



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ
ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

«ΤΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΗΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑΚΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ: ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ»

«MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE PREVENTIVE TREATMENT
OF EPISODIC MIGRAINE: A META-ANALYSIS»

Όνομα φοιτητή:

Ριζωνάκη Κωνσταντίνα

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Δαρδιώτης Ευθύμιος

Στεφανίδης Ιωάννης

Δοξάνη Χρυσούλα

Λάρισα, 2022

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. Περίληψη	1
B. Εισαγωγή	3
B.1 Βιβλιογραφικά δεδομένα	3
B.1.1 Ορισμός	3
B.1.2 Διάγνωση	4
B.1.3 Θεραπεία	4
B.2 Στόχοι	5
Γ. Μέθοδοι	6
Γ.1 Κριτήρια εισόδου	6
Γ.2 Κριτήρια αποκλεισμού	6
Γ.3 Αναζήτηση βιβλιογραφίας	7
Γ.4 Συλλογή δεδομένων	7
Γ.5 Στατιστική ανάλυση	7
Δ. Αποτελέσματα	8
Δ.1 Αποτελέσματα αναζήτησης	8
Δ.2 Χαρακτηριστικά μελετών	9
Δ.3 Ετερογένεια μελετών	11
Δ.4 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης	11
Δ.4.1 Μέτρα έκβασης	11
Δ.4.2 Μέτρο ασφάλειας	15
Δ.5 Σφάλμα δημοσίευσης	18
E. Συζήτηση	19
Στ. Συμπέρασμα	21
Z. Αναφορές	22

A. Περίληψη

Εισαγωγή: Η εισαγωγή των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του CGRP (calcitonin gene related peptide) στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας αποτέλεσε σπουδαίο επίτευγμα. Τα αντισώματα έχουν επιδείξει καλό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ωστόσο δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες μεταξύ τους.

Στόχοι: Σκοπός αυτής της μετα-ανάλυσης ήταν να παρουσιάσει μια συγκεντρωτική εικόνα της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην προφυλακτική αγωγή της επεισοδιακής ημικρανίας.

Μέθοδοι: Στις βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane, αναζητήθηκαν τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Ως μέτρα έκβασης επιλέχθηκαν η μείωση στον αριθμό των ημερών ημικρανίας ανά μήνα και το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον 50% μείωση των ημερών ημικρανίας έπειτα από 12 εβδομάδες θεραπείας (RR50). Ως μέτρο ασφάλειας επιλέχθηκε το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Αποτελέσματα: Από τις 1737 μελέτες που προέκυψαν απ' την αναζήτηση, επιλέχθηκαν 58 ως υποψήφιες και συμπεριλήφθηκαν 10. Η στατιστική ανάλυση κατέδειξε ότι όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα επέφεραν μεγαλύτερη μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ενώ είχαν και στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο RR50. Δεν υπήρχε διαφορά ως προς την ασφάλεια.

Συμπέρασμα: Οι νέες στοχευμένες θεραπείες κατά της επεισοδιακής ημικρανίας φαίνεται να εμφανίζουν καλό προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ώστε να γίνουν άμεσες συγκρίσεις μεταξύ τους αλλά και για να μελετηθεί η δράση τους ανάλογα με τον τύπο ημικρανίας, το φύλο και την ηλικία.

Λέξεις-κλειδιά: μονοκλωνικά αντισώματα, επεισοδιακή ημικρανία, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, μετα-ανάλυση

Abstract

Introduction: The monoclonal antibodies against CGRP (calcitonin gene related peptide) have been a revolution in the preventive treatment of migraine. They have shown promising results in terms of efficacy and safety, in randomized controlled trials, yet there are no head-to-head studies for comparisons between them.

Objective: The aim of this meta-analysis was to present a synopsis of the existing data concerning the efficacy and safety of monoclonal antibodies in the preventive treatment of episodic migraine.

Methods: Using the databases PubMed and Cochrane, a search was conducted for randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. The efficacy measures chosen for the analysis were the reduction in monthly migraine days and the 50% response rate after 12 weeks of treatment (RR50). The safety measure chosen was the number of patients who presented at least one treatment emergent adverse event.

Results: The search yielded 1737 results. From the 58 studies considered eligible, there were finally 10 included. The statistical analysis showed that all monoclonal antibodies resulted in greater reduction of monthly migraine days comparing to placebo and had better RR50. These results were statistically significant. There was no difference concerning the safety

Conclusion: The new drug class in the prevention of episodic migraine seems to have a rather favorable profile in terms of efficacy and safety, yet further research is required in order to obtain data from direct comparisons between the antibodies and study the treatment effect in different migraine types, sexes and ages.

Keywords: calcitonin-gene related monoclonal antibodies, episodic migraine, efficacy, safety, meta-analysis

B. Εισαγωγή

B.1 Βιβλιογραφικά δεδομένα

B.1.1 Ορισμός

Η ημικρανία αποτελεί μια πολύ κοινή μορφή πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας με επιπολασμό που κυμαίνεται στο 10-15% του γενικού πληθυσμού. [1] Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια κεφαλαλγίας η οποία είναι συνήθως ετερόπλευρη και έχει σφυγμώδη χαρακτήρα. Συνοδεύεται από ναυτία και/ή φωτοφοβία και ηχοφοβία ενώ επιδεινώνεται με τη φυσική δραστηριότητα. Πρόκειται για μια πάθηση με σοβαρό αντίκτυπο σε προσωπικό και κοινωνικό επίπεδο. [2] Σύμφωνα με τη μελέτη Global Burden of Disease 2015, αποτελεί την τρίτη σημαντικότερη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών. [3]

Μια ημικρανική κρίση μπορεί να αποτελείται από τα εξής στάδια: πρόδρομη φάση, αύρα, φάση της κεφαλαλγίας και μετακριτική φάση:

Τα πρόδρομα συμπτώματα (στο βαθμό που υπάρχουν ή γίνονται αντιληπτά) εμφανίζονται ώρες ή και μέρες πριν την κεφαλαλγία. Μπορεί να περιλαμβάνουν διαταραχές της συμπεριφοράς και του συναισθήματος, κόπωση, έντονο χασμουρητό, συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και διαταραχές της όρεξης και υποδηλώνουν συμμετοχή του υποθαλάμου.

Η αύρα, εάν υπάρχει, περιλαμβάνει παροδικά εστιακά νευρολογικά συμπτώματα συνήθως από τον οπτικό φλοιό (σπινθηροβόλο σκότωμα, φωταψίες με ποικίλα σχήματα) και οφείλεται στο μηχανισμό της μετακινούμενης φλοιώδους καταστολής. Σπανιότερα οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν διαταραχές της αισθητικότητας, οσφρητικές και γευστικές ψευδαισθήσεις, αφασικές διαταραχές ή ημιπάρεση. Με βάση την ύπαρξη ή μη αύρας η ημικρανία διακρίνεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: την ημικρανία με αύρα και την ημικρανία χωρίς αύρα.

Η φάση της κεφαλαλγίας συνοδεύεται από υπερευαισθησία σε αισθητικά ερεθίσματα και συγκεκριμένα στο φως, τον ήχο και τις κινήσεις της κεφαλής.

Η μετακριτική φάση έπεται της κεφαλαλγίας και χαρακτηρίζεται από μείωση της ικανότητας συγκέντρωσης, εξάντληση και αλλαγές του συναισθήματος και της συμπεριφοράς (συνήθως ευερεθιστότητα). [2]

B.1.2 Διάγνωση

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση των Κεφαλαλγιών ICHD3 [4] η διάγνωση της ημικρανίας τίθεται όταν πληρούνται τα παρακάτω κριτήρια:

A) τουλάχιστον πέντε επεισόδια που να πληρούν τα κριτήρια B έως Δ

B) κεφαλαλγία που διαρκεί 4 έως 72 ώρες

Γ) είναι παρόντα τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τέσσερα χαρακτηριστικά

1. ετερόπλευρη εντόπιση
2. σφυγμώδης χαρακτήρας
3. μέτρια ή σοβαρή ένταση άλγους
4. επιδείνωση με τη φυσική δραστηριότητα

Δ) κατά τη διάρκεια της κεφαλαλγίας τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα

1. ναυτία και/ ή έμετος
2. φωτοφοβία και φωνοφοβία

E) δεν ταιριάζει καλύτερα κάποια εναλλακτική διάγνωση.

