



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



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΕΝΔΕΛΕΙΓΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ**  
**ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ: ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΑΠΟΛΥΤΟΥ**  
**ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

-

**THE BENEFIT AND HARM OF INDICATED TREATMENTS FOR CHRONIC**  
**MIGRAINE: A RISK DIFFERENCE META-ANALYSIS**

Όνομα Φοιτητή: **Κωδούνης Μιχάλης**  
Αριθμός Μητρώου: 060620031

Τριμελής Επιτροπή: **Δαρδιώτης Ευθύμιος**  
**Ζιντζαράς Ηλίας**  
**Στεφανίδης Ιωάννης**

**Λάρισα, 2022**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

### **Δαρδιώτης Ευθύμιος (Επιβλέπων)**

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

### **Ζιντζαράς Ηλίας**

Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

### **Στεφανίδης Ιωάννης**

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη .....	5
Abstract .....	6
1. Εισαγωγή .....	7
1.1 Κεφαλαλγία .....	7
1.1.1 Ταξινόμηση κεφαλαλγιών .....	7
1.2 Ημικρανία.....	8
1.2.1 Διάγνωση .....	8
1.2.2 Ταξινόμηση: Επεισοδιακή και Χρόνια Ημικρανία.....	9
1.3 Θεραπεία Ημικρανίας.....	9
1.3.1 Συμπτωματική Θεραπεία Ημικρανίας .....	10
1.3.2 Προφυλακτική Θεραπεία Ημικρανίας.....	10
1.4 Μετα-ανάλυση .....	12
1.5 Κίνδυνος .....	12
1.5.1 Σχετικός Κίνδυνος .....	12
1.5.2 Απόλυτος Κίνδυνος.....	12
1.5.3 Διαφορά Κινδύνων .....	12
1.5.4 NNT (Number Needed To Treat) .....	13
2. Σκοπός.....	14
3. Μέθοδοι.....	15
3.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας.....	15
3.2 Επιλογή των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών .....	15
3.2.1 Κριτήρια επιλογής.....	15
3.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού .....	16
3.3 Μέτρα έκβασης.....	16
3.4 Εξαγωγή αποτελεσμάτων και στατιστική ανάλυση .....	16
4. Αποτελέσματα .....	18
4.1 Επιλογή βιβλιογραφίας μετα-ανάλυσης.....	18

4.2	Χαρακτηριστικά μελετών μετα-ανάλυσης.....	19
4.3	Αποτελεσματικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων.....	20
4.4	Ανεπιθύμητες ενέργειες των μονοκλωνικών αντισωμάτων .....	20
4.5	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των μονοκλωνικών αντισωμάτων .....	21
4.6	Αριθμός συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές των μονοκλωνικών αντισωμάτων .....	21
4.7	Σύγκριση αποτελεσματικότητας όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων.....	22
4.8	Σύγκριση ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων .....	22
4.9	Σύγκριση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων .....	23
4.10	Σύγκριση αριθμού αποχωρησάντων στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων .....	23
4.11	Κίνδυνος μεροληψίας μελετών μετα-ανάλυσης (Risk of Bias) .....	24
5.	Συμπέρασμα.....	25
5.1	Ανάδειξη παρόμοιας αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των μονοκλωνικών αντισωμάτων CGRP.....	25
5.2	Ανάδειξη παρόμοιας αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών στη σύγκριση μονοκλωνικών αντισωμάτων CGRP και παλαιότερων φαρμακευτικών παρεμβάσεων .....	26
5.3	Περιορισμοί .....	26
5.4	Μελλοντικές κατευθύνσεις .....	27
6.	Αναφορές.....	28

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Τα μονοκλωνικά αντισώματα CGRP αποτελούν μια νέα και πολλά υποσχόμενη θεραπεία για τη Χρόνια Ημικρανία, που αποτελεί μια συχνή αναπηρία με περιορισμένες διαθέσιμες θεραπείες.

**Στόχοι:** Η σύγκριση της διαφοράς απόλυτου κινδύνου τεσσάρων μέτρων έκβασης αποτελεσματικότητας και παρενεργειών των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών των μονοκλωνικών αντισωμάτων CGRP, καθώς και η σύγκριση τους με τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές των μέχρι σήμερα σημαντικότερων θεραπειών της χρόνιας ημικρανίας.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών των θεραπειών της Χρόνιας Ημικρανίας στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και CENTRAL με προκαθορισμένα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού. Καταγράφηκαν η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων εκφραζόμενη ως ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν 50% μείωση ημερών ημικρανίας, ο αριθμός ανεπιθύμητων και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και ο αριθμός συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Υπολογίστηκε η διαφορά απόλυτου κινδύνου των συγκεκριμένων μέτρων έκβασης και διενεργήθηκε μετα-ανάλυση.

**Αποτέλεσμα:** Οκτώ τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές θεωρήθηκαν επιλέξιμες. Αναδείχθηκαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο μεταξύ των μονοκλωνικών αντισωμάτων CGRP όσο και μεταξύ όλων των μέχρι σήμερα φαρμακευτικών θεραπειών της χρόνιας ημικρανίας.

**Συμπέρασμα:** Κρίνεται μείζονος σημασίας η διεξαγωγή “head to head” τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, που συγκρίνουν ευθέως το θεραπευτικό όφελος των φαρμακευτικών παρεμβάσεων ως προς κλινικά σημαντικά καταληκτικά σημεία και οικονομικοτεχνικών μελετών κόστους-απόδοσης για τις συγκεκριμένες φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

**Λέξεις κλειδιά:** Μετα-ανάλυση, Χρόνια Ημικρανία, Διαφορά Απόλυτου Κινδύνου, Μονοκλωνικά Αντισώματα CGPR, Βοτουλινική Τοξίνη Α (BTA), Τοπιραμάτη.

## **Abstract**

**Introduction:** CGRP monoclonal antibodies are a novel and promising treatment for Chronic Migraine, which is a common disability with scarce treatments available.

**Aim:** Comparison of the absolute risk difference of four measures of efficacy and side effects of CGRP monoclonal antibodies Randomized Controlled Trials, as well as their comparison with RCTs of the most important current chronic migraine treatments.

**Methods:** Randomized Controlled Trials of Chronic Migraine treatments were searched in the MEDLINE and CENTRAL databases with specific inclusion and exclusion criteria. The effectiveness of the drug interventions, expressed as a percentage of patients who reported a 50% reduction in migraine days, the number of adverse and severe adverse events and the number of patients who withdrew from randomized controlled trials were recorded. The absolute risk difference of outcomes was calculated and a meta-analysis was performed.

**Results:** In total, 8 Randomized Controlled Trials were considered eligible. Similar efficacy and side effects have been demonstrated both among CGRP monoclonal antibodies as well as among all current chronic migraine medications.

**Conclusion:** It is of paramount importance to conduct "head-to-head" Randomized Controlled Trials that directly compare the therapeutic benefit of pharmacological interventions in terms of clinically important endpoints and cost-effectiveness financial studies.

**Key Words:** Meta-analysis, Chronic Migraine, Absolute Risk Difference, CGRP monoclonal antibodies, Botulinum toxin type A, Topiramate.

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Κεφαλαλγία

### 1.1.1 Ταξινόμηση κεφαλαλγιών

Η κεφαλαλγία είναι ένα από τα πιο συχνά υποκειμενικά νευρολογικά συμπτώματα, του οποίου η σοβαρότητα κυμαίνεται σε ένα μεγάλο φάσμα και το αίτιο που το προκαλεί ποικίλει (νευρολογικό, οφθαλμολογικό, ωτολογικό, συστηματική πάθηση). Είναι γεγονός ότι το 50% του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει εντός ενός ημερολογιακού έτους μία ημέρα κεφαλαλγία, ενώ το 90% θα παρουσιάσει κάποιο τύπο κεφαλαλγίας τουλάχιστον μια φορά στη ζωή του [1]. Οι κεφαλαλγίες ταξινομούνται σε πρωτοπαθείς (ιδιοπαθής κεφαλαλγία), σε δευτεροπαθείς (αποτελούν εξ ορισμού εκδήλωση κάποιας άλλης υποκείμενης πάθησης) και άλλες κεφαλαλγίες (**Πίνακας 1**). Οι πιο συνηθισμένες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες περιλαμβάνουν την ημικρανία, την κεφαλαλγία τύπου τάσης και τις τριδυμικές κεφαλαλγίες με συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι κεφαλαλγίες που σχετίζονται με λοίμωξη, τραύμα, αγγειακή νόσο είναι παραδείγματα συχνότερων δευτεροπαθών κεφαλαλγιών. Η Διεθνής Εταιρεία Κεφαλαλγίας (HIS) έχει ορίσει υποχρεωτικά διαγνωστικά κριτήρια για κάθε τύπο κεφαλαλγίας [2].

