδομένα από την ομαδοποίησή τους. Όσον αφορά τη βιβλιογραφική τους αναφορά, επιλέχθηκε ως κύρια, κατά περίπτωση, η πιο πρόσφατη δημοσίευση ή αυτή που προσέφερε τα περισσότερα δεδομένα. Οι μελέτες αυτές βρέθηκαν μετά από παρατήρηση κοινών ονομάτων συγγραφέων και σύγκριση των πληθυσμών των επιμέρους μελετών. Η διαδικασία αυτή ήταν σημαντικό να γίνει καθώς υπήρχε ο κίνδυνος εισαγωγής συστηματικού λάθους στην ανάλυση εάν χρησιμοποιούταν ο ίδιος πληθυσμός δύο ή περισσότερες φορές στην ίδια μετά-ανάλυση.

Τελικά, βρέθηκαν τέσσερις ομαδοποιήσεις των μελετών: α) Baxter 2010¹¹ και Fireman 2009¹², β) Blaya-Novakova 2016¹³ και Prado-Galbarro 2019¹⁴, γ) Kaya 2016a¹⁵, b¹⁶, c¹⁷ και δ) Vamos 2014¹⁸ και Vamos 2016¹⁹. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι παλαιότερες δημοσιεύσεις αφορούν τις συνόψεις των κυρίων άρθρων που παρουσιάστηκαν σε συνέδρια. Στην περίπτωση των Blaya-Novakova 2016¹³ and Prado-Galbarro 2019¹⁴, ο πληθυσμός συμπίπτει και αυτή η παρατήρηση επιβεβαιώθηκε μετά από (email) επικοινωνία με τον Dr. Prado-Galbarro.

Έτσι, τα άρθρα που συμπεριλαμβάνονται είναι 29 αλλά οι μελέτες με τους εξεταζόμενους πληθυσμούς είναι 24. Στο εξής «μελέτη» θεωρείται ο κάθε μοναδικός πληθυσμός.

Από τις 24 μελέτες, η μία είναι υπό εξέλιξη (Loeb 2019²⁰) ενώ για 10 ακόμα μελέτες (Chan-Carusone 2007²¹, Chang 2012²², Christenson 2008²³, De Diego 2009²⁴, Liu 2012²⁵, Nichol 1998²⁶, Seo 2013²⁷, Seo 2014²⁸, Vamos 2014¹⁸-2016¹⁹, Wu 2019²⁹) χρειάζονται περαιτέρω διευκρινήσεις από τους συγγραφείς καθώς, ενώ φαινομενικά πληρούν τα κριτήρια ένταξης δεν μπορούν προς το παρόν να συμπεριληφθούν ολοκληρωτικά στην ΣΑ. Περισσότερες λεπτομέρειες για αυτό θα δοθούν στην παράγραφο 4.2.4.

Ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 3) είναι ένας συγκεντρωτικός πίνακας όλων των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη ΣΑ. Στον πίνακα αυτόν φαίνεται και η κατηγοριοποίηση της κάθε μελέτης, καθώς και ως προς ποιες μεταβλητές εκτιμήθηκε το αποτέλεσμα.

Author	Comments	Analysis Status	Adjustment
Ajani 2005 ³⁰		No data for MA	
Baxter 2010 ¹¹ Fireman 2009 ¹²	Same dataset, so combined as one.	No data for MA	
Bhatt 2018 ³¹	Adjusted HR	Included in MA	Adjusted for a lot of variables
Blaya-Novakova 2016 ¹³ Prado-Galbarro 2019 ¹⁴	Partially and never vaccinated in one group	Included in MA (sensitivity analysis for the 4yrs)	Age – sex but used unadjusted HR
Chan-Carusone 2007 ²¹		No Data for MA	
Chang 2012 ²²		Awaiting Assessment	
Christenson 2008 ²³		Awaiting Assessment	
de Diego 2009 ²⁴		Awaiting Assessment	
Gotsman 2020 ¹⁰	Adjusted and unadjusted HR	Included in MA	Adjusted for a lot of variables but also used the unadjusted HR
Kalyagin 2012 ³²	No numerical result but it reports no difference in mortality in 1yr follow up time	No data for MA	No Information
Kaya 2016a ¹⁵ , b ¹⁶ , c ¹⁷	Calculated	Included in MA	No Information
Kopel 2014 ³³	Data from the HFSIS	Included in MA	Age, gender, having acute concomitant respiratory infection.
Liu 2012 ²⁵		Awaiting Assessment	Adjusted for a lot of variables (table 2)
Loeb 2019 ²⁰		Ongoing	
Modin 2019 ³⁴	2 subgroups (unadjusted and adjusted) and data for each year separately	Included in MA	Adjusted for a lot of variables.
Mohseni 2016 ³⁵		No data for MA	Adjusted age-sex
Nichol 1998 ²⁶		Awaiting Assessment	No information
Seo 2013 ²⁷		Awaiting Assessment	Age
Seo 2014 ²⁸		Awaiting Assessment	Age
Singh 2015 ⁹	ICD patients	No data for MA	
Vamos 2016 ¹⁹ , 2014 ¹⁸		Awaiting Assessment	No Information
Vardeny 2016 ³⁶	Unadjusted HR	Included in MA	Propensity Adjusted
Wu 2014 ³⁷	RR calculated	Included in MA	Adjusted for age, sex, race
Wu 2019 ²⁹		Awaiting Assessment	

- Included in meta-analysis
- Not Included in meta-analysis
- Awaiting Assessment
- Ongoing

4.2.2. Πληθυσμός και Συμμετέχοντες

Παρατηρώντας τους πίνακες χαρακτηριστικών των μελετών που τελικά συμπεριλήφθηκαν στη ΣΑ, διαπιστώνουμε ότι οι συμμετέχοντες σε κάθε μελέτη είναι από 80 στη μικρότερη μελέτη, έως 136924 στη μεγαλύτερη, είναι συνήθως ηλικιωμένοι. Όλοι, θα έπρεπε να είναι ξεκάθαρο ότι πάσχουν από ΚΑ. Ο χρόνος παρακολούθησης τους ήταν συνήθως ο ένας χρόνος, υπήρξαν όμως μελέτες που παρακολούθησαν ασθενείς σε βάθος 4, 5 ή και 13 χρόνια.

Η γεωγραφική κατανομή των ασθενών δεν ήταν ομοιόμορφη, με τις περισσότερες μελέτες να λαμβάνουν χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες, τον Καναδά και ευρωπαϊκές χώρες (Ισπανία, Δανία, Σουηδία). Υπήρχαν όμως και μελέτες που έλαβαν χώρα σε ανατολικές χώρες όπως η Τουρκία, η Κορέα, το Ταιβάν και το Ισραήλ. Στο σύνολό τους οι περισσότερες από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ήταν μελέτες κοόρτης.

4.2.3. Μελέτες που Απορρίφθηκαν

Στον Πίνακα 4, συνοψίζονται οι 25 μελέτες οι οποίες ελέγχθηκαν εάν πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη ΣΑ και κρίθηκαν ακατάλληλες, μαζί με το λόγο για τον οποίο απορρίφθηκαν. Οι 2 από αυτές ήταν γράμμα στο συντάκτη περιοδικού για κριτική σε κάποια άλλη μελέτη. Οι 12 από τις είχαν διαφορετικό τύπο μελέτης από αυτούς που συμπεριλάβαμε στη ΣΑ, ενώ δηλαδή είχε γίνει εμβολιασμός ήταν δευτερεύουσα πληροφορία για την έρευνα. (wrong study design) , οι 6 από αυτές αφορούσαν διαφορετικό πληθυσμό (wrong patient population). Οι υπόλοιπες μελέτες δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής λόγω του ότι περιέγραφαν τη νοσοκομειακή περίθαλψη των ασθενών με ΚΑ με τρόπους που δε θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στην παρούσα έρευνα.