Με βάση τον αριθμό των ημερών ημικρανίας ανά μήνα, η ημικρανία διακρίνεται σε επεισοδιακή και χρόνια. Όταν οι ημέρες ημικρανίας δεν ξεπερνούν τις 14 το μήνα τότε η ημικρανία χαρακτηρίζεται ως επεισοδιακή σε αντίθεση με τη χρόνια όπου οι ημέρες ξεπερνούν τις 15 το μήνα για τουλάχιστον 3 συνεχόμενους μήνες. [5]

B.1.3 Θεραπεία

Όσον αφορά στη θεραπεία της ημικρανίας, αυτή διακρίνεται σε συμπτωματική, με σκοπό την αντιμετώπιση των κρίσεων στην οξεία φάση (περιλαμβάνει τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τις τριπτάνες) και σε προφυλακτική, η οποία αποσκοπεί στη μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της σοβαρότητας των κρίσεων. Μια προφυλακτική αγωγή θεωρείται επιτυχημένη όταν μειώνει τη συχνότητα των κρίσεων τουλάχιστον κατά 50% μέσα σε διάστημα 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. [6]

Τα κριτήρια για την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας περιλαμβάνουν συχνά επεισόδια ημικρανίας που δυσχεραίνουν την καθημερινότητα του ασθενούς είτε πιο αραιά επεισόδια τα οποία όμως επιφέρουν έντονη αναπηρία κατά τη διάρκειά τους παρά τη συμπτωματική αγωγή. Άλλο κριτήριο μπορεί να αποτελέσει η αποτυχία ή αντένδειξη των φαρμάκων που λαμβάνονται ως συμπτωματική θεραπεία, η κατάχρησή τους, ειδικές καταστάσεις όπως η ημιπληγική ημικρανία, η αυξανόμενης συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία ή τέλος και η επιθυμία του ασθενούς. [2]

Η επιλογή του είδους της αγωγής που θα λάβει ο εκάστοτε ασθενής πρέπει να γίνεται με βάση την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όπως προκύπτει από τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες, με βάση το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, συνυπάρχουσες συννοσηρότητες και την προτίμηση του ασθενούς. [6]

Οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως προφυλακτική αγωγή για την επεισοδιακή ημικρανία είναι οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές, τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιεπιληπτικά, οι αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. [7]

Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη συσκευή Cefaly που αποτελεί έναν εξωτερικό νευροδιεγέρτη του τριδύμου και τη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS). [6]

Ωστόσο, το γεγονός ότι οι έως τώρα διαθέσιμες θεραπείες δεν είναι ειδικές για την ημικρανία και συχνά δε γίνονται καλά ανεκτές λόγω του προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών τους, οδήγησε στην αναζήτηση νέων φαρμάκων. Οι εξελίξεις στον τομέα της θεραπείας της ημικρανίας περιλαμβάνουν τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του πεπτιδίου CGRP (calcitonin gene-related peptide) ή του υποδοχέα του, τα οποία εγκρίθηκαν για την προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας το 2018. Πρόκειται για στοχευμένη θεραπεία, σε αντίθεση με τις έως τώρα διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, καθώς το πεπτίδιο αυτό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του πόνου της ημικρανίας. [8]

B.2 Στόχοι

Σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των νεότερων θεραπειών κατά της επεισοδιακής ημικρανίας όπως καταδεικνύονται μέσα από τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες και η παρουσίαση μιας συγκεντρωτικής εικόνας μέσω έμμεσης σύγκρισης αυτών.

Γ. Μέθοδοι

Η διενέργεια της παρούσας μετα-ανάλυσης έγινε με βάση τις συστάσεις του πρωτοκόλλου PRISMA 2020, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. [9]

Γ.1 Κριτήρια εισόδου

Για την επιλογή των υποψήφιων μελετών έπρεπε να τηρούνται οι εξής προϋποθέσεις: να είναι τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες, παράλληλου σχεδιασμού, στην αγγλική γλώσσα, δημοσιευμένες από το 2001 έως το 2020, που να εκτιμούν την αποτελεσματικότητα των προληπτικών θεραπειών για την επεισοδιακή ημικρανία. Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις που επιλέχθηκαν ήταν τα μονοκλωνικά αντισώματα (eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab, erenumab). Συμπεριλήφθηκαν όλα τα διαθέσιμα δοσολογικά σχήματα ανεξάρτητα από την επίσημα εγκεκριμένη δοσολογία για την εκάστοτε θεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης έπρεπε να λαμβάνει εικονικό φάρμακο (placebo). Ως μέτρο έκβασης επιλέχθηκε η μείωση στον αριθμό των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (monthly migraine days-MMDS) και το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων (50% response rate – RR50) δηλαδή το ποσοστό των ασθενών που στο τέλος της διάρκειας της μελέτης παρουσίασαν τουλάχιστον 50% μείωση των ημερών ημικρανίας καθώς είναι από τα μεγέθη που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πρακτική για την αξιολόγηση των προφυλακτικών θεραπειών. Αναζητήθηκαν επίσης και άλλα μέτρα έκβασης πιθανώς κοινά μεταξύ των μελετών ώστε να μπορούν να μετα-αναλυθούν. Αυτά αφορούσαν τη μηνιαία κατανάλωση αντι-ημικρανικών φαρμάκων οξείας φάσης (monthly acute migraine-specific medication consumption), την ένταση και διάρκεια των κεφαλαλγιών καθώς και μέτρα ποιότητας ζωής (quality of life measures). Ως μέτρο ασφάλειας επιλέχθηκε το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανεπιθύμητη ενέργεια (Treatment Emergent Adverse Events – TEAEs). Επιλέχθηκαν μελέτες με διάρκεια 12 εβδομάδων ή και με μεγαλύτερη διάρκεια αρκεί να ανέφεραν στα αποτελέσματά τους τις τιμές των παραπάνω μεγεθών στις 12 εβδομάδες.

Γ.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείστηκαν οι μελέτες που αφορούσαν άλλο τύπο κεφαλαλγίας ή δεν ανέφεραν αναλυτικά την αριθμητική κατανομή των ασθενών στις ομάδες θεραπείας ή δεν ανέφεραν τις τιμές των MMDs και RR50 στα αποτελέσματα ή είχαν διάρκεια μικρότερη ή μεγαλύτερη από 12 εβδομάδες χωρίς να αναφέρουν τις τιμές των MMDs και RR50 στις 12 εβδομάδες. Επίσης

αποκλείστηκαν μελέτες στις οποίες η ομάδα ελέγχου λάμβανε κάποια διαφορετικού είδους φαρμακευτική αγωγή αντί για εικονικό φάρμακο (placebo).

Γ.3 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Για την αναζήτηση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) της Cochrane Library καθώς και MEDLINE με τη χρήση της μηχανής αναζήτησης PubMed. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις-κλειδιά: ((migraine) OR (episodic migraine)) AND ((eptinezumab) OR (ALD403)), ((migraine) OR (episodic migraine)) AND ((galcanezumab) OR (LY2951742)), ((migraine) OR (episodic migraine)) AND ((fremanezumab) OR (TEV-48125)), ((migraine) OR (episodic migraine)) AND ((erenumab) OR (AMG334)). Στην αναζήτηση έγινε χρήση φίλτρων για τη γλώσσα (αγγλική) και τη χρονολογία δημοσίευσης που επιλέχθηκε να περιλαμβάνεται στο διάστημα 2001 έως 2020.

Γ.4 Συλλογή δεδομένων

Μετά την τελική επιλογή των μελετών, έγινε εξαγωγή και καταγραφή των δεδομένων με τη βοήθεια του λογισμικού Excel. Για κάθε μελέτη καταχωρήθηκε ο τίτλος, οι συγγραφείς, η ημερομηνία δημοσίευσης, ο πληθυσμός της μελέτης και ορισμένα από τα αποτελέσματα.

