

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ**

Μαρία Σ. Μπαλτογιάννη
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Β ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

*Στη μητέρα μου Φυγαλία
και
στην πεθερά μου Βασιλική*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το έναυσμα για την εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε η συνεχώς αυξανόμενη ανησυχία στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία, όσον αφορά την έλλειψη επαρκώς τεκμηριωμένων πληροφοριών σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να ενέχει η χρήση τους στα παιδιά. Είναι γνωστό ότι πολλές φορές αποφεύγεται η χρήση φαρμάκων στα παιδιά που έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικά στους ενήλικες καθώς επίσης και ότι χορηγούνται σε αυτά φάρμακα αναποτελεσματικά ή ακόμη και επιβλαβή, λόγω της απουσίας υψηλής ποιότητας κλινικών δοκιμών στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η έκταση και οι επιπτώσεις της εφαρμογής θεραπειών στα παιδιά από κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν μόνο σε ενήλικες δεν έχουν μελετηθεί σε βάθος. Σε περίπτωση επομένως που οι μελέτες αποτελεσματικότητας ανάμεσα στις δύο αυτές ηλικιακές ομάδες δείχνουν σταθερά διαφορετικά αποτελέσματα γίνεται ιδιαίτερα εμφανές το μέγεθος του προβλήματος. Συνεπώς, μία εμπειρική εκτίμηση της συμφωνίας των ευρημάτων μελετών αποτελεσματικότητας που πραγματοποιήθηκαν για το ίδιο ιατρικό πρόβλημα και για την ίδια ιατρική παρέμβαση και στα παιδιά και στους ενήλικες θεωρήθηκε άκρως ενδιαφέρουσα και αποτέλεσε το σκοπό της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Με την ολοκλήρωση της εκπόνησης της διδακτορικής αυτής διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω το Διευθυντή του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας και επιβλέποντα της διατριβής Καθηγητή κ. Ιωάννη Ιωαννίδη καθώς επίσης και την Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής κ. Δέσποινα Κοντοπούλου-Ιωαννίδη για την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση

αυτού του ερευνητικού έργου. Οφείλω να ομολογήσω ότι ο μοναδικός τρόπος με τον οποίο με καθοδήγησαν, ο ενθουσιασμός που μου μετέδωσαν, η αμεσότητα της επικοινωνίας που είχαμε και οι ανεκτίμητες γνώσεις που απλόχερα μου πρόσφεραν θα μείνουν για πάντα στη μνήμη μου.

Ευχαριστίες επίσης οφείλω και στα δύο άλλα μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής κ. Ιωάννη Δημολιάτη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Υγιεινής κ. Ιωάννη Αλαμάνο, για τα χρήσιμα σχόλια και τις παρατηρήσεις τους.

Ένα ακόμη μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στο διδάκτορα κ. Νικόλαο Πατσόπουλο και στην Επίκουρη Καθηγήτρια του Εργαστηρίου Υγιεινής κ. Ευαγγελία Ντζάνη για την βοήθειά τους και για την άψογη συνεργασία που είχαμε όλο αυτό τον καιρό.

Ευχαριστώ επίσης θερμά την Καθηγήτρια Νεογνολογίας και Διευθύντριά μου κ. Στυλιανή Ανδρονίκου για την εμπιστοσύνη που έδειξε προς το πρόσωπό μου και για την συνεχή της παρότρυνση για την όσο το δυνατόν ταχύτερη αποπεράτωση αυτής της διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και προς την οικογένειά μου για την υπομονή και αμέριστη συμπαράστασή της στο δύσκολο και απαιτητικό έργο της εκπόνησης μίας διατριβής.

Από την παρούσα διατριβή προέκυψε η παρακάτω εργασία προς δημοσίευση:

Contopoulos-Ioannidis DG, Baltogianni MS, Ioannidis JP. Comparative Efficacy of Medical Interventions in Adults and Children: Evaluation of Multiple Meta-analyses

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
2.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	6
2.1.1 Υλικό και κριτήρια επιλογής	6
2.1.2 Εξαγωγή δεδομένων και ορισμοί	7
2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	9
2.2.1 Ποσοτική σύνθεση δεδομένων	9
2.2.2 Λογισμικό	11
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	12
2.3.1 Κατάλληλα θέματα	12
2.3.2 Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μετα-αναλύσεων	12
2.3.3 Συνολική ποσοτική σύνθεση	14
2.3.4 Ανάλυση υπο-ομάδων και δευτερογενής ανάλυση	18
2.3.5 Αναλογικά θεραπευτικά αποτελέσματα ενηλίκων έναντι παιδιών σε συγκεκριμένα θέματα	21
2.3.6 Σημαντικές διαφορές των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες	22
2.3.7 Θέματα χωρίς καθόλου συμβάματα σε καμία παιδιατρική κλινική δοκιμή	27

2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	27
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	73
ABSTRACT	75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 1	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 2	82