Όνομα Μελέτης	Λόγος Απόρριψης	Σχόλια
Shaw 2009 ³⁸	Letter to the editor	
AymanSoliman 2014 ³⁹	Wrong indication	Evaluation of quality of care
Beton 2014 ⁴⁰	Wrong indication	Social perspectives of HF through an example of dataset
Celik 2016 ⁴¹	Letter to the editor	
Chen 2013 ⁴²	Wrong patient population	
Christiansen 2019 ⁴³	Wrong patient population	
Fang 2016 ⁴⁴	Wrong patient population	
Hedlund 2003 ⁴⁵	Wrong patient population	
Liu 2011 ⁴⁶	Wrong patient population	
Stewart 2002 ^{47, 48}	Wrong patient population	
Jacobsen 2008 ⁴⁹	Wrong setting	Strategies to improve care in the community
vanLieshout 2010 ⁵⁰	Wrong setting	Program of improvement of primary care vaccination
Vardeny 2009 ⁵¹	Wrong setting	Laboratory based exploration of antibodies
Isotani 2000 ⁵²	Wrong study design	

Johnson 2005⁴⁹	Wrong study design	Matched cohort study of care support system
Kapoor 2011⁵³	Wrong study design	
Kyaw 2016⁵⁴	Wrong study design	
Ludwig 2015⁵⁵	Wrong study design	
Martins 2009⁵⁶	Wrong study design	
Martins 2010⁵⁷	Wrong study design	
McMurray 2013⁵⁸	Wrong study design	
Prado-Galbarro 2019¹⁴	Wrong study design	
Shibata 2005⁵⁹	Wrong study design	
VanErmen 2013⁴⁸	Wrong study design	
Yap 2004⁶⁰	Wrong study design	

Πίνακας 4: Πίνακας Μελετών που Απορρίφθηκαν

4.2.4. Μελέτες «Υπό Αξιολόγηση»

Οι παρακάτω μελέτες που αναφέρονται στον Πίνακα 4, χαρακτηρίστηκαν ως «υπό αξιολόγηση» καθώς ενώ φαινομενικά πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής σύμφωνα με το δημοσιευμένο κείμενο, χρειάζονται περαιτέρω αποσαφήνιση. Συγκεκριμένα, συναντήθηκαν πολλές περιπτώσεις όπου όταν ο πληθυσμός της μελέτης δεν αφορούσε αμιγώς ασθενείς με ΚΑ, τα επιμέρους ποσοστά αυτών δεν ήταν πάντα διαθέσιμα, και ως εκ τούτου δεν είχαμε όλα τα απαραίτητα στοιχεία για τη διεξαγωγή μετά-ανάλυσης, όπως αυτά περιγράφονται παραπάνω στην ενότητα «Μέθοδος Εξαγωγής Δεδομένων και Μέτρησης των Αποτελεσμάτων» (σελ. 15), με αποτέλεσμα να κρίνεται η ακεραιότητα των διατιθέμενων στατιστικών στις μελέτες αυτές.

Προκειμένου να αποσαφηνιστεί το πρόβλημα αυτό, έγινε προσπάθεια επικοινωνίας με τους συγγραφείς αλλά έως τώρα δεν υπήρξε ανταπόκριση. Στο μέλλον, προβλέπεται επικαιροποίηση της παρούσας ΣΑ με ενημερωμένη αναζήτηση νέων μελετών. Τότε, πρόκειται να επαναληφθούν αυτές οι προσπάθειες επικοινωνίας με τους συγγραφείς, ώστε να συμπεριληφθούν εάν είναι δυνατό στην έρευνα.

Όνομα Μελέτης	Λόγος Κατάταξης στην Κατηγορία
Chang 2012²²	HF population included is a subset of sample
Christenson 2008²³	HF population is not clear
De Diego 2009²⁴	HF population is not clear
Liu 2012²⁵	Not separate HF population
Nichol 1998²⁶	Not HF specific
Seo 2013²⁷	HF population is not clear
Seo 2014²⁸	Missing information about the HF only events
Vamos 2014¹⁸, 2016¹⁹	Missing Data for the HF population alone
Wu 2019²⁹	Missing Data for HF population

Πίνακας 5: Μελέτες "Υπό Αξιολόγηση"

4.2.5. Μελέτες Υπό Εξέλιξη

Στην αναζήτηση βρέθηκε μία μελέτη, Loeb 2019²⁰, η οποία είναι ακόμα υπό εξέλιξη. Έχει δημοσιευτεί ο σκοπός και ο σχεδιασμός της κλινικής δοκιμής που αφορά περίπου 5000 ασθενείς, στην οποία γίνεται σύγκριση αντιγριπικού εμβολίου και εικονικού φαρμάκου (placebo) για τη διάγνωση ασθενών με ΚΑ. Σύμφωνα με το Trials.gov, (ιστότοπος εγγραφής κλινικών δοκιμών, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762851>) εκτιμώμενη ημερομηνία ολοκλήρωσής της έχει οριστεί ο Δεκέμβριος 2020, άρα προς το παρόν δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα. Συνεπώς, αυτή η μελέτη θα συμπεριληφθεί σε μελλοντική επικαιροποίηση της ΣΑ.

4.2.6. Κίνδυνος Μεροληψίας

Από το σύνολο των 8 μελετών για τις οποίες έγινε εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας, οι 3 από αυτές χαρακτηρίστηκαν ως «μέτριου κινδύνου» (moderate risk), 2 ως «σοβαρού κινδύνου» (serious risk), 2 ως «κρίσιμου κινδύνου» (critical risk), 1 ως «ασαφούς κινδύνου» (no information) και μόνο 1 ως «χαμηλού κινδύνου» (low risk). Στον Πίνακα 6 παρατίθεται μία χρωματική περίληψη του συγκεντρωτικού αποτελέσματος ύστερα από αξιολόγησης της μεροληψίας στο εργαλείο ROBINS-I.

Study	ROBINS-I							Overall bias
	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	
Bhatt 2018 ³¹	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Blaya-Novakova 2016 ¹³	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Gotsman 2020 ⁴⁰	Critical	Moderate	Low	Critical	No information	Moderate	Moderate	Critical
Kaya 2016 ¹⁵	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Critical	Critical
Kopel 2014 ³³	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Modin 2019 ³⁴	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Vardeny 2016 ³⁶	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Wu 2014 ²⁹	No information	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate

Low
Moderate
Serious
Critical
No information

Πίνακας 6: Πίνακας Αξιολόγησης Μεροληψίας

4.3. Εξεταζόμενα Αποτελέσματα

Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα «δάσος» που προέκυψαν από τη μετά-ανάλυση, για κάθε τύπο αποτελεσμάτων. Η ανάλυση προέκυψε από την εισαγωγή των δεδομένων στο λογισμικό Review Manager.

4.3.1. Κίνδυνος Θνησιμότητας πάσης φύσεως

Ο κίνδυνος θνησιμότητας πάσης φύσεως φαίνεται να ήταν το πιο σύνηθες εξεταζόμενο αποτέλεσμα στις μελέτες που διερευνήθηκαν, δεδομένου ότι από τις 8 συμπεριλαμβανόμενες μελέτες στη μετά-ανάλυση, οι 7 το διερευνούσαν (6 με μορφή HR και 1 με μορφή RR).

Όσον αφορά την επιβίωση, έγινε ανάλυση σε υποομάδες με την πρώτη υποομάδα να περιλαμβάνει τις μελέτες που έδωσαν αποτέλεσμα από μη προσαρμοσμένη ανάλυση και τη δεύτερη υποομάδα, τις μελέτες που έδωσαν αποτέλεσμα που προέκυψε από προσαρμοσμένη, ως προς πληθώρα μεταβλητών ανάλυση.