Γ.5 Στατιστική ανάλυση

Για τη διενέργεια της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό RevMan 5.4.1 της Cochrane. Για τους στατιστικούς υπολογισμούς και τη διενέργεια του διαγράμματος «δάσους» (forest plot), αξιοποιήθηκε για το μεν μέγεθος MMDs η διαφορά των μέσων τιμών μεταξύ της ομάδας του φαρμάκου και της ομάδας ελέγχου, για τα δε μεγέθη RR50 και TEAEs υπολογίστηκε ο λόγος πιθανοτήτων της ομάδας του φαρμάκου προς την ομάδα ελέγχου (odds ratio). Συμπεριλήφθηκαν όλες οι διαθέσιμες δοσολογίες των φαρμάκων στη μετα-ανάλυση ενώ έγινε επιμέρους μετα-ανάλυση των δόσεων που ήταν κοινές μεταξύ των μελετών.

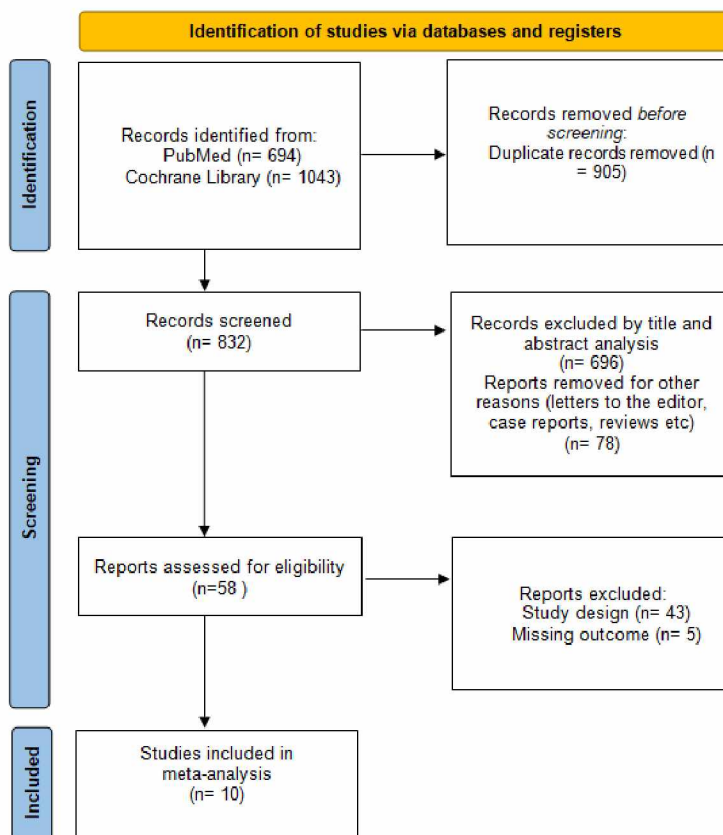
Για την εκτίμηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών χρησιμοποιήθηκε το I^2 statistics, [11] προκειμένου να αποφασιστεί αν θα γίνει εφαρμογή του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effects) ή του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effects).

Η ποιότητα του μεθοδολογικού σχεδιασμού των μελετών αξιολογήθηκε με τη χρήση του εργαλείου Cochrane Risk of Bias Tool για την εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας (risk of bias). [10]

Δ. Αποτελέσματα

Δ.1 Αποτελέσματα αναζήτησης

Από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων προέκυψαν συνολικά 1737 αποτελέσματα. Στην **Εικόνα 1** παρουσιάζεται αναλυτικά η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την τελική επιλογή των μελετών με το διάγραμμα ροής PRISMA 2020. Αφού αφαιρέθηκαν τα όμοια αποτελέσματα, τα γράμματα στον εκδότη, οι αναφορές περιπτώσεων, οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις καθώς και τα άρθρα που δε θεωρήθηκαν σχετικά με το θέμα μετά την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης, προέκυψαν 58 μελέτες υποψήφιες για λεπτομερή επισκόπηση. Από αυτές οι 43 απορρίφθηκαν λόγω του σχεδιασμού τους (είτε γιατί δεν ήταν τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες, είτε γιατί η ομάδα ελέγχου δε λάμβανε placebo ή δεν ανέφεραν αναλυτικά την αριθμητική κατανομή των ασθενών στις ομάδες θεραπείας ή είχαν διάρκεια μεγαλύτερη ή μικρότερη από 12 εβδομάδες). Απορρίφθηκαν ακόμη 5 μελέτες επειδή δεν περιλάμβαναν στα αποτελέσματα το RR50 και έτσι ο τελικός αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση ήταν 10 μελέτες μονοκλωνικών αντισωμάτων.



Εικόνα 1 Διάγραμμα ροής PRISMA 2020

Δ.2 Χαρακτηριστικά μελετών

Ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ήταν 4678. Η ημερομηνία δημοσίευσης κυμαινόταν από το 2014 έως το 2020. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 38.6 έως 46.3. Σε όλες τις μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία η διάγνωση της οποίας βασίστηκε στα κριτήρια της Διεθνούς Ταξινόμησης κεφαλαλγικών διαταραχών (International Classification of Headache Disorders).

Πίνακας 1 Χαρακτηριστικά των μελετών

Author, Year	Study design	Duration	Sample size	Drug (mg)	Sex (male /female)	Mean Age (SD)
Ashina et al. 2020 [12]	RCT phase 3	12 weeks	888	Eptinezumab (30)	34/ 185	39.1 (11.54)
				Eptinezumab (100)	44/ 179	40 (10.66)
				Eptinezumab (300)	25/ 199	40.2 (11.72)
				Placebo	36/ 186	39.9 (11.67)
Dodick et al. 2014 [13]	RCT phase 2	12 weeks	163	Eptinezumab (1000)	14/ 67	38.6 (10.8)
				Placebo	16/ 66	39 (9.6)
Skljarevski et al. 2017 [14]	RCT phase 2b	12 weeks	410	Galcanezumab (5, 50, 120, 300)	42/ 231	40.6 (11.9)
				Placebo	28/ 109	39.5 (12.1)
Mulleners et al. 2020 [15]	RCT phase 3b	12 weeks	269	Galcanezumab (120)	25/ 112	45.9 (11.2)
				Placebo	15/ 117	46.3 (11.8)
Dodick et al. 2018 [16]	RCT phase 3	12 weeks	875	Fremanezumab (225)	46/ 244	42.9 (12.7)
				Fremanezumab (675)	40/ 251	41.1 (11.4)
				Placebo	47/ 247	41.3 (12)
Bigal 2015 et al. [17]	RCT phase 2b	12 weeks	295	Fremanezumab (225)	9/ 87	40.8 (12.4)
				Fremanezumab (675)	15/ 82	40.7 (12.6)
				Placebo	12/ 92	42 (11.6)
Dodick et al. 2018 [18]	RCT phase 3	12 weeks	577	Erenumab (70)	41/ 245	42 (11)
				Placebo	44/ 247	42 (12)
Reuter et al. 2018 [19]	RCT phase 3b	12 weeks	243	Erenumab (140)	24/ 97	44.6 (10.5)
				Placebo	22/ 103	44.2 (10.6)
Sun et al. 2016 [20]	RCT phase 2	12 weeks	483	Erenumab (7)	20/ 88	40.3 (10.9)
				Erenumab (21)	21/ 87	39.9 (12.3)
				Erenumab (70)	25/ 82	42.6 (9.9)
				Placebo	28/ 132	41.4 (10)
Sakai et al. 2019 [21]	RCT phase 2	12 weeks	475	Erenumab (28)	12 /55	43
				Erenumab (70)	20/ 115	44
				Erenumab (140)	25/ 112	45
				Placebo	18/118	45

Οι Ashina et al 2020 [12], Dodick et al. 2014 [13] και Sun et al 2016 [20] βασίστηκαν στην έκδοση II των διαγνωστικών κριτηρίων ενώ οι Skljarevski et al 2017 [14], Bigal et al 2015 [17], Dodick et al 2018 [16], Dodick et al 2018 [18], Sakai et al 2019 [21] βασίστηκαν στην έκδοση III beta και τέλος οι Mulleners et al 2020 [15] και Reuter et al 2018 [19] στην έκδοση III. Επιλέχθηκαν ασθενείς με έναρξη της νόσου πριν την ηλικία των 50 και παρουσία των συμπτωμάτων για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την έναρξη της μελέτης. Η κατανομή των δύο φύλων ήταν παρόμοια στους επιμέρους πληθυσμούς με το γυναικείο φύλο να υπερτερεί. Όλες οι μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες φάσης 2 έως 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, με διάρκεια 12 εβδομάδων (**Πίνακας 1**). Τα μέτρα έκβασης υπολογίστηκαν σε όλες τις μελέτες λαμβάνοντας υπόψη τις εβδομάδες 9-12.