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση Κεφαλαλγιών κατά την Διεθνή Εταιρεία Κεφαλαλγίας (HIS) [2]

Πρωτοπαθείς Κεφαλαλγίες	Ημικρανία Κεφαλαλγία τύπου τάσης Αθροιστική Κεφαλαλγία Τριδυμικές Αυτόνομες κεφαλαλγίες Άλλες Πρωτοπαθείς Κεφαλαλγίες
Δευτεροπαθείς Κεφαλαλγίες	Κεφαλαλγία που αποδίδεται σε τραύμα της κεφαλής και του αυχένα Κεφαλαλγία που αποδίδεται σε αγγειακή διαταραχή του κρανίου ή του αυχένα Κεφαλαλγία που αποδίδεται σε μη αγγειακή ενδοκρανιακή διαταραχή Κεφαλαλγία που αποδίδεται σε μία ουσία ή στέρηση της Κεφαλαλγία λόγω υπέρχρησης φαρμάκων. Κεφαλαλγία που αποδίδεται σε λοίμωξη Κεφαλαλγία που αποδίδεται σε διαταραχή της ομοιόστασης. Κεφαλαλγία ή πόνος στο πρόσωπο που αποδίδεται σε πάθηση του κρανίου, του τραχήλου, των οφθαλμών, της ρινός, των παραρρίνιων κόλπων, των δοντιών, του στόματος ή άλλων δομών του προσώπου και του κρανίου. Κεφαλαλγία που αποδίδεται σε ψυχιατρική διαταραχή.
Άλλες κεφαλαλγίες	Κρανιακές νευραλγίες και κεντρικά αίτια πόνου στο πρόσωπο. Άλλες κεφαλαλγίες, κρανιακές νευραλγίες, κεντρικός ή πρωτοπαθής πόνος στο πρόσωπο.

## 1.2 Ημικρανία

Η ημικρανία είναι μια χρόνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες μέτριες έως έντονες κεφαλαλγίες, συχνά σε συνδυασμό με μια σειρά από συμπτώματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ο ετήσιος παγκόσμιος επιπολασμός της ανέρχεται στο 14,7%. Είναι η μεγαλύτερη κοινή αιτία αναπηρίας κάτω των 50 ετών, επηρεάζοντας περισσότερους από ένα δισεκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως. Παρουσιάζεται συχνότερα στις γυναίκες και συγκεκριμένα ο λόγος γυναικών/αντρών είναι μεταξύ 2:1 και 3:1. Συνοδεύεται από έκπτωση της λειτουργικότητας του ασθενούς στις καθημερινές δραστηριότητες και σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. κατατάσσεται ως η δεύτερη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως με μεγάλες κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Για τον λόγο αυτό είναι ύψιστης σημασίας η έγκαιρη διάγνωση της νόσου και η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας [3].

### 1.2.1 Διάγνωση

Η διάγνωση της ημικρανίας γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρίας Κεφαλαλγίας και παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2** [4].

**Πίνακας 2.** Διαγνωστικά κριτήρια της ημικρανίας κατά την Διεθνή Εταιρεία Κεφαλαλγίας (HIS) [4]

A. Τουλάχιστον 5 κρίσεις, οι οποίες πληρούν τα κριτήρια B-Δ
B. Κρίσεις κεφαλαλγίας διάρκειας 4-72 ωρών (χωρίς θεραπεία ή μετά από αποτυχία της θεραπείας)
Γ. Η κεφαλαλγία έχει τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω 4 χαρακτηριστικά :
1. Μονόπλευρη εντόπιση του πόνου
2. Σφύζοντα χαρακτήρα
3. Μέτρια ή ισχυρή ένταση
4. Επιδεινώνεται με συνηθισμένη σωματική δραστηριότητα (π.χ. περπάτημα ή ανέβασμα σκάλας) ή οδηγεί σε αποφυγή της
Δ. Κατά τη διάρκεια της κεφαλαλγίας υπάρχει ένα από τα παρακάτω:
1. Ναυτία ή/και έμετος
2. Φωτοφοβία και ηχοφοβία
E. Δεν εξηγείται καλύτερα από άλλη διάγνωση της ICHD-3

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η αρνητική αντικειμενική νευρολογική εξέταση είναι ζωτικής σημασίας, καθώς δεν έχουν ταυτοποιηθεί βιοδείκτες για τη διάγνωση της μέχρι και σήμερα. Στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, στις οποίες συγκαταλέγεται κι η ημικρανία ο παρακλινικός έλεγχος ενδείκνυται σε ειδικές περιπτώσεις προκειμένου να αποκλειστούν άλλες παθήσεις που μιμούνται ημικρανική κεφαλαλγία και περιλαμβάνει την MRI και MRA εγκεφάλου και την CT εγκεφάλου ανάλογα με την περίπτωση [4].



## 1.2.2 Ταξινόμηση: Επεισοδιακή και Χρόνια Ημικρανία

Η ημικρανία κατατάσσεται σε επεισοδιακή και χρόνια. Η επεισοδιακή ημικρανία περιλαμβάνει την κεφαλαλγία που εμφανίζεται λιγότερο από 15 ημέρες το μήνα, ενώ η χρόνια ημικρανία χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον 15 ημέρες κεφαλαλγίας το μήνα, τουλάχιστον 8 από τις οποίες πληρούν τα κριτήρια της ημικρανίας, για τουλάχιστον 3 μήνες [5]. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) παρουσιάζονται τα διαγνωστικά κριτήρια της χρόνιας ημικρανίας της τρίτης διεθνούς ταξινόμησης των διαταραχών κεφαλαλγίας (ICHD-3), της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας.

**Πίνακας 3.** Διαγνωστικά κριτήρια της χρόνιας ημικρανίας σύμφωνα με την ICHD-3

A. Κεφαλαλγία (όμοια με τύπου τάσεως ή/και όμοια με ημικρανία, για >/ 15 μέρες ανά μήνα, για >3 μήνες, η οποία πληροί τα κριτήρια B και Γ
B. Προσβάλλει ασθενή που είχε τουλάχιστον 5 κρίσεις κεφαλαλγίας που πληρούσαν τα κριτήρια B-Δ της ημικρανίας χωρίς αύρα ή/και κριτήρια B και Γ της 1.2 Ημικρανίας με αύρα
Γ. Για > 8 μέρες ανά μήνα, επί > 3 μήνες, πληροί οποιοδήποτε από τα παρακάτω: 1. τα κριτήρια Γ και Δ της 1.1 Ημικρανίας χωρίς αύρα 2. τα κριτήρια B και Γ της 1.2 Ημικρανίας με αύρα 3. πιστεύει ο ασθενής ότι η κεφαλαλγία του κατά την έναρξη της ήταν ημικρανία και υποχωρούσε με τη χρήση μιας τριπτάνης ή ενός παράγωγου της εργοταμίνης
Δ. Δεν εξηγείται καλύτερα άλλη διάγνωση της ICHD-3

Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου το 2% του πληθυσμού αντιμετωπίζει χρόνια ημικρανία. Ο επιπολασμός είναι 2,5-6,5 φορές υψηλότερος στις γυναίκες (1,7%-4,0%) από ό, τι στους άνδρες (0,6%-0,7%).

Η ημικρανία μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω βάσει της παρουσίας ή απουσίας αύρας. Ως αύρα ορίζονται παροδικά νευρολογικά συμπτώματα που διαρκούν 5–60 λεπτά που είναι πλήρως αναστρέψιμα και εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου. Το ποσοστό των ατόμων που βιώνουν αύρα αυξάνεται σταθερά με την πάροδο της ηλικίας από 13,2% σε άτομα ηλικίας 18-29 έως άνω του 31,6% σε ηλικιωμένους ηλικίας άνω των 60 ετών [6].

## 1.3 Θεραπεία Ημικρανίας

Η θεραπεία της ημικρανίας αφορά τόσο την αντιμετώπιση της οξείας φάσης, όσο και την πρόληψη ημικρανικών κρίσεων. Περιλαμβάνονται τόσο φαρμακευτικοί τρόποι αντιμετώπισης, όσο και μη φαρμακευτικοί (συσκευές νευροδιέγερσης, συμπληρώματα διατροφής) [3].