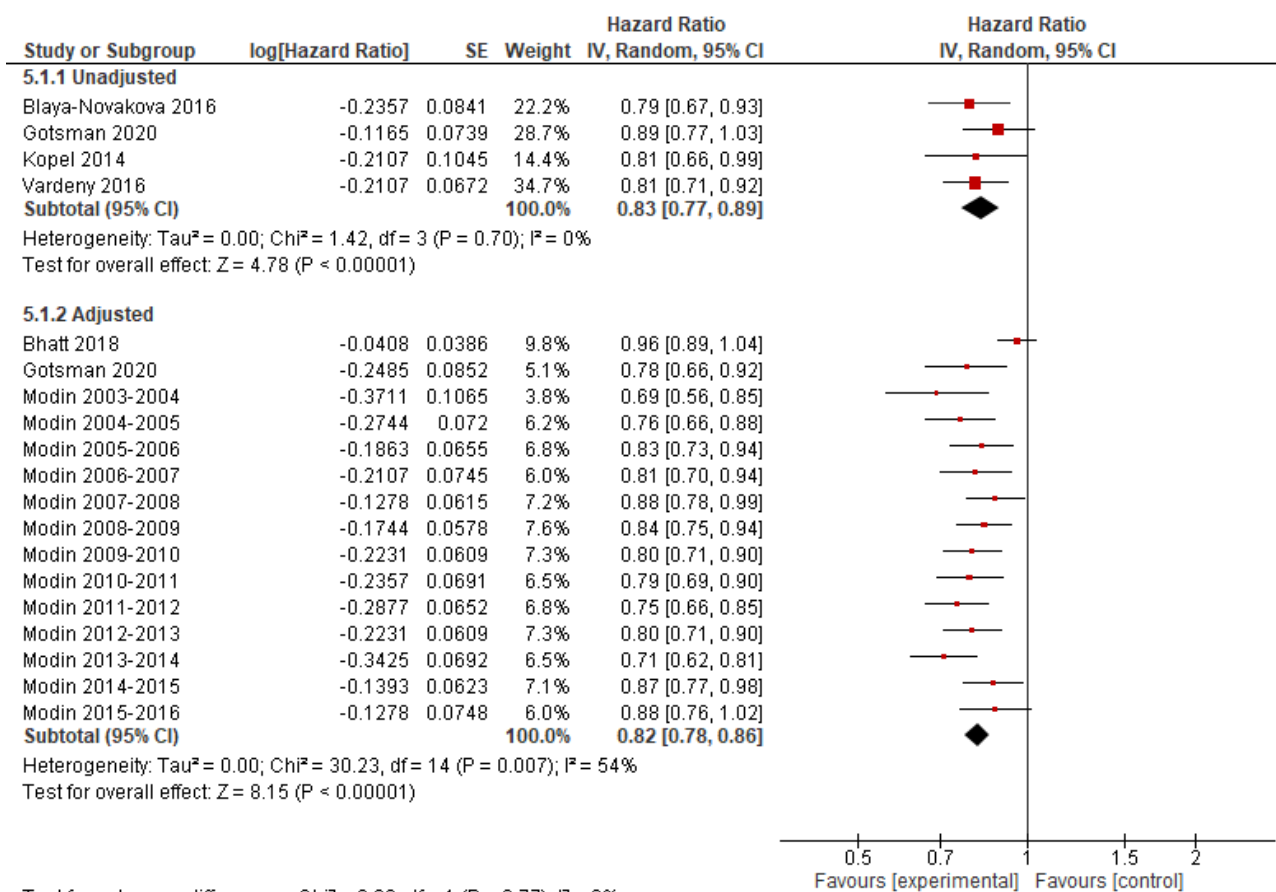
Παρατηρείτε στο Διάγραμμα 1 ότι η πρώτη υποομάδα εμφανίζει μηδαμινή ετερογένεια στα αποτελέσματα, ενώ δίνει λόγο κινδύνου που υποστηρίζει εμφανώς την αποτελεσματικότητα του εμβολίου (HR = 0.83 (95% CI: 0.77-0.89)).

Οι μελέτες που έλαβαν μέρος στην ανάλυση χαρακτηρίστηκαν ανήκαν σε όλες τις κατηγορίες ως προς τη μεροληψία τους.

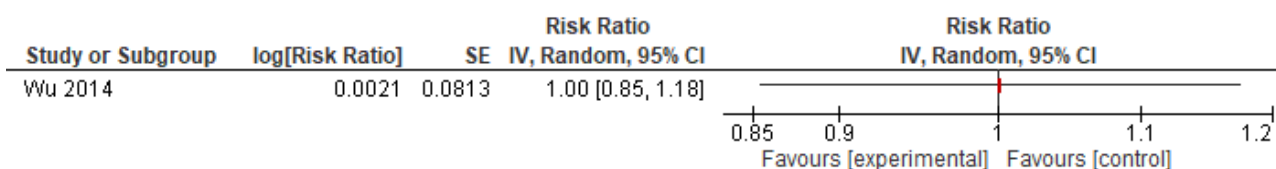
Στη δεύτερη υποομάδα, παρατηρείται μεγαλύτερη εμφάνιση ετερογένειας των αποτελεσμάτων. Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα (HR = (0.82 95% CI: 0.78,0.86)) φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα η μελέτη Bhatt 2018³¹, η οποία μάλιστα κρίθηκε ως «σοβαρού κινδύνου» όσον αφορά τη μεροληψία της, ειδικότερα κατά τη διαδικασία επιλογής των συμμετεχόντων και τον ορισμό των αποτελεσμάτων, λόγω του ότι απέρριψαν τους ασθενείς που πέθαναν μέσα στο νοσοκομείο κατά την περίθαλψή τους. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα των μελετών για την υποομάδα αυτή φαίνεται ότι πρόκειται κυρίως για μικρότερες μελέτες που δίνουν αρκετά μεγάλο διάστημα εμπιστοσύνης.

Όσον αφορά τη σύγκριση των δύο υποομάδων όμως φαίνεται να υπάρχει μηδενική ετερογένεια, γεγονός που μας υποδεικνύει μικρή διαφορά στην επίδραση μεταβλητών ως προς το αποτέλεσμα της θνησιμότητας.

Τέλος, (Διάγραμμα 2) υπήρξε μία μελέτη Wu 2014²⁹, που έδωσε διχοτομικά δεδομένα για ανάλυση, στην οποία φαίνεται το εμβόλιο να μην έχει καμία επίδραση ως προς την έκβαση του αποτελέσματος της πάσης φύσεως θνησιμότητας. Δεδομένου ότι πρόκειται όμως για μία μελέτη μικρού μεγέθους σε σχέση με τις υπόλοιπες συμπεριλαμβανόμενες, με 2516 συμμετέχοντες και ότι δεν υπάρχουν άλλα στατιστικά δεδομένα τέτοιου τύπου για ανάλυση, δεν είναι δυνατόν να γνωρίζουμε τη στατιστική ισχύ του συγκεκριμένου αποτελέσματος.



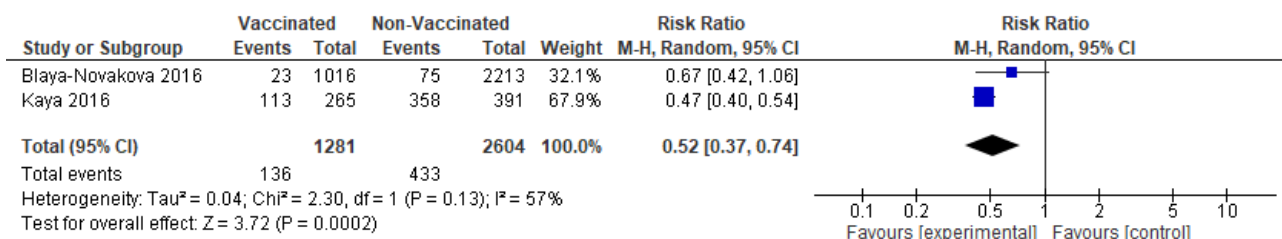
Διάγραμμα 1: Hazard Mortality at 1yr



Διάγραμμα 2: All-cause Mortality at 1yr (Vacc. vs Not Vacc.)