Η εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας (risk of bias) έγινε με τη χρήση του εργαλείου Cochrane Risk of Bias Tool μέσω του λογισμικού RevMan 5.4.1. Η πλειοψηφία των μελετών θεωρήθηκαν αξιόπιστες και ποιοτικές μεθοδολογικά. Η αξιολόγηση απεικονίζεται αναλυτικά στην **Εικόνα 2**.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ashina et al. 2020 [12]	+	+	+	+	+	+	?
Bigal et al. 2015 [17]	+	+	+	+	+	+	?
Dodick et al. 2014 [13]	+	+	?	+	+	+	?
Dodick et al. 2018 [16]	+	+	+	+	+	+	?
Dodick et al. 2018 [18]	+	+	+	+	+	+	?
Mulleners et al. 2020 [15]	+	+	+	+	+	+	?
Reuter et al. 2018 [19]	+	+	+	+	+	+	?
Sakai et al. 2019 [21]	+	+	+	+	+	?	?
Skljarevski et al. 2017 [14]	+	+	+	+	+	+	?
Sun et al. 2016 [20]	+	+	+	?	+	+	?

Εικόνα 2 Κίνδυνος μεροληψίας

Συγκεκριμένα, αξιολογήθηκε αν διενεργήθηκαν σωστά η δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας, η απόκρυψη της κατανομής, η τυφλοποίηση συμμετεχόντων και προσωπικού και η τυφλοποίηση αξιολόγησης της έκβασης, αν ήταν ολοκληρωμένα τα δεδομένα έκβασης και αν έγινε επιλεκτική αναφορά εκβάσεων.

Δ.3 Ετερογένεια μελετών

Για την εκτίμηση της ετερογένειας των μελετών χρησιμοποιήθηκε το I^2 statistics. Στις περιπτώσεις όπου η τιμή του υπερέβαινε το 50% εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects) ενώ σε εκείνες όπου η τιμή ήταν μικρότερη από 50% εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effect).

Δ.4 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

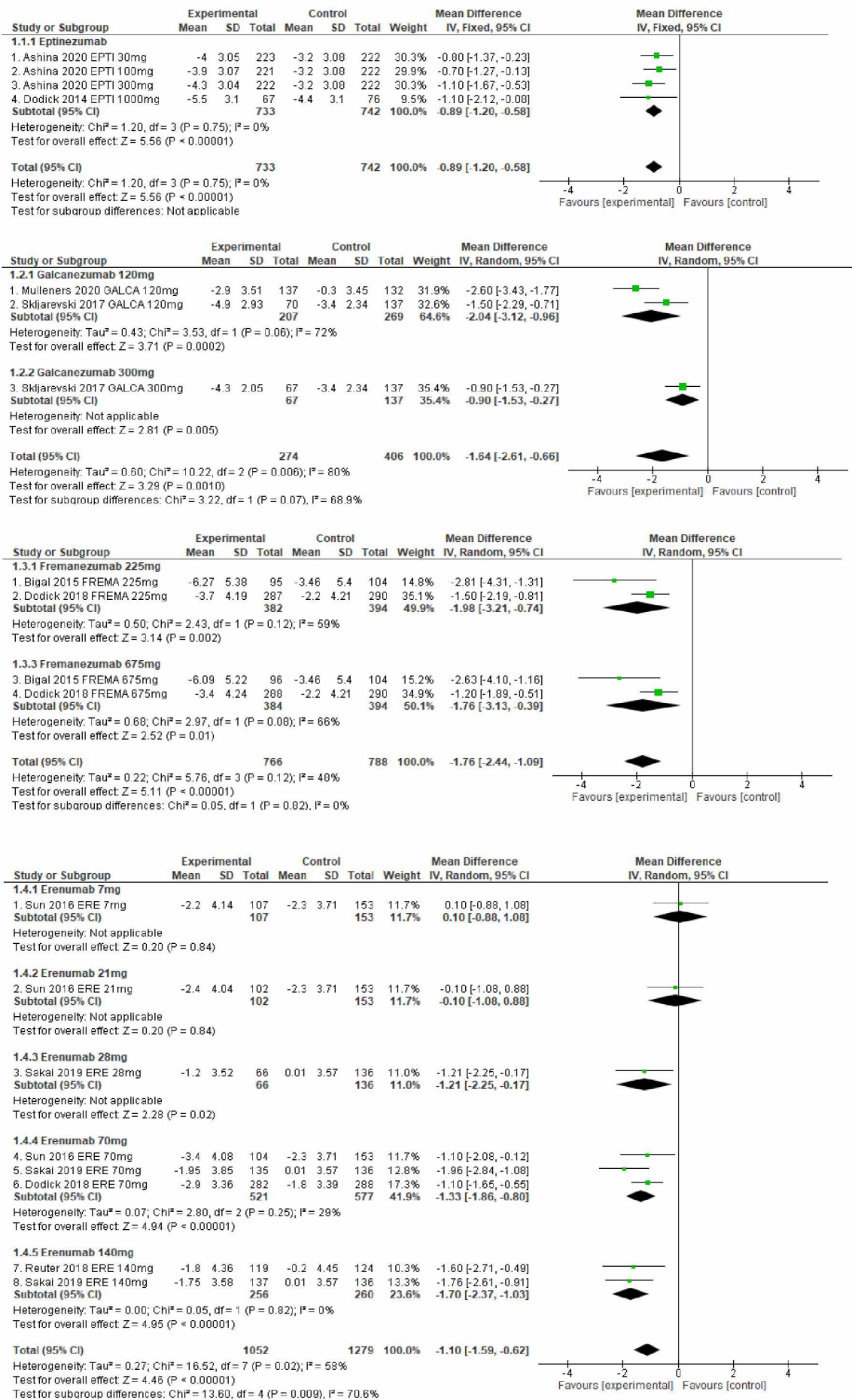
Δ.4.1 Μέτρα έκβασης

Ημέρες ημικρανίας ανά μήνα (MMDs)

Η πλειοψηφία των μελετών ανέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή των φαρμάκων έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά στη μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα. Εξάιρεση αποτέλεσε μία μελέτη του μονοκλωνικού αντισώματος erenumab στην οποία ωστόσο οι δόσεις του φαρμάκου που δεν οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα διέφεραν από τις ενδεδειγμένες για τη θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας (7mg και 21mg erenumab στη μελέτη των Sun et al. [20]). Επίσης, κατά την υπό ομάδες ανάλυση των μελετών ανά φάρμακο, το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα για κάθε φάρμακο, έδειξε σε όλες τις περιπτώσεις υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο χωρίς το 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς στη μείωση των MMDs να περιλαμβάνει το μηδέν. Προέκυψε δηλαδή για όλα τα φάρμακα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Τα αποτελέσματα αυτά απεικονίζονται αναλυτικά στην **Εικόνα 3** όπου φαίνεται και το διάγραμμα «δάσους» (forest plot) που προέκυψε από την ανάλυση.

Αναλυτικά, τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τη διαφορά στη μείωση των MMDs μεταξύ φαρμάκου και εικονικού φαρμάκου ήταν -0.89 (95% CI: -1.20, -0.58) για το μονοκλωνικό αντίσωμα eptinezumab, -1.64 (95% CI: -2.61, -0.66) για το galcanezumab, -1.76 (95% CI: -2.44, -1.09) για το fremanezumab και -1.10 (95% CI: -1.59 - 0.62) για το erenumab. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, το μέγεθος της επίδρασης ήταν μεγαλύτερο για το galcanezumab και το fremanezumab.