### 1.3.1 Συμπτωματική Θεραπεία Ημικρανίας

Η θεραπεία της ημικρανίας πρέπει να ξεκινάει άμεσα μετά την έναρξη της ημικρανικής κρίσης του ασθενούς, διότι η καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας έχει συσχετιστεί με μειωμένη αποτελεσματικότητα. Ανάλογα με την ένταση και τη διάρκεια του πόνου διαφοροποιείται και η θεραπεία. Αν η ένταση του πόνου στη Κλίμακα Visual Analogue Scale (VAS) είναι <6/10 και η διάρκεια <12 ώρες χορηγείται Ασπιρίνη ή Παρακεταμόλη και επιπρόσθετα Μετοκλοπραμίδη ή Δοπεριδόνη. Αν η ένταση του πόνου είναι >6 στη κλίμακα VAS μπορεί να χορηγηθούν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά (ΜΣΑΦ) ,όπως Ναπροξένη 500-1000mg, Δικλοφενάκη 50mg-100mg, Ιβουπροφαίνη 200mg-800mg (Α επιπέδου) ή Τολφенаμικό οξύ 200mg (B επιπέδου) ή ακόμα και τριπτάνες με από του στόματος, υποδόρια ή και ενδομυϊκή χορήγηση (Σουματριπτάνη, Ριζατριπτάνη, Αλμοτριπτάνη, Ναρατριπτάνη, Ελετριπτάνη, Φροβατριπτάνη, Ζολμιτριπτάνη) [7].

### 1.3.2 Προφυλακτική Θεραπεία Ημικρανίας

Η προφυλακτική αγωγή χορηγείται τόσο στην επεισοδιακή, όσο και στη χρόνια ημικρανία. Ο ρόλος της είναι ζωτικής σημασίας, καθώς αποτρέπει τη μετάπτωση της επεισοδιακής σε χρόνια ημικρανία και τη μείωση των ημερών ημικρανίας στην χρόνια ημικρανία.

Κριτήρια για την έναρξη της προφυλακτικής θεραπείας είναι τα συχνά επεισόδια ημικρανίας που δυσχεραίνουν την καθημερινότητα του ασθενούς, η αντένδειξη φαρμάκων με βάση το ιστορικό του ασθενούς, η κατάχρηση φαρμάκων για την καταπολέμηση της οξείας ημικρανίας και ειδικές καταστάσεις όπως η ημιπληγική ημικρανία. Η έναρξη της προφυλακτικής αγωγής συναποφασίζεται με τον ασθενή, λαμβάνοντας υπόψιν την επιθυμία του, τις ιδιαιτερότητές του και το ατομικό αναμνηστικό του.

Οι διαθέσιμες φαρμακευτικές προφυλακτικές αγωγές μέχρι τα τελευταία 2 χρόνια παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4) [7].

**Πίνακας 4.** Συνιστώμενα φάρμακα 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής στην προληπτική αντιμετώπιση της επεισοδιακής και της χρόνιας ημικρανίας.

<b>Αντιπερτασικά</b> <b>B-αναστολείς</b> Προπρανολόλη * Μετοπρολόλη*	40-240mg 50-200 mg
<b>Αναστολής αγγειοτενσίνης</b> Καντεσαρτάνη*	16-32 mg
<b>Αναστολείς διαύλων Ca<sup>2+</sup></b> Φλουναριζίνη	5-10 mg
<b>Αντιεπιληπτικά</b> Τοπιραμάτη*	25-100mg

Βαλπροϊκό οξύ*	500-1800 mg
<b>Αντικαταθλιπτικά</b>	
Αμιτρυπτιλίνη*	50-150 mg
Βενλαφαζίνη*	75-150mg
<b>Τριπτάνες</b>	
Φροβατριπτάνη	5 (2,5mg x 2)
Φολμιτριπτάνη	5-7,5 2,5mg x 2 ή x3)
<b>Αντιφλεγμονώδη</b>	
Ναπροξένη	500-1000mg
<b>Άλλα</b>	
Πεντασίτης	150mg

\*Χρήση στη χρόνια ημικρανία

Η χρήση όλων των προαναφερόμενων φαρμακευτικών παρεμβάσεων στη χρόνια ημικρανία είναι εκτός επίσημων ενδείξεων. Σχετικά αξιόπιστες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές διαθέτει μόνο η Τοπιραμάτη. Σε όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ, ωστόσο, συνιστάται η εκτός ένδειξης χρήση της λόγω χαμηλού κόστους και επιπλέον διότι ένα ποσοστό ασθενών ανταποκρίνεται [8,9].

Επίσημη ένδειξη για τη χρόνια ημικρανία διαθέτει μόνο η Βοτουλινική Τοξίνη Α (BTA), η οποία από το 2013 έλαβε επίσημη ένδειξη στη χρόνια ημικρανία, με σημαντικά καλύτερη τεκμηρίωση από τα προαναφερθέντα φάρμακα, βασισμένη σε δύο διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές [10-12].

Η νεότερες διαθέσιμες θεραπείες που προστέθηκαν στην προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής και της χρόνιας ημικρανίας είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα CGRP (Calcitonin gene-related peptide antibodies). Το CGRP είναι ένα νευροπεπτίδιο, 37 αμινοξέων, που αποτελεί το πιο αγγειοδιασταλτικό μόριο του ανθρώπινου σώματος και η ενδοφλέβια έγχυσή του προκαλεί ημικρανική κρίση στην πλειοψηφία των ημικρανικών [10]. Οι υποδοχείς του βρίσκονται στις περιαγγειακές απολήξεις των ινών Αδ και C των κλάδων του τριδύμου νεύρου, αλλά και στο νωτιαίο μυελό, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στο μυοσκελετικό σύστημα, στην καρδιά και στα λοιπά αγγεία. Τα επίπεδα του CGRP αυξάνουν σημαντικά κατά τη διάρκεια της ημικρανικής κρίσης, κυρίως στα εγκεφαλικά αγγεία, όπως προκύπτει από αιμοληψία από τη σφαγίτιδα φλέβα, αλλά και τη συστηματική κυκλοφορία. Λόγω του σημαντικού ρόλου που παίζει το CGRP στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας, αναπτύχθηκαν τα anti-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα [13,14].

Μέχρι σήμερα έχουν λάβει έγκριση από τις αρχές των ΗΠΑ και της Ευρώπης (FDA & EMA) τα: Eptinezumab (Vyepiti™, Lundbeck Seattle), Erenumab (Aimovig™), Fremanezumab (Ajovy™) και Galcanezumab (Emgality™). Όλα χορηγούνται υποδόρια ανά μήνα, πλην του Eptinezumab με ενδοφλέβια χορήγηση ανά τρίμηνο και του Fremanezumab που μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια και ανά τρίμηνο. Το κάθε ένα από τα τέσσερα διαθέτει δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, τόσο για την επεισοδιακή όσο και για τη χρόνια ημικρανία [15-19].

Τα μονοκλωνικά αντισώματα anti-CGRP συνίσταται να χορηγούνται αν αποτύχουν τουλάχιστον δύο προφυλακτικές αγωγές και ο ασθενής παρουσιάζει υψηλής συχνότητας ημικρανία. Διαθέτουν καλή αποτελεσματικότητα, τόσο στην επεισοδιακή όσο και τη χρόνια ημικρανία, είναι εύκολα στη χρήση, αφού μπορούν να τα χρησιμοποιήσουν οι ασθενείς μόνοι τους στο σπίτι τους και είναι άριστα ανεκτά με λιγοστές και διαχειρίσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Το σημαντικό μειονέκτημά τους είναι το υψηλό κόστος τους [7].

## **1.4 Μετα-ανάλυση**

Η μετα-ανάλυση είναι μια αντικειμενική και ποσοτική μεθοδολογία που χρησιμοποιείται για την σύνθεση ερευνητικών μελετών που έχουν γίνει στο παρελθόν για κάποιο συγκεκριμένο θέμα, ώστε να οδηγήσουν σε ένα συνολικό συμπέρασμα [20].

## **1.5 Κίνδυνος**

### **1.5.1 Σχετικός Κίνδυνος**

Ο Σχετικός Κίνδυνος (Relative Risk) είναι η πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει μία νόσο ενώ έχει εκτεθεί σε κάποιο παράγοντα σε σχέση με τη πιθανότητα ένα άτομο να παρουσιάσει τη νόσο ενώ δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα. Ο σχετικός κίνδυνος εκφράζει την πιθανότητα εκδήλωσης μίας νόσου σε μια ομάδα του πληθυσμού σε σχέση με μια άλλη ομάδα πληθυσμού [20-22].

### **1.5.2 Απόλυτος Κίνδυνος**

Ο Απόλυτος Κίνδυνος (Absolute Risk) εκφράζει την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού [20-22].