4.3.2. Κίνδυνος Νοσηλείας λόγω ΚΑ

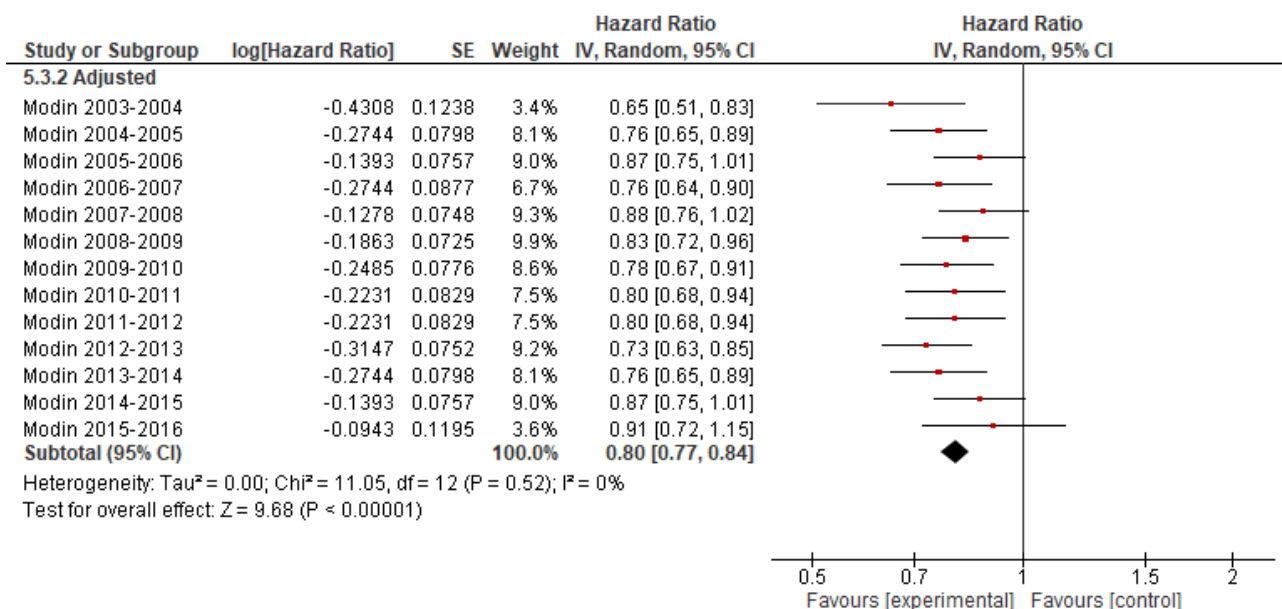
Δύο από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες εξέτασαν το αποτέλεσμα της νοσηλείας λόγω ΚΑ (Διάγραμμα 3). Η μία από τις μελέτες αυτές, Βλαγα-Νοβακονα 2016¹³ εξέτασε το αποτέλεσμα σε βάθος 4 ετών και όχι 1, η μελέτη όμως φαίνεται να έχει μικρότερη βαρύτητα σε σχέση με τη μελέτη Καγα 2016¹⁵, η οποία όμως έχει χαρακτηριστεί ως «κρίσιμου κινδύνου» λόγω μεροληψίας στην επιλογή του αποτελέσματος. Το αποτέλεσμα τίθεται πολύ εμφανώς υπέρ της αποτελεσματικότητας του εμβολίου (RR = 0.52 (95% CI: 0.37-0.74)) και φαίνεται να παρουσιάζει μέτρια ετερογένεια.



Διάγραμμα 3: HF Hospitalization at 1yr (Vacc. vs Not-Vacc.)

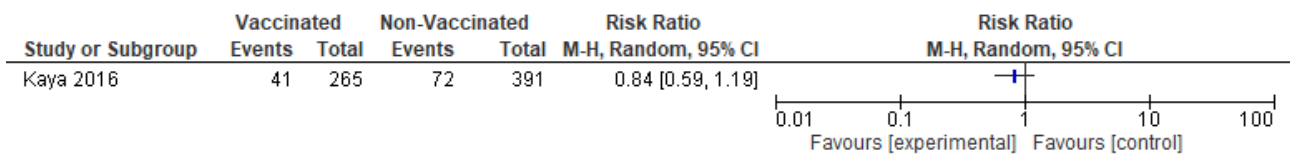
4.3.3. Κίνδυνος Καρδιαγγειακής Θνησιμότητας

Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα ήταν διαθέσιμο μόνο στη μελέτη Modin 2019³⁴, η οποία εξέτασε ασθενείς σε βάθος 13 χρόνων, δίνοντας όμως ξεχωριστά αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για την κάθε χρονιά για το διαφορετικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα (Διάγραμμα 4), φαίνεται να παρουσιάζουν μηδενική ετερογένεια και να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στον πληθυσμό (HR = 0.80 (95% CI: 0.77-0.84)).



Διάγραμμα 4: CVD Mortality at 1yr

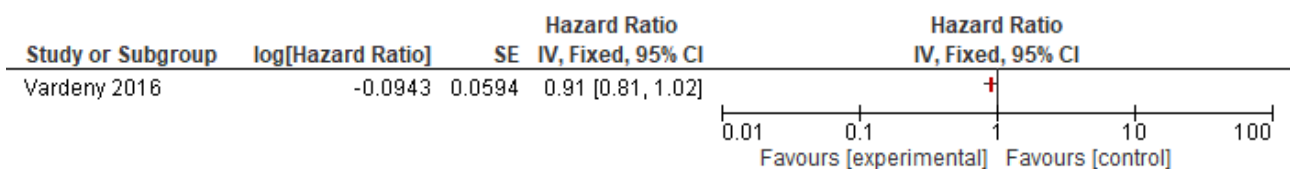
Υπήρξε επίσης μία μελέτη (Διάγραμμα 5) για την οποία υπολογίστηκε το RR, έχοντας ως δεδομένα το συνολικό ποσοστό των εμβολιασμένων και μη και τον αριθμό ατόμων που πέθαναν λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων στην κάθε αντίστοιχα. Δεδομένου ότι καμία άλλη μελέτη δεν είχε ίδια στατιστικά δεδομένα τέτοιου τύπου για να γίνει μετά-ανάλυση και δεν είναι δυνατόν να γνωρίζουμε τη στατιστική ισχύ του συγκεκριμένου αποτελέσματος, παρόλο που επίσης φαίνεται μία μικρή υπεροχή του εμβολίου.



Διάγραμμα 5: CVD Mortality at 1yr (Vac vs Not-Vacc)

4.3.4. Σύνθετα Αποτελέσματα

Δεδομένου ότι μία μόνο μελέτη (Vardeny 2016) έδωσε σύνθετο αποτέλεσμα καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή κινδύνου νοσηλείας λόγω ΚΑ, δεν μπόρεσε να γίνει μετά-ανάλυση για το αποτέλεσμα αυτό. Παρόλα αυτά, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 6 δίνει μία ένδειξη υπέρ της αποτελεσματικότητας του αντιγριπικού εμβολίου στον πληθυσμό.



Διάγραμμα 6: Composite Hazard at 1yr

4.4. Συμπεράσματα

Λαμβάνοντας τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης παρατηρούμε ότι παρουσιάζουν ομοιομορφία, παρά το γεγονός ότι συνδυάστηκαν πολύ μεγάλες και μικρότερες μελέτες, ενώ εμφανίζουν κυρίως μηδενική ή ελάχιστη ετερογένεια. Σύμφωνα λοιπόν με τα στοιχεία από τη μετά-ανάλυση, ο ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης φαίνεται να είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο για τη βελτίωση της επιβίωσης και την πρόληψη, σε κάποιο βαθμό, επεισοδίων οξείας ΚΑ.

Οι περισσότερες μελέτες, χαρακτηρίζονται ως «υψηλού» ή «κρίσιμου» κινδύνου κυρίως όσον αφορά το κομμάτι της αναφοράς των αποτελεσμάτων ή της ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση υποομάδων για τη σύγκριση δεδομένων που προέκυψαν από προσαρμοσμένη και αυτών που προέκυψαν από μη προσαρμοσμένη ανάλυση. Παρόλα αυτά εντοπίστηκε μικρή διαφορά στα αποτελέσματα. Ως προς την ετερογένεια, βρέθηκε μηδενική στα μη προσαρμοσμένα και μέτρια στα προσαρμοσμένα, πράγμα λογικό αφού οι περισσότερες από τις μελέτες που έκαναν προσαρμοσμένη ανάλυση, την έκαναν ως προς μεγάλο αριθμό μεταβλητών και οι μεταβλητές αυτές δεν συμπίπταν πάντα στο σύνολο τους μεταξύ των μελετών. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν κάποιες μικρές μελέτες οι οποίες έχουν μικρό λόγο ή αναλογία κινδύνου αλλά μεγάλο διάστημα εμπιστοσύνης. Αυτό όμως δε σημαίνει ότι το εμβόλιο δεν έχει προστατευτική επίδραση για τους ασθενείς αλλά επειδή ο πληθυσμός δεν είναι αρκετά μεγάλος, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να επαληθεύσουν την παραπάνω υπόθεση. Άλλωστε, όπως αναφέρει και το ρητό του Καρλ Σαγκάν, η απουσία της απόδειξης δεν αποτελεί απόδειξη της απουσίας.

Κεφάλαιο 5 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

5.1. Συζήτηση

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι ευρέως αποδεδειγμένη για ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως αναφέρει και πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση⁶¹. Η ανασκόπηση περιλαμβάνει άλλες ανασκοπήσεις με τυφλές - τυχαιοποιημένες δοκιμές (randomised controlled trials) οι περισσότερες από τις οποίες αναφέρουν πληροφορίες για αποτελέσματα μετά τον εμβολιασμό αλλά ο εμβολιασμός δεν είναι ο σκοπός της δοκιμής. Οι περισσότερες έρευνες που αναφέρονται στην ανασκόπηση απευθύνονται σε ασθενείς με προηγούμενες καρδιαγγειακές παθήσεις αλλά όχι συγκεκριμένα καρδιακή ανεπάρκεια.