Εικόνα 3 Διάγραμμα «δάσους» για τη μείωση των MMDs

Όσον αφορά στις επιμέρους δοσολογίες των φαρμάκων, προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα με βάση το διάγραμμα: Για το eptinezumab φαίνεται ότι οι μεγαλύτερες δόσεις (300mg και 1000mg) συσχετίστηκαν με καλύτερη αποτελεσματικότητα απ' ό,τι οι μικρότερες (30 και 100mg) χωρίς ωστόσο να καταδεικνύεται διαφορά με την αύξηση της δόσης από τα 300 στα 1000mg αν και τα δεδομένα αυτά προέρχονται από διαφορετικές μελέτες. Για το galcanezumab φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική η χαμηλότερη δόση των 120mg σε σχέση με τα 300mg. Για το fremanezumab δε φάνηκε να υπάρχει ιδιαίτερη διαφορά μεταξύ των δύο διαθέσιμων δοσολογιών (225mg και 675mg). Τέλος, για το erenumab από το διάγραμμα φαίνεται να υπάρχει μια τάση βελτίωσης της ανταπόκρισης με την αύξηση της δόσης.

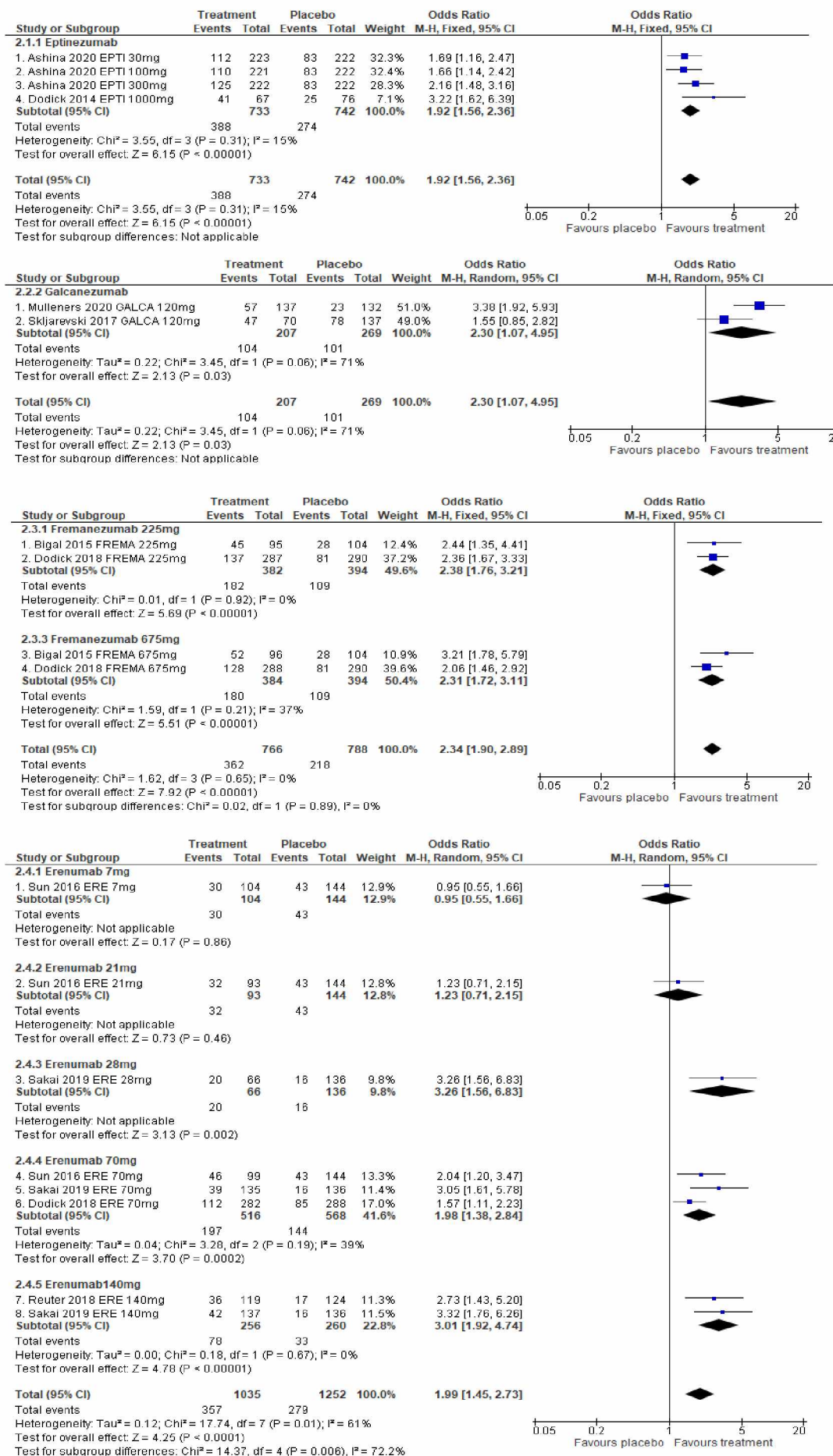
Ποσοστό ανταπόκρισης 50% (RR50)

Η πλειοψηφία των μελετών ανέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή των φαρμάκων έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά στο OR για την επίτευξη μείωσης των ημερών ημικρανίας κατά ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο του 50% (RR50). Εξάιρεση αποτέλεσε όπως και παραπάνω η ίδια μελέτη του μονοκλωνικού αντισώματος erenumab των Sun et al. [20] για τις δόσεις 7mg και 21mg. Άλλη μια μελέτη όπου δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ φαρμάκου και placebo ήταν αυτή των Skljarevski et al. [14] για το αντίσωμα galcanezumab. Παρόλα αυτά, κατά την υπό ομάδες ανάλυση των μελετών ανά φάρμακο, το συγκεντρωτικό odds ratio (pooled OR) για κάθε φάρμακο, έδειξε σε όλες τις περιπτώσεις υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο χωρίς το 95% διάστημα εμπιστοσύνης να περιλαμβάνει τη μονάδα. Προέκυψε δηλαδή για όλα τα φάρμακα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Τα αποτελέσματα αυτά απεικονίζονται αναλυτικά στην **Εικόνα 4** όπου φαίνεται και το διάγραμμα «δάσους» (forest plot) που προέκυψε από την ανάλυση.

Αναλυτικά, το συγκεντρωτικό OR ήταν 1.92 (CI: 1.56 – 2.36) για το μονοκλωνικό αντίσωμα eptinezumab, 2.69 (CI: 1.74 – 4.15) για το galcanezumab, 2.43 (CI: 1.96 – 3.00) για το fremanezumab και 1.87 (CI: 1.55 – 2.26) για το erenumab. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, το μέγεθος της επίδρασης ήταν μεγαλύτερο για το galcanezumab και το fremanezumab.

Όσον αφορά στις επιμέρους δοσολογίες: Για το eptinezumab, το 50% ποσοστό ανταπόκρισης φάνηκε να αυξάνεται με την αύξηση της δόσης. Για το galcanezumab υπήρχαν στοιχεία μόνο για τη δόση των 120mg όσον αφορά στο 50% ποσοστό ανταπόκρισης. Για το fremanezumab, όπως παρατηρήθηκε και παραπάνω ως προς τη μείωση των MMDs, δε φάνηκε να διαφοροποιείται το



Εικόνα 4 Διάγραμμα «δάσους» για το RR50

ποσοστό ανταπόκρισης με την αύξηση της δόσης. Τέλος, Για το erenumab, φάνηκε να υπάρχει και σε αυτή την περίπτωση μια τάση αύξησης της ανταπόκρισης με την αύξηση της δόσης με εξαίρεση τη δόση των 28mg που επέφερε το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης αν και χαμηλή, αποτέλεσμα όμως που πιθανώς προέκυψε λόγω ελλιπών δεδομένων από άλλες μελέτες καθώς είχε συμπεριληφθεί μόνο σε μία μελέτη.