### **1.5.3 Διαφορά Κινδύνων**

Η Διαφορά κινδύνων (Risk Difference ή Absolute Risk Reduction) είναι η διαφορά μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης μιας νόσου σε όσους έχουν τον παράγοντα μείον τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε όσους δεν έχουν τον παράγοντα. Εκφράζει τον επιπλέον κίνδυνο για να νοσήσει ένα άτομο που έχει εκτεθεί στον παράγοντα σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα [20-22].

#### 1.5.4 NNT (Number Needed To Treat)

Το NNT (number needed to treat) είναι ο αριθμός των ατόμων που πρέπει να θεραπευθούν έτσι ώστε να προληφθεί ένα επιπλέον συμβάν. Αποτελεί παράγωγο μέγεθος της διαφοράς απόλυτου κινδύνου και ειδικότερα αντίστροφο μέγεθος της ( $NNT = 1/RD$ ) [20-22].

Τα τελευταία χρόνια, στην προσπάθεια ένταξης του ασθενή στη θεραπευτική απόφαση στον κλάδο της ημικρανίας παρατηρείται ολοένα και περισσότερο η χρήση του συγκεκριμένου μεγέθους, καθώς είναι ένα αρκετά κατανοητό μέγεθος που δεν απαιτεί εξειδικευμένες στατιστικές γνώσεις. Μάλιστα, το 2020 και το 2021 για τα νεότερα μονοκλωνικά αντισώματα anti-CGRP έχουν δημοσιευτεί συστηματικές αναλύσεις και μετα-αναλύσεις κάνοντας χρήση του NNT και του RD με σκοπό την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών τους [23,24].

## 2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι η σύγκριση της διαφοράς απόλυτου κινδύνου τεσσάρων μέτρων έκβασης αποτελεσματικότητας και παρενεργειών των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του πεπτιδίου CGRP ή του υποδοχέα του, καθώς και η σύγκριση τους με τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές των έως σήμερα σημαντικότερων θεραπειών της χρόνιας ημικρανίας [Βοτουλινική Τοξίνη Α (ΒΤΑ), Τοπιραμάτη].

Συγκεκριμένα, τα προς μετα-ανάλυση μέτρα έκβασης είναι: α) η αποτελεσματικότητα, εκφραζόμενη ως 50% μείωση των ημερών ημικρανίας, β) οι ανεπιθύμητες ενέργειες, γ) οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και δ) ο αριθμός των συμμετεχόντων στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που αποχώρησαν.

### 3. Μέθοδοι

#### 3.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Για την παρούσα μετα-ανάλυση ακολουθήθηκαν οι οδηγίες του πρωτοκόλλου PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων MEDLINE και η Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) της Cochrane Library για τη διερεύνηση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) των μονοκλωνικών αντισωμάτων (Ertinezumab, Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab), της Βοτουλινικής Τοξίνης Α (ΒΤΑ) και της Τοπιραμάτης. Ο αλγόριθμος αναζήτησης βασίστηκε στον όρο «χρόνια ημικρανία» (σε όλα τα πεδία), ενώ εισήχθησαν τα εξής φίλτρα περιορισμού: α) τύπος του άρθρου: «Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή», β) γλώσσα: «Αγγλική» και γ) είδος: «Άνθρωπος». Κατόπιν, ανακτήθηκαν οι RCTs και εξετάστηκαν σχολαστικά οι τίτλοι και οι περιλήψεις τους. Εν τέλει, η επιλογή πραγματοποιήθηκε με βάση τα κριτήρια καταλληλότητας και αποκλεισμού (**παράγραφος 3.2.1 & 3.2.2**). Ορισμένες φορές, με την αρχική διαδικασία ελέγχου δεν μπορούσε να προσδιοριστεί αν οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ήταν σχετικές για τη μελέτη μας, οπότε ανακτήθηκαν τα πλήρη κείμενα.

Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις κλειδιά: ((migraine) OR (chronic migraine)) AND ((Ertinezumab) OR (ALD403)), ((migraine) OR (chronic migraine)) AND ((Galcanezumab) OR (LY2951742)), ((migraine) OR (chronic migraine)) AND ((Fremanezumab) OR (TEV-48125)), ((migraine) OR (chronic migraine)) AND ((Erenumab) OR (AMG334)), ((migraine) OR (chronic migraine)) AND (Botulinum toxin A) OR (Botox), ((migraine) OR (chronic migraine)) AND (Topiramate).

#### 3.2 Επιλογή των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που επιλέχθηκαν αφορούσαν ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν δύο τουλάχιστον διαφορετικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

##### 3.2.1 Κριτήρια επιλογής

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που επιλέχθηκαν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ήταν φάσης 2β και άνω
- Αφορούσαν ασθενείς με Χρόνια Ημικρανία
- Ταξινομήθηκαν ως τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με σχεδιασμό παράλληλων ομάδων (σχεδιασμός με τυχαία κατανομή σε δύο ή περισσότερες ομάδες παρέμβασης)
- Αποτελούνταν τουλάχιστον από μία ομάδα παρέμβασης, στην οποία χορηγήθηκε η φαρμακευτική αγωγή και μία ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο

### 3.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείστηκαν οι εξής μελέτες:

- Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που αφορούσαν άλλο τύπο κεφαλαλγίας
- Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που δεν είναι στα Αγγλικά
- Πρωτόκολλα μελέτης
- Μικρές πιλοτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές
- Αναλύσεις υποομάδων και post-hoc RCTs
- Άλλα σχέδια μελέτης (π.χ. μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές)

### 3.3 Μέτρα έκβασης

Ως μέτρα έκβασης επιλέχθηκαν:

- Η διαφορά απόλυτου κινδύνου της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών παρεμβάσεων, εκφραζόμενη ως 50% μείωση των ημερών ημικρανίας
- Η διαφορά απόλυτου κινδύνου της των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμακευτικών παρεμβάσεων
- Η διαφορά απόλυτου κινδύνου της των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμακευτικών παρεμβάσεων
- Η διαφορά απόλυτου κινδύνου της των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές που αποχώρησαν.

### 3.4 Εξαγωγή αποτελεσμάτων και στατιστική ανάλυση

Μετά την τελική επιλογή των μελετών, έγινε εξαγωγή και καταγραφή των δεδομένων με τη βοήθεια του λογισμικού Excel v.16.56 και για τη διενέργεια της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Stats Direct v.3.2.10.

Για κάθε μελέτη καταχωρήθηκε ο τίτλος, οι συγγραφείς, η ημερομηνία δημοσίευσης, ο πληθυσμός της μελέτης, η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων εκφραζόμενη ως ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον 50% μείωση των ημερών ημικρανίας (50% response rate), ο αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμακευτικών παρεμβάσεων, ο αριθμός σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμακευτικών παρεμβάσεων και ο αριθμός αποχωρησάντων από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.

Για τους στατιστικούς υπολογισμούς και τη διενέργεια του διαγράμματος «δάσους» (Forest plot), υπολογίστηκαν: α) η διαφορά απόλυτου κινδύνου (Risk Difference) αποτελεσματικότητας, ο οποίος υπολογίστηκε μέσω του 50% ποσοστού ανταποκριθέντων (50% Response Rate), δηλαδή του ποσοστού των ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον 50% μείωση των ημερών ημικρανίας, β) η διαφορά απόλυτου κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμακευτικών παρεμβάσεων, γ) η διαφορά