Παρόλο που το αντιγριπικό εμβόλιο έχει διάρκεια ενός έτους, υπάρχουν μελέτες που έχουν διαφορές στο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών, δίνοντας αποτελέσματα για περισσότερο χρόνο. Για το λόγο αυτό έγινε ανάλυση ευαισθησίας. Είναι πολύ σημαντικό όμως, ότι για όσες μελέτες έγινε μετά-ανάλυση, τα αποτελέσματα εμφάνισαν μηδενική ή μέτρια ετερογένεια, με τα αποτελέσματα να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά της γρίπης, γεγονός που υποδεικνύει ποιότητα των αποτελεσμάτων.

Κατά την αναζήτηση, βρέθηκαν τρεις ακόμα πρόσφατα δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες εξετάζουν την επίδραση του αντιγριπικού εμβολίου σε πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια Roudel 2019⁶⁴, Fukuta 2019⁶⁵. Παρόλα αυτά, η παρούσα έρευνα συμπεριέλαβε 8 μελέτες στη μετά-ανάλυση έπειτα από εξονυχιστική διερεύνηση για το αν όντως αυτές πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής.

Παρατηρήθηκε, ότι ορισμένες από τις μελέτες που έχουν συμπεριληφθεί στη μετά-ανάλυση των άλλων ΣΑ, για την παρούσα έρευνα κρίθηκαν υπό αξιολόγηση λόγω ανάγκης αποσαφήνισης ότι πρόκειται για το σωστό πληθυσμό. Επίσης, στην παρούσα έρευνα συμπεριλήφθηκε και μία μελέτη πρόσφατα δημοσιευμένη (Gotsman 2020¹⁰), η οποία είναι σημαντικής βαρύτητας και δίνει αποτέλεσμα που υποστηρίζει την διερευνώμενη υπόθεση.

Τα αποτελέσματα των Rodrigues 2020a⁶³, φαίνεται πως σε αντίθεση με αυτά της παρούσας έρευνας εμφανίζουν μεγαλύτερη ετερογένεια, ενώ φαίνεται ότι λόγω αυτής της ετερογένειας των αποτελεσμάτων να μη μπορεί να ληφθεί τελικά απόφαση υπέρ της υπόθεσης για τα εξεταζόμενα αποτελέσματά του «καρδιαγγειακή θνησιμότητα» και «πάσης φύσεως νοσηρότητα».

Κλείνοντας, σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις, ο εμβολιασμός κατά της γρίπης πρέπει να ενθαρρύνεται σε ασθενείς με ΚΑ. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας πιθανόν να κινητοποιήσουν και να οδηγήσουν στην ενσωμάτωση του αντιγριπικού εμβολιασμού στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης ή τυποποιημένης διαδικασίας φροντίδας ασθενών με ΚΑ.

5.2. Περιορισμοί

Δεδομένου ότι ο αριθμός των δημοσιεύσεων δεν είναι μεγάλος, λαμβάνονται υπόψιν και ορισμένες συνόψεις οι οποίες προσφέρουν δεδομένα. Όπως όμως συνηθίζεται, οι συνόψεις δεν προσφέρουν λεπτομερή δεδομένα. Περίπου για το ήμισυ των συνόψεων δεν φαίνεται να ακολουθήσε κάποια πλήρης δημοσίευση μετά τη δημοσιευμένη σύνοψη, παρά το ότι σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν περάσει περισσότερα από 5 χρόνια από την ημερομηνία δημοσίευσης της σύνοψης.

Σε πολλές από τις μελέτες που βρέθηκαν υπήρχαν δυσκολίες του τύπου ότι ο αντιγριπικός εμβολιασμός δεν ήταν κύριο σημείο στη μελέτη ή ο πληθυσμός με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ασαφής. Για το λόγο αυτό ήταν αρκετά μεγάλος ο αριθμός μελετών που θα μπορούσαν να έχουν συνεισφέρει περισσότερα δεδομένα για την ανάλυση αλλά κρίθηκαν ως «υπό αξιολόγηση», μέχρι να διασαφηνιστούν οι εκκρεμότητες αυτές. Επίσης, πολλές μελέτες δεν διαθέτουν δεδομένα κατάλληλα για μετά-ανάλυση, παρόλο που σε πολλές περιπτώσεις έγινε ανάκτηση δεδομένων από άλλα διαθέσιμα δεδομένα

Μία ακόμα πολύ μεγάλη μελέτη που βρέθηκε (Loeb 2019²⁰) και θα μπορούσε να συνεισφέρει αποτελέσματα υψηλής σημαντικότητας, δεδομένου ότι εξετάζει συμμετέχοντες, βρίσκεται ακόμα υπό εξέλιξη.

Βιβλιογραφία

1. Useem J, Brennan A, LaValley M, et al. Systematic Differences between Cochrane and Non-Cochrane Meta-Analyses on the Same Topic: A Matched Pair Analysis. *PLoS One* 2015;10(12):e0144980-e80. doi: 10.1371/journal.pone.0144980
2. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). www.training.cochrane.org/handbook; Cochrane, 2020.
3. Καρασσα ΦΒ. Αρχές και μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ* 2006;17(4):289-97.
4. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Jama* 1995;274(24):1935-8. doi: 10.1001/jama.274.24.1935 [published Online First: 1995/12/27]
5. Chalmers I, Haynes B. Reporting, updating, and correcting systematic reviews of the effects of health care. *BMJ* 1994;309(6958):862-65. doi: 10.1136/bmj.309.6958.862
6. Ried K. Interpreting and understanding meta-analysis graphs--a practical guide. *Aust Fam Physician* 2006;35(8):635-8. [published Online First: 2006/08/09]
7. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
8. Heart-Journal. Classes of Heart Failure 2017 [Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure> accessed 15/9/2020.
9. Singh SM, de Souza RJ, Kumareswaran R. Increased defibrillator therapies during influenza season in patients without influenza vaccines. *J Arrhythm* 2015;31(4):210-4. doi: 10.1016/j.joa.2014.12.006 [published Online First: 2015/09/04]
10. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, et al. Influenza Vaccination and Outcome in Heart Failure. *Am J Cardiol* 2020;128:134-39. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.019 [published Online First: 2020/07/12]
11. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Effect of influenza vaccination on hospitalizations in persons aged 50 years and older. *Vaccine* 2010;28(45):7267-72. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.088>
12. Fireman B, Lee J, Lewis N, et al. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol* 2009;170(5):650-6. doi: 10.1093/aje/kwp173 [published Online First: 2009/07/25]
13. Blaya-Novakova V, Prado-Galbarro FJ, Sarria-Santamera A. Effects of annual influenza vaccination on mortality in patients with heart failure. *Eur J Public Health* 2016;10:10. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckw141>
14. Prado-Galbarro FJ, Gamino-Arroyo AE, Sanchez-Piedra C, et al. Evaluation of the effect of hospitalization on mortality in patients with heart failure followed in primary care. *Archivos de Cardiologia de Mexico* 2019;89(2):130-37.
15. Kaya H, Beton O, Acar G, et al. Influence of influenza vaccination on recurrent hospitalization in patients with heart failure. *Herz* 2016;26:26. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-016-4460-2>
16. Hakki Kaya H. Path to decrease hospitalizations in heart failure outpatient: Flu vaccine or not? *European Journal of Preventive Cardiology* 2016;23:S23. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487316668118>
17. Hakki Kaya H, Yilmaz MB. Flu vaccine reduces recurrent hospitalizations in heart failure outpatients. *European Journal of Heart Failure* 2016;18:189. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.539>
18. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalisation and death in people with Type 2 diabetes. 2014;31:74-75. doi: http://dx.doi.org/10.1111/dme.12378_2
19. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *Cmaj* 2016;188(14):E342-E51.
20. Loeb M, Dokainish H, Dans A, et al. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE): Rationale and design. *Am Heart J* 2019;212:36-44. doi: 10.1016/j.ahj.2019.02.009 [published Online First: 2019/04/02]