Λοιπά μέτρα έκβασης

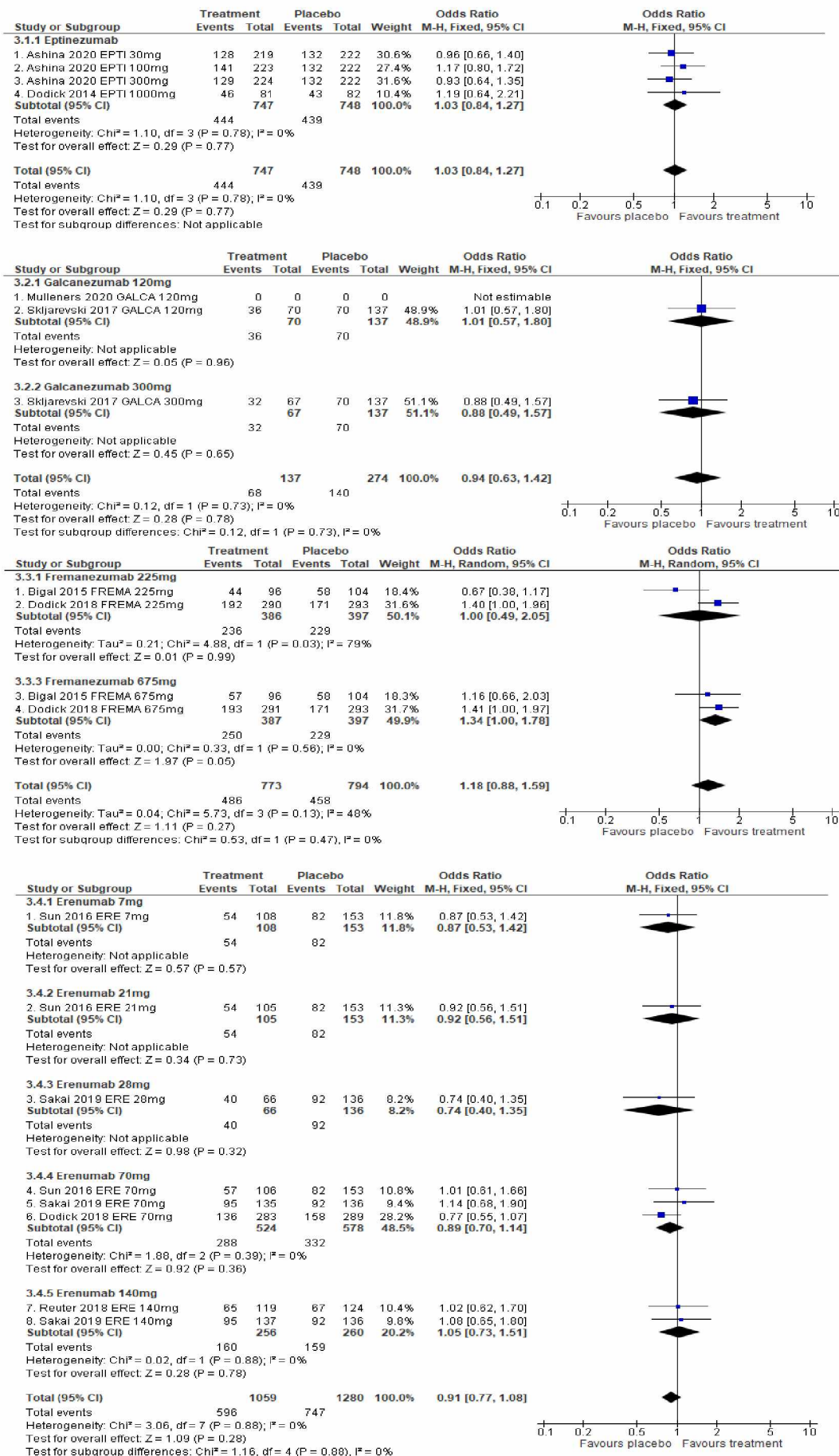
Από τα λοιπά μέτρα έκβασης που αναζητήθηκαν μεταξύ των μελετών και συγκεκριμένα μέτρα που αφορούσαν τη μηνιαία κατανάλωση αντι-ημικρανικών φαρμάκων οξείας φάσης (monthly acute migraine-specific medication consumption), την ένταση και διάρκεια των κεφαλαλγιών καθώς και μέτρα ποιότητας ζωής (quality of life measures), δεν κατέστη δυνατό να μετα-αναλυθεί κάποιο εξ' αυτών είτε διότι δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα από τις μελέτες είτε διότι οι επιμέρους μελέτες διαφοροποιούνταν ως προς το είδος του μέτρου που αξιοποιούσαν (πχ διαφορετικές κλίμακες για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής).

Δ.4.2 Μέτρο ασφάλειας

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία

Ως μέτρο ασφάλειας επιλέχθηκε να καταγραφεί από τις μελέτες ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισε τουλάχιστον μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανεπιθύμητη ενέργεια. Μία μελέτη δε συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση διότι δεν ανέφερε το συγκεκριμένο αριθμό. Συγκεκριμένα, η μελέτη των Mulleners et al. [15] για το αντίσωμα galcanezumab η οποία περιελάμβανε και μια ομάδα ασθενών με χρόνια ημικρανία, δεν ανέφερε ξεχωριστά τον αριθμό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της επεισοδιακής ημικρανίας και στην ομάδα της χρόνιας.

Δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας του φαρμάκου και της ομάδας του placebo για κανένα από τα αντισώματα σε καμία από τις διαθέσιμες δοσολογίες, ούτε στις επιμέρους μελέτες ούτε στις συγκεντρωτικές αναλύσεις. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης φαίνονται αναλυτικά παραπάνω στην **Εικόνα 5**.



Εικόνα 5 Διάγραμμα «δάσους» για τις ανεπιθύμητες ενέργειες

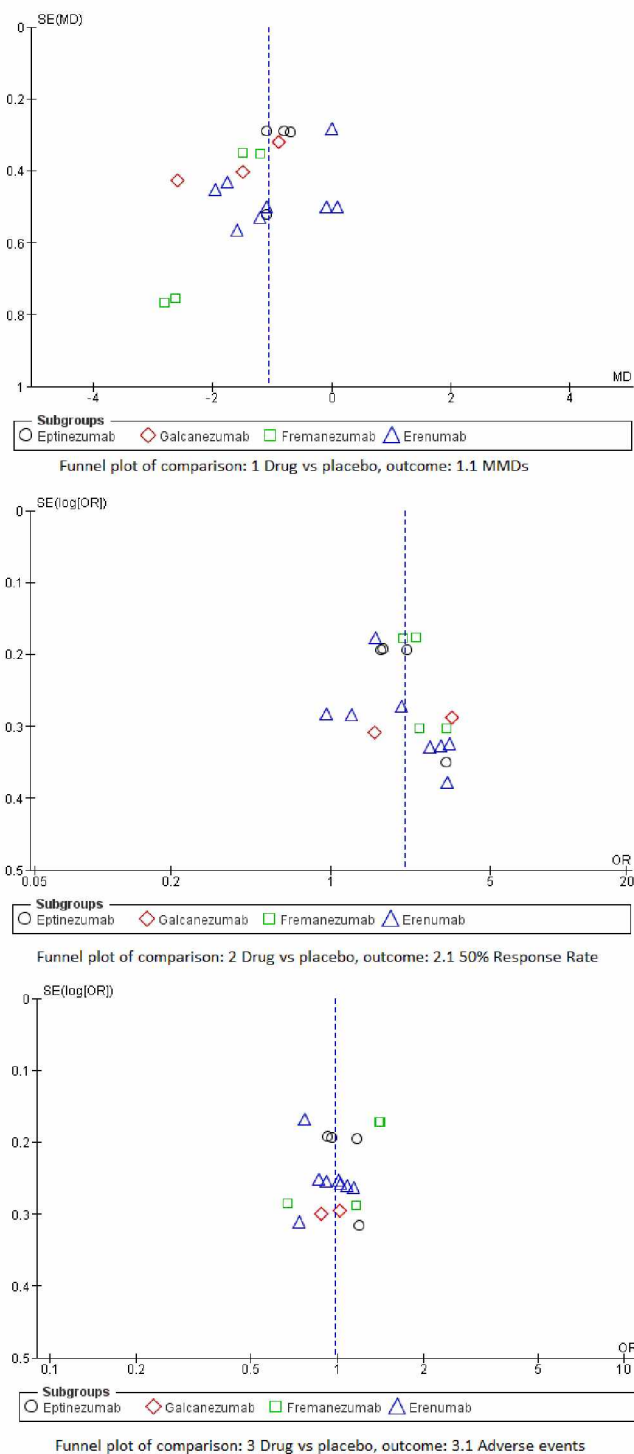
Στον **Πίνακα 2** φαίνονται συγκεντρωτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν από τις επιμέρους μελέτες. Παρατίθενται οι αριθμοί και τα ποσοστά των ατόμων από το σύνολο όσων έλαβαν φάρμακο και από το σύνολο όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο που τις παρουσίασαν. Συμπεριλήφθηκαν όσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονταν σε τουλάχιστον δύο από τις συμπεριληφθείσες μελέτες. Όπως γίνεται φανερό οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν τοπικά φαινόμενα στο σημείο της ένεσης ενώ οι επόμενες πιο συχνές περιελάμβαναν τη ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ζάλη, γριπώδη συνδρομή, κόπωση, δυσκοιλιότητα, οσφυαλγία, ναυτία, γαστρεντερίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, βρογχίτιδα και άλλες λιγότερο συχνές.