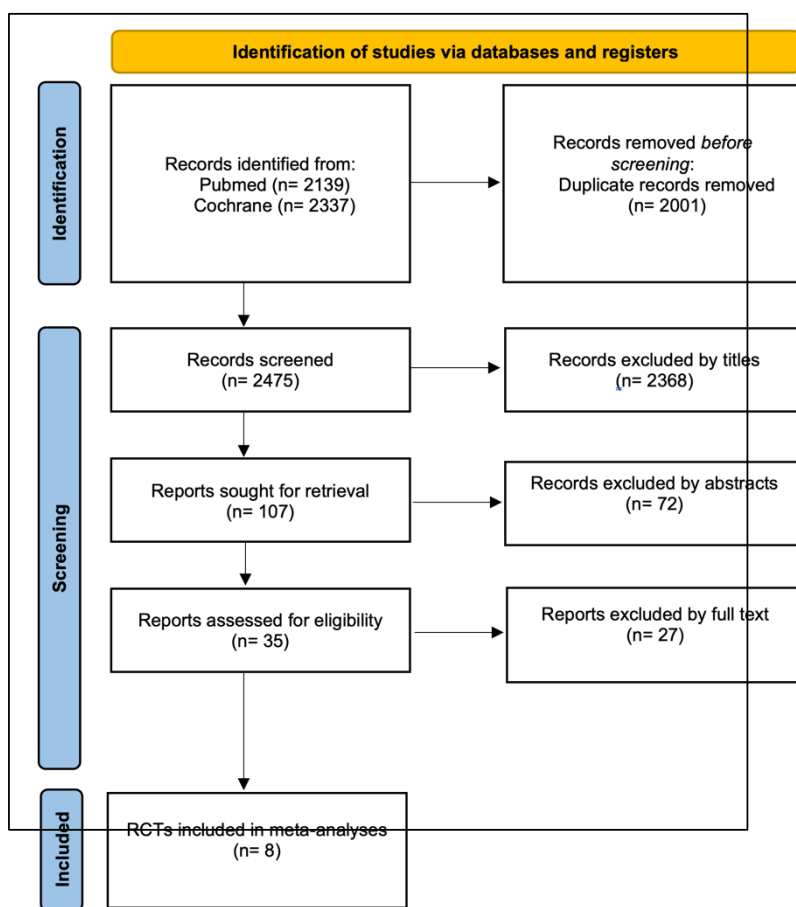
απόλυτου κινδύνου των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμακευτικών παρεμβάσεων, δ) η διαφορά απόλυτου κινδύνου των αποχωρησάντων από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.

Για την εκτίμηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών χρησιμοποιήθηκε το  $I^2$  statistics και για την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών (Risk of bias) χρησιμοποιήθηκε το Cochrane Handbook of Systematic Review.

## 4. Αποτελέσματα

### 4.1 Επιλογή βιβλιογραφίας μετα-ανάλυσης

Η επιλογή της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε σε 3 βήματα, όπως παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής PRISMA 2020 (Εικόνα 1). Η αρχική αναζήτηση στο Pubmed και στην Cochrane library ανέδειξε 4476 δημοσιεύσεις, οι οποίες εξετάστηκαν βάσει τίτλου και περίληψης. Οι 2001 δημοσιεύσεις εξαιρέθηκαν διότι ήταν διπλότυπες στις 2 βάσεις δεδομένων. Κατόπιν, με βάση την ανάγνωση των τίτλων, των περιλήψεων εξαιρέθηκαν 2440 δημοσιεύσεις διότι: α) ήταν διαφορετικής θεματολογίας, β) δεν αφορούσαν φαρμακευτική παρέμβαση, γ) ήταν δευτερογενείς αναλύσεις, δ) ήταν υποαναλύσεις, ε) ήταν παρουσιάσεις περιστατικών, στ) ήταν πρωτόκολλα RCTs. Οι υπόλοιπες 27 αξιολογήθηκαν με βάση την πλήρη δημοσίευση. Ο τελικός αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση ήταν 8, εκ των οποίων 5 μελέτες αφορούσαν τα μονοκλωνικών αντισώματα, 1 μελέτη αφορούσε τη Βοτουλική Τοξίνη Α (ΒΤΑ) και 2 μελέτες αφορούσαν την Τοπιραμάτη.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφίας που αναζητήθηκε.

## 4.2 Χαρακτηριστικά μελετών μετα-ανάλυσης

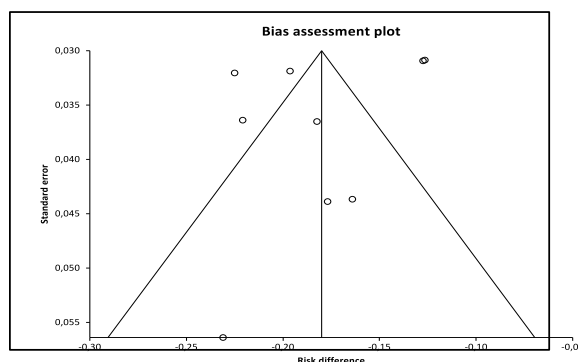
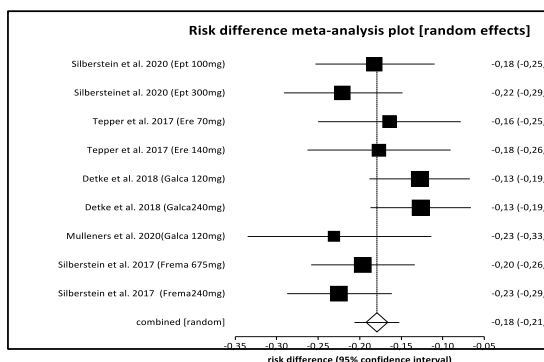
Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση καταγράφονται στον **Πίνακα 5**. Ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στις μελέτες ήταν 5924, η μέση ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 37.8 έως 47.8 και η κατανομή των δύο φύλων ήταν παρόμοια στους επιμέρους πληθυσμούς με το γυναικείο φύλο να υπερτερεί.

**Πίνακας 5.** Χαρακτηριστικά των μελετών

Author, Year	Study design	Duration	Sample size	Drug (mg)	Sex (male /female)	Mean Age (SD)
Silberstein et al. 2020 [15]	RCT phase 3	24 weeks	1072	Eptinezumab (100)	49/ 307	41 (11.7)
				Eptinezumab (300)	16/ 314	41 (10.4)
				Placebo	41/ 325	40,5 (11.2)
Tepper et al. 2017 [16]	RCT phase 2	12 weeks	667	Erenumab (70)	25/ 166	41.4 (11.3)
				Erenumab (140)	30/ 160	42.9 (11.1)
				Placebo	60/226	42.1 (11.3)
Detke et al. 2018 [17]	RCT phase 3	12 weeks	1113	Galcanezumab (120)	43/ 237	39.7 (11.9)
				Galcanezumab (240)	51/226	41.1 (12.4)
				Placebo	73/483	41.6 (12.1)
Mulleners et al. 2020 [18]	RCT phase 3b	12 weeks	193	Galcanezumab (120)	12/ 83	45.8 (11.6)
				Placebo	13/ 85	44.8 (13.1)
Silberstein et al. 2017 [19]	RCT phase 3	12 weeks	1130	Fremanezumab (675)	45/ 331	42 (12.4)
				Fremanezumab (225)	49/ 330	40.6 (12)
				Placebo	45/ 330	41.4 (12)
Dodick et al. 2010 [12]	RCT phase 3	32 weeks	1384	OnabotulinumtoxinA	85/ 603	41.1 (11.8)
				Placebo	103/ 593	41.5 (9.5)
Diener et al. 2007 [8]	RCT phase2	20 weeks	59	Topiramate (100)	8/ 24	47.8 (9.4)
				Placebo	7/ 20	44.4 (9.6)
Silberstein et al. 2007 [9]	RCT phase 2	16 weeks	306	Topiramate (100)	25 /128	37.8 (12.38)
				Placebo	20 /133	38.6 (11.80)

### 4.3 Αποτελεσματικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων

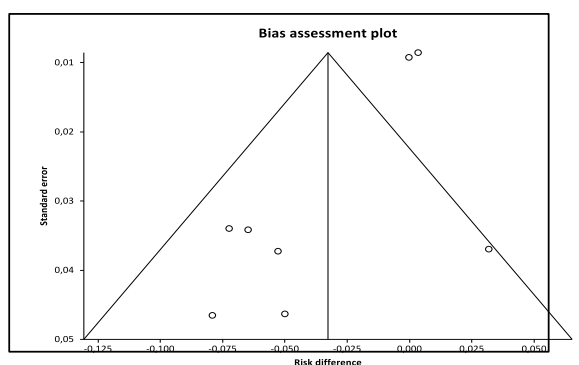
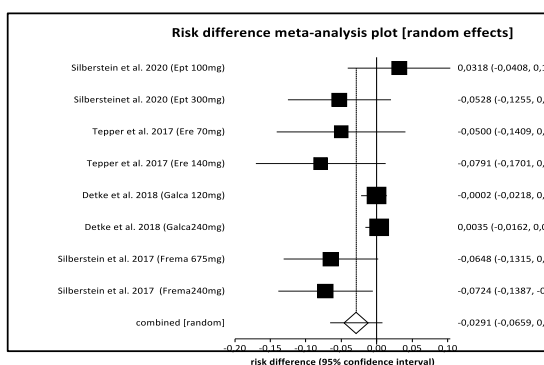
Η συνολική διαφορά απόλυτου κινδύνου της αποτελεσματικότητας των μονοκλωνικών αντισωμάτων υπολογίστηκε  $-0.18$ , 95% CI  $(-0.203, -0.156)$ . Η ετερογένεια ( $I^2$ ) βρέθηκε 22,7% με  $P_Q=0.241$  και  $P_E=0.36$ . Στις **Εικόνες 2 και 3** αναπαρίστανται τα forest και funnel plots αντίστοιχα.