21. Chan Carusone SB, Walter SD, Brazil K, et al. Pneumonia and lower respiratory infections in nursing home residents: Predictors of hospitalization and mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007;55(3):414-19. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01070.x>
22. Chang YC, Chou YJ, Liu JY, et al. Additive benefits of pneumococcal and influenza vaccines among elderly persons aged 75 years or older in Taiwan - A representative population-based comparative study. *Journal of Infection* 2012;65(3):231-38. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.04.014>
23. Christenson B, Pauksen K, Sylvan SPE. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity. *Virology* 2008;5:52. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-5-52>
24. de Diego C, Vila-Corcoles A, Ochoa O, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J* 2009;30(2):209-16. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn498>
25. Liu IF, Huang C-C, Chan W-L, et al. Effects of annual influenza vaccination on mortality and hospitalization in elderly patients with ischemic heart disease: a nationwide population-based study. *Prev Med* 2012;54(6):431-3. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.03.020>
26. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158(16):1769-76.
27. Seo YB, Hong K-w, Kim IS, et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute lower respiratory infection and exacerbation of chronic cardiopulmonary disease in Korea during 2010-2011. *Vaccine* 2013;31(10):1426-30. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.024>
28. Seo YB, Choi WS, Baek JH, et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute exacerbation of cardiopulmonary disease in Korea from 2011 to 2012. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(2):423-7. doi: <http://dx.doi.org/10.4161/hv.26858>
29. Wu HH, Chang YY, Kuo SC, et al. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders-A propensity score-matched follow-up study. *PLoS One* 2019;14(7):e0219172. doi: 10.1371/journal.pone.0219172 [published Online First: 2019/07/02]
30. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Examining the coverage of influenza vaccination among people with cardiovascular disease in the United States. *Am Heart J* 2005;149(2):254-9.
31. Bhatt AS, Liang L, DeVore AD, et al. Vaccination Trends in Patients With Heart Failure: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6(10):844-55. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.012 [published Online First: 2018/08/14]
32. Kalyagin AN. Decrease of progressing chronic heart failure and rheumatic heart disease by vaccination of patients against influenza. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2012;15:129. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2012.01800.x>
33. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2014;16(3):264-70. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.14>
34. Modin D, Jørgensen Mads E, Gislason G, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation* 2019;139(5):575-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788
35. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, et al. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2016;22:22. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw411>
36. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2016;4(2):152-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.012>
37. Wu W-C, Jiang L, Friedmann PD, et al. Association between process quality measures for heart failure and mortality among US veterans. *Am Heart J* 2014;168(5):713-20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.024>
38. Shaw SM, Williams SG, Yonan N, et al. Decreased immune responses to influenza vaccination in patients with heart failure. 2009;15(6):549; author reply 49-51. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.05.007>

39. Ayman Soliman A, Sandburg D, Farahat T, et al. Evaluating quality of care for patients with heart failure in Saudi Arabia. 2014;16:232. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.93-18>
40. Beton O, Yucel H, Ekmekci A, et al. Social perspectives of heart failure: Flu vaccine or not? 2014;16:346. doi: http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.93_21
41. Celik A, Orscelik O. Effects of influenza vaccination in patients with heart failure. 2016;28:28. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-016-4484-7>
42. Chen CI, Sung LC, Miser JS, et al. Influenza vaccination may lead to reduction of hospitalization for heart failure in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2013;5(2):65-68. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jecm.2013.02.002>
43. Christiansen CF, Thomsen RW, Schmidt M, et al. Influenza vaccination and 1-year risk of myocardial infarction, stroke, heart failure, pneumonia, and mortality among intensive care unit survivors aged 65 years or older: a nationwide population-based cohort study. *Intensive Care Medicine* 2019;45(7):957-67.
44. Fang Y-A, Chen C-I, Liu J-C, et al. Influenza Vaccination Reduces Hospitalization for Heart Failure in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Acta Cardiol* 2016;32(3):290-8.
45. Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003;21(25-26):3906-11.
46. Liu IF, Huang CC, Chan WL, et al. Effect of annual influenza vaccination on mortality and hospitalization in patients with chronic heart disease. 2011;1):E598. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097%2811%2960598-6>
47. Stewart S, McIntyre K, Capewell S, et al. Heart failure in a cold climate. Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. 2002;39(5):760-6.
48. Van Ermen A, Hermanson MP, Moran JM, et al. Double dose vs. standard dose influenza vaccination in patients with heart failure: a pilot study. 2013;15(5):560-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs207>
49. Jacobsen D, Sevin C. Improved care for patients with congestive heart failure. 2008;34(1):13-9.
50. van Lieshout J, Wensing M, Grol R. Improvement of primary care for patients with chronic heart failure: a pilot study. 2010;10:8. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-10-8>
51. Vardeny O, Moran JJ, Johnson MR, et al. Antibody titers to influenza vaccine wane in patients with heart failure. 2009;1):S33. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.06.315>
52. Isotani H. Use of influenza vaccine in patients with diabetes, particularly those with complications of cardiac or renal disease. 2000;39(10):862.
53. Kapoor JR, Fonarow GC, Zhao X, et al. Diabetes, quality of care, and in-hospital outcomes in patients hospitalized with heart failure. *Am Heart J* 2011;162(3):480-6.e3. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.06.008>
54. Kyaw WM, Aung AH, Loh J, et al. Characteristics of hospital-associated influenza in a tertiary care adult Hospital in Singapore, 2011-2015. 2016;45 (9 Supplement 1):S82.
55. Ludwig A, Lucero-Obusan C, Schirmer P, et al. Acute cardiac injury events <30 days after laboratory-confirmed influenza virus infection among U.S. veterans, 2010-2012. 2015;15:109. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-015-0095-0>
56. Martins WA, Souza RT, Cabral IF, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in heart failure patients: A neglected recommendation. 2009;1):S83. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.06.153>
57. Martins WA, Oliveira MG, Manhaes MAR, et al. Vaccinal status against influenza, pneumococcal and tetanus in heart failure patients admitted to a heart failure clinic: Neglected recommendations. 2010;9:S225. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hsq013>
58. McMurray JJV, Packer M, Gong J, et al. Pneumococcal/influenza vaccination, exercise prescription and disease-management programme participation in PARADIGM-HF. 2013;12:S11. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hst006>
59. Shibata MC, Soneff CM, Tsuyuki RT. Utilization of evidence-based therapies for heart failure in the institutionalized elderly. 2005;7(7):1122-5.

60. Yap FHY, Ho P-L, Lam K-F, et al. Excess hospital admissions for pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure during influenza seasons in Hong Kong. *2004*;73(4):617-23.
61. Fountoulaki K, Tsiodras S, Polyzogopoulou E, et al. Beneficial Effects of Vaccination on Cardiovascular Events: Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure. *Cardiology* 2018;141(2):98-106. doi: 10.1159/000493572
62. Rodrigues BS, Alves M, Duarte GS, et al. The impact of influenza vaccination in patients with cardiovascular disease: An overview of systematic reviews. *Trends Cardiovasc Med* 2020 doi: 10.1016/j.tcm.2020.06.003 [published Online First: 2020/06/15]
63. Rodrigues BS, David C, Costa J, et al. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2020;106(5):350-57. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315193 [published Online First: 2019/08/25]
64. Poudel S, Shehadeh F, Zacharioudakis IM, et al. The Effect of Influenza Vaccination on Mortality and Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(4):ofz159-ofz59. doi: 10.1093/ofid/ofz159
65. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. The effect of influenza vaccination on mortality and hospitalization in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2019;24(1):109-14. doi: 10.1007/s10741-018-9736-6 [published Online First: 2018/10/28]

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

KA	Καρδιακή Ανεπάρκεια
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-Randomized Studies of Interventions
AHF	Acute Heart Failure (Οξεία ΚΑ)
CHF	Congestive Heart Failure (Συμφορητική ΚΑ)
ΣΑ	Συστηματική Ανασκόπηση
ΜΑ	Μετά-Ανάλυση

ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΩΝ

Διχοτομικά (Δυαδικά) Δεδομένα	Διχοτομικά δεδομένα είναι αυτά που αποτελούνται από δύο στατιστικές ομάδες. Κάθε δεδομένο έχει το χαρακτηριστικό που μας ενδιαφέρει ή όχι.
Επιπολασμός (Prevalence)	Η συχνότητα εμφάνισης ενός φαινομένου στο γενικό πληθυσμό σε μία ορισμένη χρονική στιγμή t ή κατά τη διάρκεια ενός μικρού χρονικού διαστήματος. Ορίζεται από το κλάσμα: $\frac{\text{Αριθμός περιπτώσεων στον πληθυσμό την } t}{\text{Μέγεθος πληθυσμού την } t}$
Θνησιμότητα	Το σύνολο των θανάτων (θ) από μία ασθένεια σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό (π) και μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Ορίζεται ως $\frac{\theta}{\pi} 10^v$, όπου το 10^v καθορίζει ανά πόσα άτομα είναι αυτοί οι θάνατοι.
Νοσηρότητα	Το σύνολο των ατόμων του πληθυσμού που νοσούν από μία ασθένεια σε μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο.
Συνεχή Δεδομένα	Τα συνεχή δεδομένα είναι ποσοτικά δεδομένα τα οποία μπορούν να λάβουν οποιαδήποτε αριθμητική τιμή σε κάποιο ορισμένο διάστημα.
Μελέτη Παρατήρησης (Observational Study)	Η μελέτη που συλλέγει δεδομένα από μία υπάρχουσα κατάσταση.
Συγχυτικός παράγοντας (confounder/confounding variable)	Μία μεταβλητή η οποία με οποιοδήποτε τρόπο διαστρεβλώνει τη σχέση μεταξύ της νόσου και ενός παράγοντα κινδύνου.
Μελέτη Αναδρομικής Σχεδίασης	Μία μελέτη στην οποία άτομα που έχουν ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό ή καταληκτικό σημείο προσδιορίζονται και μελετώνται.
Μελέτη Προοπτικής Σχεδίασης	Μία μελέτη στην οποία μία ομάδα ανθρώπων παρακολουθείται ως προς την εμφάνιση ή μη εμφάνιση συγκεκριμένων καταληκτικών σημείων ή ενδεχομένων ή μετρήσεων.
Μελέτη Κοόρτης	Μία μελέτη που αποτελείται από μία ομάδα ανθρώπων με σαφώς ορισμένες ιδιότητες και προϋποθέσεις συμμετοχής στην ομάδα αυτή.
Μελέτη Ασθενών-Μαρτύρων	Μία μελέτη στην οποία συμμετέχουν όλα τα άτομα που αποτελούν περιπτώσεις μίας ασθένειας και τα οποία ικανοποιούν ορισμένα κριτήρια και άλλα άτομα σαν ομάδα ελέγχου για τη σύγκρισή τους όσον αφορά ορισμένα χαρακτηριστικά.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

1. Στρατηγική Αναζήτησης

1.1. MEDLINE

#	Searches	Results
▲		
1	exp Heart Failure/	113636
2	((heart or cardiac) adj5 failure).ti,ab.	162486
3	cardiomyopath*.ti,ab.	64794
4	(chf or hf).ti,ab.	49336
5	1 or 2 or 3 or 4	265945
6	Influenza Vaccines/	22474
7	((influenza or flu) adj10 (vaccin* or immuni?ation? or immuni?e? or inoculat*)).ti,ab.	27082
8	((influenza or flu) and (vaccin* or immuni?ation? or immuni?e? or inoculat*)).ti.	17456
9	Influenza, Human/	49455
10	exp influenzavirus a/ or exp influenzavirus b/	46566
11	9 or 10	72459
12	Vaccines/	20762
13	immunization/ or vaccination/ or mass vaccination/	130023
14	12 or 13	143280
15	11 and 14	8775
16	6 or 7 or 8 or 15	33287
17	5 and 16	139

1.2. EMBASE

#	Searches	Results
▲		
1	heart failure/ or acute heart failure/ or exp congestive heart failure/	285800
2	((heart or cardiac) adj5 failure).ti,ab.	226205
3	cardiomyopath*.ti,ab.	86547
4	(chf or hf).ti,ab.	73618
5	1 or 2 or 3 or 4	406788
6	influenza vaccine/	32353
7	influenza vaccination/	14606
8	((influenza or flu) adj10 (vaccin* or immuni?ation? or immuni?e? or inoculat*)).ti,ab.	28476
9	((influenza or flu) and (vaccin* or immuni?ation? or immuni?e? or inoculat*)).ti.	17654
10	influenza/ or seasonal influenza/	66275
11	exp influenzavirus a/ or exp influenzavirus b/	6794
12	10 or 11	70930
13	vaccination/	140613
14	immunization/ or mass immunization/	104098
15	13 or 14	221375
16	12 and 15	15722
17	6 or 7 or 8 or 9 or 16	44618
18	5 and 17	520

1.3. CENTRAL

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
#2	((heart or cardiac) near failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	cardiomyopath*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	chf or hf:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	MeSH descriptor: [Influenza Vaccines] explode all trees
#7	((influenza or flu) near (vaccin* or immuni?ation? or immuni?e? or inoculat*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8	((influenza or flu) and (vaccin* or immuni?ation? or immuni?e? or inoculat*)):ti (Word variations have been searched)
#9	MeSH descriptor: [Influenza, Human] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Influenzavirus A] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Influenzavirus B] explode all trees
#12	#9 or #10 or #11
#13	MeSH descriptor: [Vaccines] this term only
#14	MeSH descriptor: [Immunization] this term only
#15	MeSH descriptor: [Vaccination] explode all trees
#16	#13 or #14 or #15
#17	#12 and #16
#18	#6 or #7 or #8 or #17
#19	#5 and #18

2. Πίνακας Χαρακτηριστικών Συμπεριλαμβανομένων Μελετών

Author	Country or Region	Number of patients	Type of Study	Sample Description	Outcomes
Ajani 2005	USA	31044	Cohort from survey data	CVD patients aged 18+	-
Baxter 2010 ¹¹ Fireman 2009 ¹²	USA	All members of KPNC	Retrospective, population based	Patients aged 50+	Vaccination effect on hospitalisations for pneumonia and influenza
Bhatt 2018 ³¹	USA	136924	Cohort	HF patients	All-cause mortality
Blaya-Novakova 2016 ¹³ / Prado-Galbarro 2019 ¹⁴	Spain	3229	cohort	HF patients	All-cause mortality, HF hospitalization
Chan- Carusone 2007 ²¹	Canada	353	Nested cohort study from RCT	Patients with LRI and pneumonia from nursing home	Hospitalization, mortality
Chang 2012 ²²	Taiwan	46421	Retrospective cohort study	Patients aged 75+	All-cause mortality, hospitalization
Christenson 2008 ²³	Sweden (Uppsala)	41059	Prospective cohort	Patients aged 65+	Hospitalization for cardiac failure
de Diego 2009 ²⁴	Spain	1340	Prospective cohort	CHD patients aged 65+	All-cause mortality
Gotsman 2020 ¹⁰	Israel	6435	Cohort	Persons vaccinated were older with more comorbidities	All-cause mortality
Kalyagin 2012 ³²	Russia	80	Observational	CHF with background of RHD (aged 32-64)	Mortality
Kaya 2016a ¹⁵ , b ¹⁶ , c ¹⁷	Turkey	656	Prospective Cohort	HF patients	CVD mortality, HF hospitalization
Kopel 2014 ³³	Israel	1964	Prospective population based cohort	acute HF patients	All-cause mortality
Liu 2012 ²⁵	Taiwan	5048	Retrospective cohort	Patients with IHD, ischemic heart failure and coronary artery disease	All-cause mortality, CVD hospitalization
Loeb 2019 ²⁰	10 countries (Asia, Middle East and Africa)	5000	Ongoing randomized control trial	HF patients aged 18+ from countries where influenza vaccination is not common	Composite of CVD mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke and hospitalization for HF
Modin 2019 ³⁴	Denmark	134048	Cohort	18+ patients with HF	All-cause mortality, CVD mortality
Mohseni 2017 ³⁵	UK	59202	Self-controlled case series	Chronic HF patients	Cardiovascular, respiratory and all-causes related hospitalization
Nichol 1998 ²⁶	USA	147551	Observational Cohort study	Heart or lung disease patients	CHF hospitalization, all-cause mortality
Seo 2013 ²⁷	Korea	1112	Case control retrospective cohort	Patients aged 65+ with pneumonia, bronchitis, bronchiolitis, asthma, COPD, IHD and CHF	All-cause hospitalization, hospitalization due to new onset or exacerbation of CHF
Seo 2014 ²⁸	Korea	1656	Retrospective case-control Case control retrospective cohort	Patients aged 65+ hospitalized due to acute exacerbation of asthma, COPD, IHD and congestive HF	Hospitalization by age

Author	Country or Region	Number of patients	Type of Study	Sample Description	Outcomes
Singh 2015⁹	Canada	229	Exploratory retrospective study	Patients with ICD	Increase or reduction of ICD therapies
Vamos 2016¹⁹, Vamos 2014¹⁸	UK	124503	Retrospective cohort study	Type 2 diabetes patients	CVD, HF hospitalization
Vardeny 2016³⁶	Netherlands, UK, Belgium, Asia, N. America	8399	Randomized trial	HF patients	All-cause mortality, composite (CVD death or HF hospitalization)
Wu 2014³⁷	USA	107045	Retrospective study	HF patients	All-cause mortality
Wu 2019²⁹	Taiwan	4350	Retrospective cohort	Elderly (65+), patients with acute MI	All-cause mortality, acute MI or CVD mortality, HF hospitalization