Πίνακας 2 Συγκεντρωτικά ποσοστά ανά ανεπιθύμητη ενέργεια

Adverse events	mAb n/N (%)	Placebo n/N (%)
Injection-site induration	128/813 (15,74%)	49/523 (9,37%)
Injection-site pain	246/1680 (14,64%)	118/1177 (10,03%)
Injection- site erythema	125/1124 (11,12%)	54/751 (7,19%)
Nasopharyngitis	253/3003 (8,42%)	128/1688 (7,58%)
Upper respiratory tract infection	169/2746 (6,15%)	75/1634 (4,59%)
Dizziness	34/1058 (3,21%)	11/532 (2,07%)
Influenza	46/1690 (2,72%)	28/1000 (2,80%)
Fatigue	65/2473 (2,63%)	21/1497 (1,40%)
Constipation	22/853 (2,58%)	13/655 (1,98%)
Back pain	48/1947 (2,47%)	27/1051 (2,57%)
Nausea	62/2627 (2,36%)	43/2507 (1,72%)
Gastroenteritis	13/570 (2,28%)	7/366 (1,91%)
Sinusitis	45/2035 (2,21%)	38/1220 (3,11%)
Bronchitis	37/1671 (2,21%)	13/849 (1,53%)
Urinary tract infection	24/1369 (1,75%)	15/998 (1,50%)
Diarrhea	17/985 (1,73%)	7/375 (1,87%)
Headache	10/592 (1,69%)	5/339 (1,47%)
Migraine	17/1107 (1,54%)	19/998 (1,90%)
Injection-site bruising	6/424 (1,42%)	5/334 (1,50%)
Oropharyngeal pain	6/424 (1,42%)	2/334 (0,60%)
Injection-site pruritus	5/424 (1,18%)	0/334 (0%)
Arthralgia	6/592 (1,01%)	9/339 (2,65%)
Pruritus	3/311 (0,96%)	1/314 (0,32%)
Injection-site haematoma	2/424 (0,47%)	1/334 (0,30%)
Depression	0/273 (0,00%)	5/186 (2,69%)

Δ.5 Σφάλμα δημοσίευσης

Το σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) εκτιμήθηκε με τη δημιουργία ενός διαγράμματος «χωνί» (funnel plot) όπου δε σημειώθηκε κάποια εκσεσημασμένη ασυμμετρία για κανένα από τα εκτιμώμενα μέτρα οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε σοβαρό σφάλμα (Εικόνα 6).



Εικόνα 6 Διάγραμμα «χωνί» για εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης

Ε. Συζήτηση

Η ημικρανία αποτελεί μια διαταραχή με μεγάλο αντίκτυπο στη ζωή των ασθενών και πολλές θεραπευτικές προκλήσεις. Η έλλειψη αποτελεσματικών προφυλακτικών θεραπειών που εν μέρει οφείλεται στο γεγονός ότι μέχρι πρότινος δεν υπήρχαν στοχευμένα φάρμακα κατά της ημικρανίας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα έως τώρα χρησιμοποιούμενα φάρμακα καθώς και η ελλιπής συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή καθιστούν συχνά δυσχερή τη διαχείριση της νόσου. [22]

Οι εξελίξεις στο τομέα της θεραπείας της ημικρανίας περιλαμβάνουν φάρμακα που στοχεύουν το νευροπεπτίδιο CGRP ή τον υποδοχέα του. Το πεπτίδιο αυτό περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1983 και η περαιτέρω μελέτη του αποκάλυψε ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μονοπάτι του πόνου στο τριδυμο-αγγειακό σύστημα και έχει επίσης αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. [23] Ο κεντρικός ρόλος που φαίνεται να έχει στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας επιβεβαιώθηκε από πειράματα όπου η ενδοφλέβια χορήγηση CGRP πυροδότησε κρίσεις ημικρανίας σε ημικρανικούς ασθενείς. [24] Στα πλαίσια αυτά, η πρώτη κατηγορία φαρμάκων που αναπτύχθηκε κατά του CGRP ήταν τα gerants, μικρά μόρια που δρουν ως ανταγωνιστές του υποδοχέα του και μπορούν να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. [25] Παρότι φάνηκε να έχουν καλή αποτελεσματικότητα, η παρατεταμένη χρήση τους συσχετίστηκε με ηπατοτοξικότητα. Μια άλλη κατηγορία αποτέλεσαν τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP και του υποδοχέα του, τα οποία δε φαίνεται να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αλλά επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα δρώντας περιφερικά. [26] Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν πληθώρα πλεονεκτημάτων καθώς έχουν εξειδικευμένο τρόπο δράσης με άμεση συσχέτιση με την παθογένεση του πόνου της ημικρανίας και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. [27] Το υψηλό τους κόστος αποτελεί ωστόσο ένα πιθανό μειονέκτημα που δε μπορεί να αγνοηθεί. [33]

Η παρούσα μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP επέφεραν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMDs) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης 50% (RR50) σε τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες. Όσον αφορά στην ασφάλεια, φάνηκε ότι γίνονταν καλά ανεκτά από τους ασθενείς καθώς δε διέφεραν τα ποσοστά ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδων έδειξαν μια ήπια υπεροχή των αντισωμάτων galcanezumab και fremanezumab ενώ το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο για όλα τα αντισώματα. Ωστόσο, ενώ το 50% ποσοστό ανταπόκρισης φάνηκε να είναι σχεδόν διπλάσιο για τα αντισώματα σε σχέση με το εικονικό

φάρμακο, αποτέλεσμα κλινικά σημαντικό, η διαφορά στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα φάνηκε να είναι της τάξεως του -1 η οποία αν και στατιστικά σημαντική είναι αμφίβολο κατά πόσο είναι και κλινικά σημαντική. Στα πλαίσια αυτά θα ήταν σκόπιμο να μελετηθούν και μέτρα ποιότητας ζωής ώστε να δοθεί μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της αποτελεσματικότητας των μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Σε σύγκριση με προηγούμενες παλαιότερες μετα-αναλύσεις που προσπάθησαν να εξάγουν συγκεντρωτικά αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων [22, 28, 29, 30, 31, 32, 33] η παρούσα μετα-ανάλυση διαφοροποιείται ως προς το γεγονός ότι έχουν συμπεριληφθεί και νεότερες τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες μέχρι και το 2020. Επίσης, έχει γίνει μετα-ανάλυση τόσο σε μέτρα αποτελεσματικότητας όσο και σε μέτρα ασφάλειας σε αντίθεση με ορισμένες μελέτες που επικεντρώθηκαν μόνο στην αποτελεσματικότητα [22, 33]. Σε σχέση με τις πιο πρόσφατες ανασκοπήσεις/μετα-αναλύσεις που έχουν δημοσιευθεί το 2021 [34, 35] εκείνη των Frank et al [34] περιέλαβε μόνο ένα μέτρο έκβασης (το RR50) και δεν έγινε κάποια ανάλυση σε μέτρα ασφάλειας ενώ εκείνη των Drellia et al [35] αποτελεί συστηματική ανασκόπηση όπου δεν διενεργήθηκε μετα-ανάλυση. Στη μελέτη αυτή επιλέχθηκε να γίνει χρήση του μεγέθους NNT (number needed to treat) το οποίο αν και είναι εύχρηστο και κατανοητό στην κλινική πρακτική παρουσιάζει δυσκολίες στη στατιστική ανάλυση.