**Εικόνα 2 & 3.** Forest plot και funnel plot της διαφοράς απόλυτου κινδύνου αποτελεσματικότητας μονοκλωνικών αντισωμάτων της ημικρανίας

### 4.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες των μονοκλωνικών αντισωμάτων

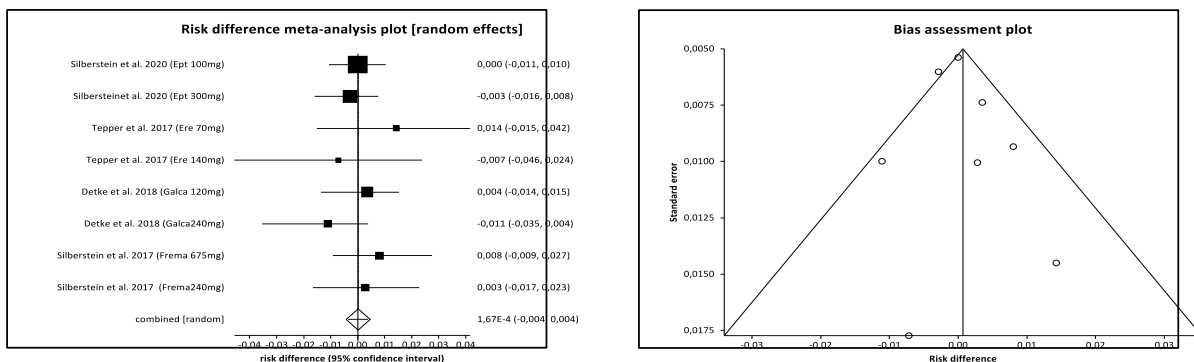
Η συνολική διαφορά απόλυτου κινδύνου των συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών των μονοκλωνικών αντισωμάτων υπολογίστηκε  $-0.029$ , 95% CI  $(-0.065, 0.007)$ . Η ετερογένεια ( $I^2$ ) βρέθηκε 86.9% με  $P_Q < 0.0001$  και  $P_E = 0.03$ . Στις **Εικόνες 3 και 4** αναπαρίστανται τα forest και funnel plots αντίστοιχα.



**Εικόνα 3 & 4.** Forest plot και funnel plot της διαφοράς απόλυτου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών των μονοκλωνικών αντισωμάτων της ημικρανίας

## 4.5 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των μονοκλωνικών αντισωμάτων

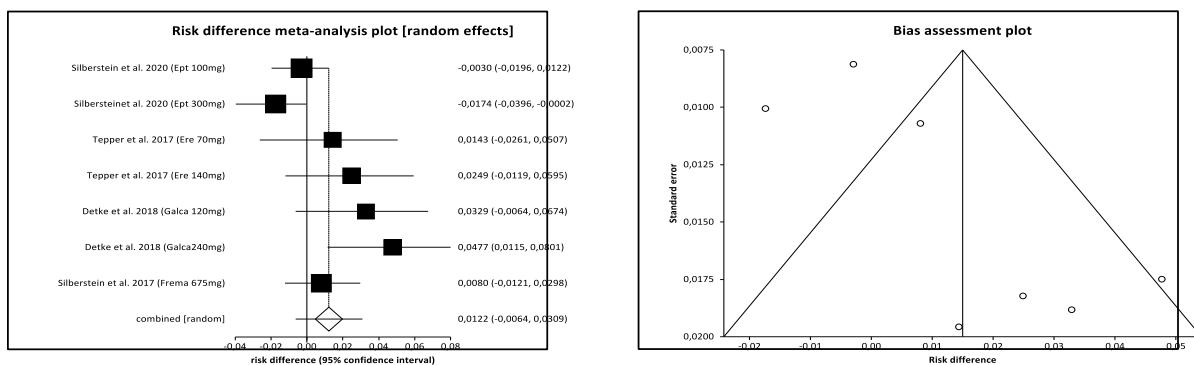
Η συνολική διαφορά απόλυτου κινδύνου των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών των μονοκλωνικών αντισωμάτων υπολογίστηκε 0.0001, 95% CI (-0.003, 0.003). Η ετερογένεια ( $I^2$ ) βρέθηκε 0% με  $P_Q=0.6$  και  $P_E=0.69$ . Στις **Εικόνες 5 και 6** αναπαρίστανται τα forest και funnel plots αντίστοιχα.



**Εικόνα 5 & 6.** Forest plot και funnel plot της διαφοράς απόλυτου κινδύνου των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών των μονοκλωνικών αντισωμάτων της ημικρανίας

## 4.6 Αριθμός συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές των μονοκλωνικών αντισωμάτων

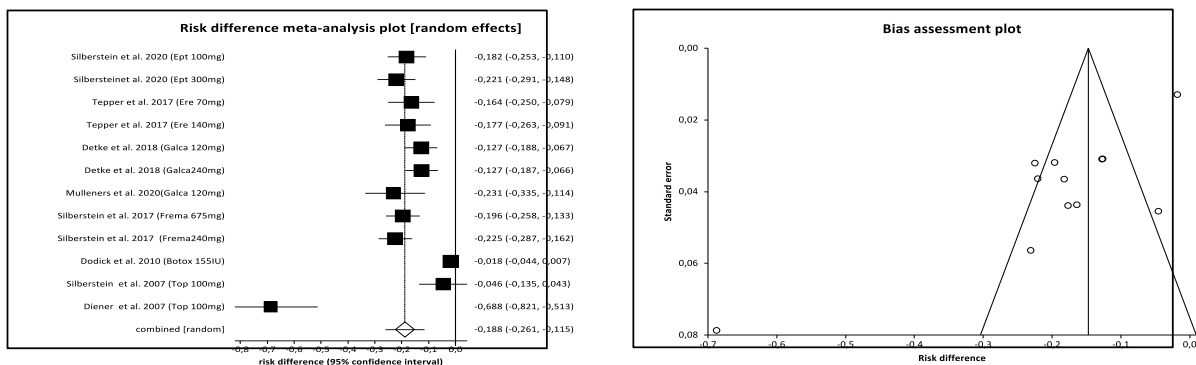
Η συνολική διαφορά απόλυτου κινδύνου του αριθμού συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές των μονοκλωνικών αντισωμάτων υπολογίστηκε 0,012 95% CI (-0.006, 0.03). Η ετερογένεια ( $I^2$ ) βρέθηκε 78% με  $P_Q=0.0001$  και  $P_E=0.03$ . Στις **Εικόνες 7 και 8** αναπαρίστανται τα forest και funnel plots αντίστοιχα.



**Εικόνα 7 & 8.** Forest plot και funnel plot της διαφοράς απόλυτου κινδύνου του αριθμού συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές των μονοκλωνικών αντισωμάτων ημικρανίας

## 4.7 Σύγκριση αποτελεσματικότητας όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων

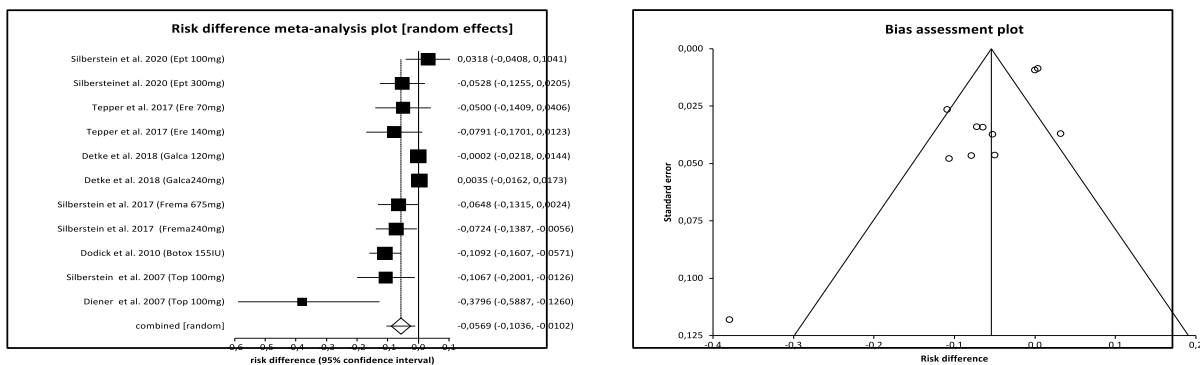
Η συνολική διαφορά απόλυτου κινδύνου της αποτελεσματικότητας όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων υπολογίστηκε 0.188, 95% CI (-0.26, -0.11). Η ετερογένεια ( $I^2$ ) βρέθηκε 93.4% με  $P_Q < 0.0001$  και  $P_E=0.0005$ . Στις **Εικόνες 9** και **10** αναπαρίστανται τα forest και funnel plots αντίστοιχα.