- CCPD= Chronic Cardiopulmonary disease
- CVD = Cardiovascular Disease
- LRD= Low Respiratory Infection
- CHD= Chronic Heart Disease
- HF= Heart Failure
- IHD= Ischaemic Heart Disease
- RHD= Rheumatic Heart Disease

3. Πίνακας Ελέγχου Συμπεριλαμβανομένων Μελετών

Study	StudyDesign			Outcomes							Analysis					
	Study type	Sample size	Number of HF patients	1 year all-cause mortality	Seasonal all-cause mortality	1 year CV mortality	Seasonal CV mortality	1 year hospitalization	Seasonal hospitalization	1 yr composite outcome	HR	CI	P-Value	Person years	Contributing in MA	Missing data
Ajani 2004 ³⁰	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Baxter 2010 ¹¹ , Fireman 2009 ¹²	✓	?	?	✗	✗	✗	✗	?	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓
Bhatt 2018 ³¹	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
Blaya-Novakova 2016 ¹³ Prado- Galbarro ²⁷	✓	✓	✓	?	✓	✗	✗	?	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
Gotsman 2020 ¹⁰	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
Kalyagin 2012 ³²	✓	✓	?	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✓
Kaya 2016a ¹⁵ ,b ¹⁷ , c ¹⁶	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Kopel 2014 ³³	✓	✓	✓	✓	?	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
Modin 2019 ³⁴	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
Mohseni 2017 ³⁵	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	?	?	?	✗	✓	✗	✗	✗	?
Singh 2015 ⁹	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	?
Vardeny 2016 ³⁶	✓	✓	✓	✓	✗	?	✗	?	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗
Wu 2014 ³⁷	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗

4. Πίνακας Ελέγχου Μελετών «Υπό Αξιολόγηση»

Study	StudyDesign			Outcomes							Analysis					
	Study type	Sample size	Number of HF patients	1 year all-cause mortality	Seasonal all-cause mortality	1 year CV mortality	Seasonal CV mortality	1 year hospitalization	Seasonal hospitalization	1 yr composite outcome	HR	CI	P-Value	Person years	Contributing in MA	Missing data
Chan- Carusone 2007 ²¹	✓	✓	?	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	?	✓
Chang 2012 ²²	✓	✓	?	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗	?	✓
Christenson 2008 ²³	✓	✓	?	✗	✗	✗	✗	?	?	✗	✗	✗	✓	✗	?	✓
de Diego 2009 ²⁴	✓	✓	?	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	?	✓
Liu 2012 ²⁵	✓	✓	?	?	?	?	?	?	?	✗	✓	✓	✓	✗	?	✓
Nichol 1998 ²⁶	✓	✓	?	?	?	?	?	?	?	✗	✗	✗	✗	✗	?	✓
Seo 2013 ²⁷	✓	✓	?	✗	✗	✗	✗	✓	?	✗	✗	✓	✓	✗	?	✓
Seo 2014 ²⁸	✓	✓	?	✗	✗	✗	✗	✓	?	✗	✗	✓	✓	✗	?	✓
Vamos 2016 ¹⁹ , Vamos 2014 ¹⁸	✓	✓	?	✓	?	?	?	✓	?	✗	✗	✗	✗	✗	?	✓
Wu 2019 ²⁹	✓	✓	?	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	?	✓

5. Πίνακες Εξαχθέντων Δεδομένων

Study	Events_Vac	Total_Vac	Events_NotVac	Total_NotVac	Total_All	Total_Events	RR	LCI	UCI	logRR	SE(logRR)	Adj.HR	LCI	UCI	logHR adj.	SE(log(HR) adj.	Unadj.HR	LCI	UCI	logHR unadj.	SE(logHR) unadj	
Bhatt 2018 ³¹		121317		15607	136924							0.96	0.89	1.03	-0.04	0.03						
Blaya-Novakova 2016 ¹³		1016		2213	3229												0.79	0.67	0.94	-	0.08	
Gotsman 2020 ¹⁰		4440		1995	6435							0.78	0.66	0.92	-0.25	0.08	0.89	0.77	1.02	-	0.07	
Kaya 2016a ¹⁵																						
Kopel 2014 ³³		501		1463	1964							0.81	0.66	0.99	-0.21	0.1						
Modin 2019 ³⁴	41299	78379		55669	134048	41299						0.82	0.81	0.84	-0.2	0.006	1.28	1.26	1.3	0.25	0.006	
Vardeny 2016 ³⁶		1769		6630	8399												0.81	0.71	0.92	-	0.06	
Wu 2014 ³⁷	624	2087	128	429	2516	752	1	0.85	1.18	0.002	0.08											

Πίνακας 7: All-cause mortality

Study	Events_Vac	Total_Vac	Events_NotVac	Total_NotVac	Total_All	Total_Events	RR	LCI	UCI	logRR	SE(logRR)	Adj.HR	LCI	UCI	logHR adj.	SE(log(HR) adj.	Unadj.HR	LCI	UCI	logHR unadj.	SE(logHR) unadj	
Bhatt 2018³¹																						
Blaya-Novakova 2016¹³	23	1016	75	2213	3229	98	0.66	0.42	1	-0.4	0.2											
Gotsman 2020¹⁰																						
Kaya 2016a¹⁵	113	265	358	391	656	471	0.46	0.4	0.53	-0.76	0.07											
Kopel 2014³³																						
Modin 2019³⁴																						
Vardeny 2016³⁶																						
Wu 2014³⁷																						

Πίνακας 8: HF hospitalization

Study	Events_Vac	Total_Vac	Events_NotVac	Total_NotVac	Total_All	Total_Events	RR	LCI	UCI	logRR	SE(logRR)	Adj.HR	LCI	UCI	logHR adj.	SE(log(HR) adj.	Unadj.HR	LCI	UCI	logHR unadj.	SE(logHR) unadj	
Bhatt 2018³¹																						
Blaya-Novakova 2016¹³																						
Gotsman 2020¹⁰																						
Kaya 2016a¹⁵	41	265	72	391	656	113	0.84	0.59	1.19	-0.17	0.17											
Kopel 2014³³																						
Modin 2019³⁴	24340	78379		55669	134048							0.82	0.81	0.84		0.0063						
Vardeny 2016³⁶																						
Wu 2014³⁷																						

Πίνακας 9: CVD mortality

Study	Events_Vac	Total_Vac	Events_NotVac	Total_NotVac	Total_All	Total_Events	RR	LCI	UCI	logRR	SE(logRR)	Adj.HR	LCI	UCI	logHR adj.	SE(log(HR) adj.	Unadj:HR	LCI	UCI	logHR unadj.	SE(logHR) unadj	
Bhatt 2018 ³¹																						
Blaya-Novakova 2016 ¹³																						
Gotsman 2020 ¹⁰																						
Kaya 2016a ¹⁵																						
Kopel 2014 ³³																						
Modin 2019 ³⁴																						
Vardeny 2016 ³⁶	6630	8399															0.91	0.81	1.01	-	0.05	0.09
Wu 2014 ³⁷																						

Πίνακας 10: Composite

6. Εργαλείο Εκτίμησης Μεροληψίας ROBINS-I (The Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions)

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Version 19 September 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants

Experimental

intervention

Comparator

Outcomes

List the confounding domains relevant to all or most studies

--

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)

Participants	
Experimental intervention	
Comparator	

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment to* intervention
- to assess the effect of *starting and adhering to* intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

--

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

--

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

“Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental

			variable (or these variables)?	intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		Y / PY / <u>PN / N</u>
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If <u>N/PN</u>, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.		NA / Y / PY / PN / N / NI
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If <u>N/PN</u>, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
1.5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI

Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
1.8. If <u>Y/PY</u> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If <u>N/PN</u> to 2.1: go to 2.4		<u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. If <u>Y/PY</u> to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3 If <u>Y/PY</u> to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		<u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY</u> to 2.2 and 2.3, or <u>N/PN</u> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
--	---

Bias in classification of interventions

3.1 Were intervention groups clearly defined?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions

If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2	
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6	
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes
--

6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / /Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

7. Λίστα Ελέγχου PRISMA



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	0
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	3
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	13
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	14
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	14,15
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	14
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	15
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	16
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	15
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	17

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	17
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	18
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	19
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	23
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	24
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	24
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	24
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	24
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	27
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	28
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	28
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	NA