Ωστόσο, η παρούσα μετα-ανάλυση παρουσιάζει επίσης περιορισμούς που πρέπει να αναφερθούν. Αρχικά, το γεγονός ότι για ορισμένα από τα αντισώματα συμπεριλήφθηκαν πολλαπλές δοσολογίες στην ανάλυση θα μπορούσε να επηρεάσει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα αυξάνοντας την ετερογένεια καθώς και να επηρεάσει το μέγεθος της επίδρασης για ορισμένα αντισώματα στην ανάλυση υπο-ομάδων διότι ορισμένες δοσολογίες ήταν πολύ χαμηλότερες από τις ενδεδειγμένες για τη θεραπεία. Επίσης, ο περιορισμός χρονικής διάρκειας 12 εβδομάδων που τέθηκε στα κριτήρια εισόδου των μελετών ώστε να εξασφαλιστεί ομοιογένεια, οδήγησε στον αποκλεισμό από τη μετα-ανάλυση ορισμένων σημαντικών μελετών όπως η STRIVE για το erenumab, οι EVOLVE-1 και EVOLVE-2 για το galcanezumab. Τέλος, μέσω της μετα-ανάλυσης δε μπορούν να εξαχθούν με βεβαιότητα ασφαλή αποτελέσματα στη μεταξύ των θεραπειών σύγκριση καθώς για ένα τέτοιο σκοπό χρειάζονται ιδανικά μελέτες άμεσης σύγκρισής τους.

Στ. Συμπέρασμα

Οι νέες στοχευμένες θεραπείες αποτελούν σπουδαίο επίτευγμα στον τομέα της θεραπείας της ημικρανίας όχι μόνο λόγω της αποτελεσματικότητας τους αλλά πρωτίστως λόγω του καλύτερου προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα με μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας ώστε να μελετηθούν οι μακροπρόθεσμες συνέπειες των φαρμάκων αυτών καθώς και η διατήρηση σε βάθος χρόνου των θεραπευτικών τους επιδράσεων. Άλλες μελλοντικές κατευθύνσεις για περαιτέρω έρευνα αποτελούν η μελέτη της απόκρισης στα φάρμακα ανάλογα με τον τύπο ημικρανίας (ημικρανία με ή χωρίς αύρα) αλλά και ανάλογα με το φύλο καθώς και η μελέτη των θεραπειών αυτών σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Χρειάζονται τέλος συγκριτικές μελέτες με αξιολόγηση πληθώρας μέτρων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ώστε να υπάρξουν στοιχεία από άμεσες συγκρίσεις τόσο μεταξύ των διαφορετικών αντισωμάτων όσο και μεταξύ των αντισωμάτων και των ήδη καθιερωμένων θεραπειών της επεισοδιακής ημικρανίας έτσι ώστε να καταστεί φανερό αν πράγματι το προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τους δικαιολογεί την καθιέρωση τους στη θεραπεία της ημικρανίας παρά το υψηλό τους κόστος.

Z. Αναφορές

- 1) Steiner T. J., Stovner L. J., Vos T. et al. (2018). Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?. *The journal of headache and pain*, 19(1), 1-4.
- 2) Peters, G. L. (2019). Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*, 25(2 Suppl), S23-S34.
- 3) Stovner L. J., Nichols E., Steiner T. J. et al. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 954-976.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), (2018) The international classification of headache disorders, 3rd edition, *Cephalalgia*, 38 (1) 1–211.
- 5) Katsarava Z., Buse D. C., Manack A. N. et al. (2012). Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Current pain and headache reports*, 16(1), 86-92.
- 6) Parikh S. K., Silberstein S. D. (2019). Preventive treatment for episodic migraine. *Neurologic clinics*, 37(4), 753-770.
- 7) Burch, R. (2021). Preventive migraine treatment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 27(3), 613-632.
- 8) Chiang, C. C., & Schwedt, T. J. (2020). Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine—The monoclonal antibodies and gepants. *Progress in Brain Research*, 255, 143-170.
- 9) Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M. et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372.
- 10) Higgins J. P., Altman D. G., Gøtzsche P. C. et al. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 343.
- 11) Higgins, J. P., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*, 21(11), 1539-1558.
- 12) Ashina M., Saper J., Cady R. et al. (2020). Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*, 40(3), 241-254.

- 13) Dodick D. W., Goadsby, P. J., Silberstein S. D. et al. (2014). Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The lancet neurology*, 13(11), 1100-1107.
- 14) Skljarevski V., Oakes T. M., Zhang Q. et al. (2017). Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (2): 187–93. *BioDrugs*, 31(6), 487-501.
- 15) Mulleners W. M., Kim B. K., Láinez M. J. et al. (2020). Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*, 19(10), 814-825.
- 16) Dodick D. W., Silberstein S. D., Bigal M. E. et al. (2018). Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *Jama*, 319(19), 1999-2008.
- 17) Bigal M. E., Dodick D. W., Rapoport A. M. et al. (2015). Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1081-1090.
- 18) Dodick D. W., Ashina M., Brandes J. L. et al. (2018). ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38(6), 1026-1037.
- 19) Reuter U., Goadsby P. J., Lanteri-Minet M. et al. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet*, 392(10161), 2280-2287.
- 20) Sun H., Dodick D. W., Silberstein S. et al. (2016). Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 15(4), 382-390.
- 21) Sakai F., Takeshima T., Tatsuoka Y., et al. (2019). A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(10), 1731-1742.
- 22) Alasad, Y. W., & Asha, M. Z. (2020). Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: a meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 195, 105900.

- 23) Edvinsson, L. (2019). Role of CGRP in migraine. In *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Mechanisms* (pp. 121-130). Springer, Cham.
- 24) Hansen, J. M., Hauge, A. W., Olesen, J., & Ashina, M. (2010). Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*, 30(10), 1179-1186.
- 25) Deen M., Correnti E., Kamm K. et al. (2017). Blocking CGRP in migraine patients—a review of pros and cons. *The journal of headache and pain*, 18(1), 1-9.
- 26) Messlinger, K. (2018). The big CGRP flood—sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *The journal of headache and pain*, 19(1), 1-7.
- 27) Bell, I. M. (2014). Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists: new therapeutic agents for migraine. *Journal of medicinal chemistry*, 57(19), 7838-7858.
- 28) Zhu Y., Liu Y., Zhao J. et al (2018). The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, 39(12), 2097-2106.
- 29) Hong, P., Wu, X., & Liu, Y. (2017). Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 154, 74-78.
- 30) Hou M., Xing H., Cai Y. et al. (2017). The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *The journal of headache and pain*, 18(1), 1-12.
- 31) Huang, I., Wu, P. C., Lin, E. Y., Chen, C. Y., & Kang, Y. N. (2019). Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3527.
- 32) Deng H., Li G. G., Nie H. et al (2020). Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine—an updated systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 20(1), 1-12.
- 33) Forbes R. B., McCarron M., & Cardwell C. R. (2020). Efficacy and Contextual (Placebo) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(8), 1542-1557.
- 34) Frank F., Ulmer H., Sidoroff V., & Broessner, G. (2021). CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 0 (0), 1-18.

35) Drellia K., Kokoti L., Deligianni C. I. et al (2021). Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*, 0(0) 1-14.