**Εικόνα 9 & 10.** Forest plot και funnel plot της διαφοράς απόλυτου κινδύνου της αποτελεσματικότητας όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων

## 4.8 Σύγκριση ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων

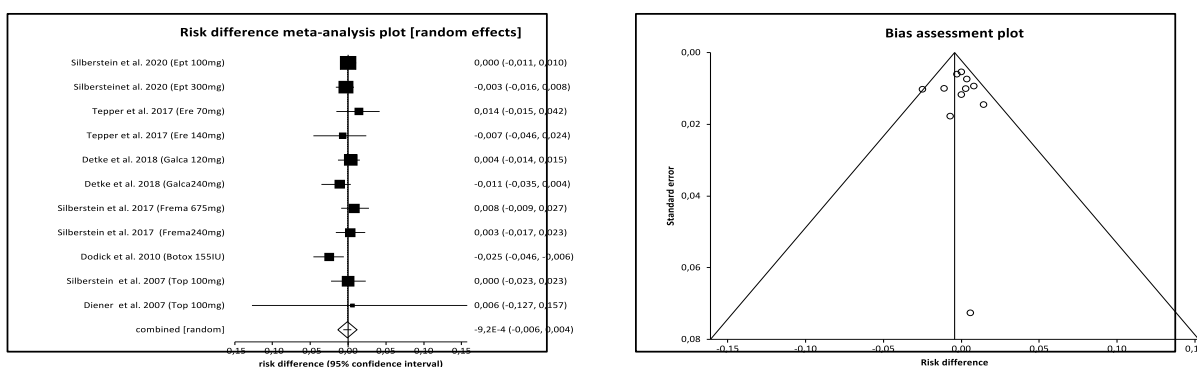
Η συνολική διαφορά απόλυτου κινδύνου των συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων υπολογίστηκε -0.056, 95% CI (-0.10, -0.01). Η ετερογένεια ( $I^2$ ) βρέθηκε 92.9% με  $P_Q < 0.0001$  και  $P_E=0.0035$ . Στις **Εικόνες 11** και **12** αναπαρίστανται τα forest και funnel plots αντίστοιχα.



**Εικόνα 11 & 12.** Forest plot και funnel plot της διαφοράς απόλυτου κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών των όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων

## 4.9 Σύγκριση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων

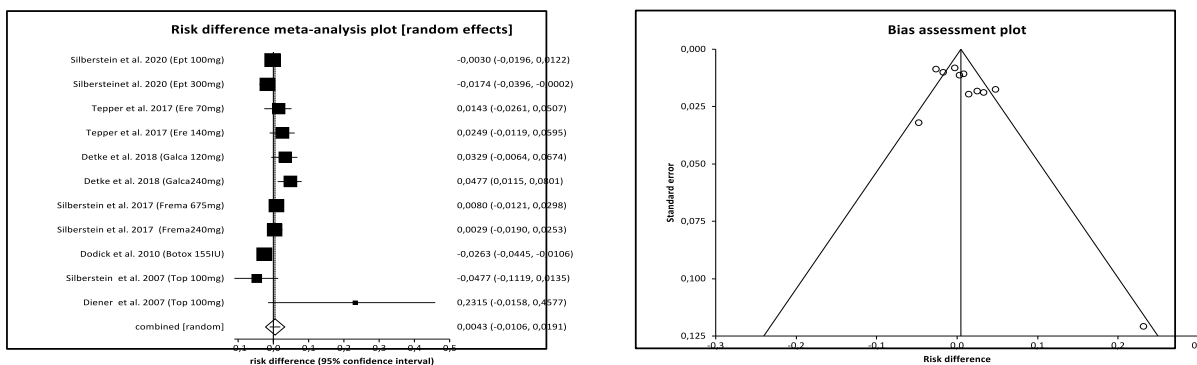
Η συνολική διαφορά απόλυτου κινδύνου των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων υπολογίστηκε  $-0.0009$  95% CI  $(-0.006, 0.004)$ . Η ετερογένεια ( $I^2$ ) βρέθηκε 37,1% με  $P_Q=0.102$  και  $P_E=0.924$ . Στις **Εικόνες 13** και **14** αναπαρίστανται τα forest και funnel plots αντίστοιχα.



**Εικόνα 13 & 14.** Forest plot και funnel plot της διαφοράς απόλυτου κινδύνου των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων

## 4.10 Σύγκριση αριθμού συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων

Η συνολική διαφορά του αριθμού συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων υπολογίστηκε  $0.004$ , 95% CI  $(-0.01, 0.019)$ . Η ετερογένεια βρέθηκε ( $I^2$ ) 74.1% με  $P_Q < 0.0001$  και  $P_E=0.075$ . Στις **Εικόνες 15** και **16** αναπαρίστανται τα forest και funnel plots αντίστοιχα.



**Εικόνα 15 & 16.** Forest plot και funnel plot της διαφοράς απόλυτου κινδύνου του αριθμού συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων

#### 4.11 Κίνδυνος μεροληψίας μελετών μετα-ανάλυσης (Risk of Bias)

Σύμφωνα με το Cochrane Handbook of Systematic Review αξιολογήθηκε ο κίνδυνος μεροληψίας των μελετών και παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**.

**Πίνακας 6.** Κίνδυνος μεροληψίας μελετών μετα-ανάλυσης

Trial ID	Τυχαιοποίηση	Απόκρυψη Κατανομής	Τυφλοποίηση	Ελλιπή δεδομένα	Επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων	Άλλες πηγές μεροληψίας
Silberstein et al. 2020 [15]	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο
Tepper et al. 2017 [16]	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο
Detke et al. 2018 [17]	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο
Mulleners et al. 2020 [18]	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο
Silberstein et al. 2017 [19]	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο
Dodick et al. 2010 [12]	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο
Diener et al. 2007 [8]	Ακαθόριστο Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο
Silberstein et al. 2007 [9]	Ακαθόριστο Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο	Χαμηλό Ρίσκο	Ακαθόριστο Ρίσκο



## **5. Συμπέρασμα**

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία επιλέχθηκε να διενεργηθεί μετα-ανάλυση στα νεότερα φάρμακα της ημικρανίας, δηλαδή τα μονοκλωνικά αντισώματα CGRP, τα οποία αποτελούν μια νέα θεραπευτική προσέγγιση και έχουν δοκιμαστεί εκτενώς σε αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), τόσο για την επεισοδιακή, όσο και για τη χρόνια ημικρανία, δείχνοντας πολλά υποσχόμενη αποτελεσματικότητα και άριστη ασφάλεια [15-19]. Σε ένα τόσο συχνό και σημαντικό και νόσημα, όπως η ημικρανία, 2<sup>η</sup> αιτία αναπηρίας παγκοσμίως σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η ανάπτυξη νέων θεραπειών είναι ζωτικής σημασίας και ελπιδοφόρα. Παρόλα αυτά δεν θα πρέπει να μην συναξιολογείται και το υψηλό κόστος των συγκεκριμένων φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Επιβάλλεται, λοιπόν, διενέργεια συνεχών ελέγχων της αποτελεσματικότητας / παρενεργειών των συγκεκριμένων θεραπειών ώστε να επαναξιολογούνται και να επιλέγεται η όσο το δυνατόν ορθή χορήγηση τους.

Η επιλογή μελέτης της Διαφοράς Απόλυτου Κινδύνου (RD) – παράγωγο μέγεθος του Number Needed to Treat (NNT), για τον προσδιορισμό αποτελεσματικότητας και παρενεργειών έγινε με σκοπό συνέχισης και περαιτέρω διερεύνησης των πρόσφατων βιβλιογραφικών μελετών στο μέγεθος NNT [23,24], ώστε να διερευνηθεί αν η απευθείας σύγκριση των μελετών ενισχύει ή αποδυναμώνει τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα. Το συγκεκριμένο μέγεθος είναι ένα αρκετά εύληπτο μέγεθος που δεν απαιτεί εξειδικευμένες στατιστικές γνώσεις από το ευρύ κοινό, ώστε να το κατανοήσει και να συμμετέχει ενεργά στην επιλογή της φαρμακευτικής παρέμβασης με τον θεράποντα ιατρό. Επιπλέον, αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο μέγεθος για την φαρμακοβιομηχανία, για τις αρχές (FDA & EMA) και τα ασφαλιστικά ταμεία, ώστε να αποφασίζουν την έγκριση και αποζημίωση νέων φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

### **5.1 Ανάδειξη παρόμοιας αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των μονοκλωνικών αντισωμάτων CGRP**

Τα μονοκλωνικά αντισώματα CGRP μεταξύ τους δεν φάνηκε να έχουν διαφορά στην αποτελεσματικότητα, στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και στον αριθμό συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, καθώς τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους αλληλεπικαλύπτονται και τέμνουν τη γραμμή του συνόλου, στις τέσσερις μετρήσεις.

## 5.2 Ανάδειξη παρόμοιας αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών στη σύγκριση μονοκλωνικών αντισωμάτων CGRP και παλαιότερων φαρμακευτικών παρεμβάσεων

Παρόμοια αναδείχθηκε και η σύγκριση αποτελεσματικότητας μεταξύ των μονοκλωνικών αντισωμάτων CGRP και των μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών παρεμβάσεων στη χρόνια ημικρανία [Βοτουλινική Τοξίνη Α (ΒΤΑ) και Τοπιραμάτη]. Συγκεκριμένα στη σύγκριση αποτελεσματικότητας διαπιστώνεται αλληλοεπικάλυψη των διαστημάτων εμπιστοσύνης μεταξύ μονοκλωνικών αντισωμάτων CGRP, Βοτουλινικής Τοξίνης Α (ΒΤΑ) και Τοπιραμάτης (Silberstein et al. 2007), ενώ παρατηρείται διαφοροποίηση στη μελέτη Τοπιραμάτης (Diener et al. 2007). Η σύγκριση στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και στον αριθμό συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δεν ανέδειξε διαφορές.

## 5.3 Περιορισμοί

Στη συγκεκριμένη μελέτη προέκυψαν και σημαντικοί περιορισμοί. Η χρήση των μεγεθών NNT και RD για συγκρίσεις μεταξύ των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών προϋποθέτει ομοιογένεια σχετικά τον σχεδιασμό των μελετών και με τους ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτές. Αν και όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ήταν αρκετά όμοιες όσον αφορά τον σχεδιασμό, τα δημογραφικά στοιχεία και τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, οι ανομοιογένειες δύναται να είναι πηγές μεροληψίας. Τα NNT και RD όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων εκτιμήθηκαν από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οπότε συνεπάγεται ότι ισχύουν για πληθυσμούς που μπορεί να διαφέρουν από αυτούς της καθημερινής κλινικής πρακτικής και αφορούν συγκεκριμένες χρονικές περιόδους, ανάλογα με την περίοδο διενέργειας της εκάστοτε κλινικής δοκιμής. Παράλληλα, πρέπει να αναφερθεί ότι οι ανεπιθύμητες και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενός φαρμάκου μπορούν να εμφανιστούν για πρώτη φορά όταν έχει ήδη τεθεί σε κυκλοφορία και η επίπτωση και η σοβαρότητα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας μπορεί να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια μετά την κυκλοφορία.

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή Mulleners et al. 2020 [18], δεν συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση ανεπιθύμητων, σοβαρών ανεπιθύμητων και συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, διότι τα αποτελέσματα στα συγκεκριμένα μέτρα έκβασης αφορούσαν και ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία.

Τέλος, ένας σημαντικός περιορισμός αφορά τα υψηλά ποσοστά ετερογένειας ορισμένων μετρήσεων που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση, γεγονός που δυσκολεύει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μεγάλος βαθμός ετερογένειας στις

ανεπιθύμητες ενέργειες και στον αριθμό συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές των μονοκλωνικών αντισωμάτων, στη σύγκριση αποτελεσματικότητας, ανεπιθύμητων ενεργειών και αριθμού συμμετεχόντων που αποχώρησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όλων των φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

#### **5.4 Μελλοντικές κατευθύνσεις**

Κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή οικονομικοτεχνικών μελετών κόστους-απόδοσης για τις συγκεκριμένες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως και “head-to-head” τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που θα συγκρίνουν ευθέως το θεραπευτικό όφελος των φαρμακευτικών παρεμβάσεων ως προς κλινικά σημαντικά καταληκτικά σημεία-στόχους. Η δυσκολία διεξαγωγής τέτοιων μελετών οφείλεται στο υψηλό κόστος και στο μεγάλο αριθμό ασθενών που απαιτείται προκειμένου να αναγνωρισθεί η ισοδυναμία ή η ανωτερότητα μίας θεραπευτικής επιλογής έναντι μιας άλλης.

Με αυτόν τον τρόπο θα επιτευχθούν τόσο η ορθή χορήγηση των συγκεκριμένων φαρμάκων από τη νευρολογική κοινότητα όσο και η διάσωση των ταμείων που πρόκειται να καλύπτουν τα συγκεκριμένα φάρμακα.

## **6. Αναφορές**

1. Rizzoli P., Mullally W. J. (2018). Headache. *The American Journal of Medicine*, 131(1), 17–24.
2. Robbins M., Grosberg B.M., Robbins R., Headache. Willey-Blackwell, 2013.
3. Eigenbrodt A. K., Ashina H., Khan, S., Diener H.-C., Mitsikostas D. D., Sinclair A. J., Ashina M., et al. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, 17(8), 501–514.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
5. Charles A. and Hansen J.M. (2015) Migraine Aura: New Ideas about Cause, Classification, and Clinical Significance. *Current Opinion in Neurology*, 28, 255-260.
6. Bigal M., Lipton R. (2006) Migraine at all ages. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Jun;10(3):207-13.
7. Kouremenos E., Arvaniti C., Constantinidis T.S., Giannouli E., Fakas N., Kalamatas T. et al, and Hellenic Headache Society. Consensus of the Hellenic Headache Society on the diagnosis and treatment of migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2019; 20:113.
8. Diener H.-C., Bussone G., Oene J. V., Lahaye M., Schwalen S., & Goadsby P. (2007). Topiramate Reduces Headache Days in Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Cephalalgia*, 27(7), 814–823.
9. Silberstein S. D., Lipton R. B., Dodick D. W., Freitag F. G., Ramadan N., Mathew N., Brandes J.L., Bigal M., Saper J., Ascher S., Jordan, Donna M. R.N., Greenberg S.J., Hulihan J., Mathew, N. (2007). Efficacy and Safety of Topiramate for the Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(2), 170–180.
10. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet Ew, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial, *Brain*, 2019;142:5:1203-1214.
11. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51: 1358–1373.
12. Dodick D.W., Turkel C.C., Ronald E. DeGryse M.S., Aurora S.K., Silberstein S.D., Lipton R.B., Diener H.C., Brin M.F (2010). OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results from the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(6), 921–936.
13. Ho Tw, Edvinsson L. and Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat. Rev. Neurol.* 2010;6, 573- 582.
14. Christensen C.E., Younis S., Deen M., Khan S., Gha- nizada H., Ashina M. Migraine induction with calcitonin gene-related peptide in patients from erenumab trials. *J Headache Pain* 2018; 19:1:105.

15. Silberstein, S., Diamond M., Hindiyeh N. A., Biondi, D. M., Cady, R., Hirman, J., Allan B., Pederson S., Schaeffler B., Smith, J. (2020). Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy–2) study. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1).
16. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425–434.
17. Detke H. C., Goadsby P. J., Wang S., Friedman D. I., Selzler K. J., Aurora, S. K. (2018). Galcanezumab in chronic migraine. *Neurology* 2018; 91: 24 e2211–e2222.
18. Mulleners W.M., Byung-Kun K., Láinez M.J.A, Lanteri-Minet M., Pozo-Rosich P., Shufang W., Tockhorn-Heidenreich A., Aurora S.K., Nichols R.M., Yunes-Medina L., Detke H.C. (2020). Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*, 19(10), 814–825.
19. Silberstein S. D., Dodick D. W., Bigal M. E., Yeung P. P., Goadsby P. J., Blankenbiller T., Grozinski-Wolff M. B.S., Ronghua Yang, Ma Y., M.S., Aycardi, E. (2017). Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2113–2122.
20. *Practical Statistics for Medical Research (Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science)* D. G. Altman Copyright Year 1990.
21. Porta, Miquel, (2014). "Dictionary of Epidemiology - Oxford Reference"
22. J., Rothman, Kenneth (2012). *Epidemiology: an introduction (2nd ed.)*. New York, NY: Oxford University Press. pp. 66, 160, 167.
23. Drellia, K., Kokoti, L., Deligianni, C. I., Papadopoulos, D., Mitsikostas, D. D. (2021). Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*, 41(7), 851–864.
24. 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*, 41(11-12): 1222–1239.