ΕΙΚΟΝΕΣ/ ΠΙΝΑΚΕΣ

1. **Εικόνα 1.** Διάγραμμα ροής για την αναγνώριση των κατάλληλων θεμάτων 13
2. **Εικόνα 2.** Διάγραμμα δένδρου που παρουσιάζει τον σχετικό λόγο αναλογιών (ROR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για κάθε ένα από τα 128 συμπεριλαμβανόμενα θέματα και το συνοπτικό σχετικό λόγο αναλογιών (sROR) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ρόμβος) υπολογισμένα με βάση το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων 15
3. **Πίνακας 1.** Σχετικοί λόγοι αναλογιών ενηλίκων έναντι παιδιών 17
4. **Εικόνα 3.** Διάγραμμα δένδρου ανά κατηγορία νόσου 19
5. **Εικόνα 4.** Διάγραμμα δένδρου ανά έκβαση 20
6. **Πίνακας 2.** Στατιστικά σημαντικές διαφορές στα θεραπευτικά αποτελέσματα των ενηλίκων σε σύγκριση με τα παιδιά 23
7. **Συμπληρωματικός Πίνακας 1** 38
8. **Συμπληρωματικός Πίνακας 2** 55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα παιδιά αποτελούν σημαντικά μέλη της κοινωνίας, καθώς συνιστούν το μέλλον αυτής. Η βελτίωση επομένως της υγείας τους μπορεί να έχει τεράστιο αντίκτυπο στην δημόσια υγεία και θα πρέπει να αποτελεί κυρίαρχο στόχο. Πολλές φορές όμως δεν είναι ιδιαίτερα σαφής ο τρόπος με τον οποίο η κοινωνία καθορίζει και αποδίδει τους οικονομικούς της πόρους ή δημιουργεί πολιτικές που διασφαλίζουν ότι οι επενδύσεις αφορούν τον τομέα της υγείας των παιδιών. Η ανεπαρκής επένδυση σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της μη ικανοποιητικής απόδοσης των πόρων αυτών.

Οι παιδίατροι καθώς και ιατροί άλλων ειδικοτήτων που ασχολούνται με τη φροντίδα των παιδιών πολλές φορές αναγκάζονται είτε να στερούν από τα παιδιά θεραπείες που έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικές στους ενήλικες, είτε να συνταγογραφούν φάρμακα, για τα οποία δεν υπάρχει επαρκώς τεκμηριωμένη πληροφορία σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους και τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να ενέχουν για την συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.¹ Με άλλα λόγια, μπορεί να αποφεύγεται η χρήση αποτελεσματικών φαρμάκων καθώς επίσης να χρησιμοποιούνται φάρμακα αναποτελεσματικά ή ακόμη και επιβλαβή λόγω της έλλειψης επαρκώς τεκμηριωμένης πληροφορίας.

Είναι γνωστές από το παρελθόν σοβαρά βλαπτικές επιδράσεις φαρμάκων σε παιδιά που εκτέθηκαν σε αυτά, λόγω ανεπαρκούς έρευνας. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η χρήση χλωραμφενικόλης σε νεογνά που προκαλεί το σύνδρομο φαιού νεογνού, βεραπαμίλης σε βρέφη με

υπερκοιλιακή ταχυκαρδία που είναι υπεύθυνη για ανθεκτική υπόταση και θάνατο, ντομπεριδόνης που ενοχοποιείται για σοβαρή εξωπυραμιδική δυσλειτουργία και κατακράτηση ούρων χρήζουσα νοσηλείας, θαλιδομίδης που προκαλεί φωκομελία στο έμβρυο, ασπιρίνης που ευθύνεται για το σύνδρομο Reye's σε παιδιά με ιογενείς λοιμώξεις, καθώς και πολλά άλλα.

Παρ' όλα αυτά η χρήση φαρμάκων που δεν έχουν πάρει έγκριση για τα παιδιά (unlicensed drugs) ή χορηγούνται πέραν των παιδιατρικών ενδείξεων (off-label drugs) αποτελεί ένα διεθνές πρόβλημα.²⁻⁴ Στην πραγματικότητα, μόνο το ένα τρίτο των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στα παιδιά έχουν μελετηθεί επαρκώς σε αυτόν τον πληθυσμό και έχουν κατάλληλες πληροφορίες στις οδηγίες χρήσεως του προϊόντος. Για τα υπόλοιπα δύο τρίτα των φαρμάκων, πληροφορίες σχετικά με την δοσολογία, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους είναι ανεπαρκείς ή ανύπαρκτες. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία του πληθυσμού τόσο πιθανότερη είναι η έλλειψη πληροφοριών. Το πρόβλημα μάλιστα είναι οξύτερο στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών όπου το 62% των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται δεν έχουν πάρει έγκριση για χρήση σε πρόωρα νεογνά, καθώς και το 64% των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε νεογέννητα. Δυστυχώς όμως δεν υπάρχει καμία εναλλακτική θεραπευτική επιλογή ανάμεσα στα λίγα διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν εγκριθεί για χρήση σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά. Ουσιαστικά, αν οι ιατροί της παιδιατρικής κοινότητας γενικότερα, περιορίζαν την συνταγογράφηση φαρμάκων μόνο σε αυτά που ήταν ειδικά εγκεκριμένα για παιδιατρική χρήση, θα είχαν στη διάθεσή τους ένα σχετικά μειωμένο φάσμα φαρμακευτικών ουσιών και τα παιδιά θα στερούνταν θεραπείες με πολλά καινούργια σύγχρονα φάρμακα.

Από την άλλη πλευρά, στους τομείς εκείνους που πραγματοποιήθηκαν πολυκεντρικές καλά οργανωμένες παιδιατρικές κλινικές δοκιμές, οι αλλαγές στην κλινική πρακτική και τα αποτελέσματα στην έκβαση της υγείας των παιδιών ήταν αξιοσημείωτα. Μερικά παραδείγματα αποτελούν η θεαματική μείωση της θνητότητας των παιδιών από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και των νεογνών από μεγάλο βαθμού προωρότητα. Ωστόσο οι ιατροί της παιδιατρικής κοινότητας τονίζουν διαρκώς την γενικότερη έλλειψη τέτοιων υψηλής ποιότητας κλινικών δοκιμών σε παιδιά. Αυτό στην πραγματικότητα ισχύει ιδιαίτερα ειδικά όσον αφορά τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες θεωρούνται ως «χρυσός κανόνας» των κλινικών δοκιμών, καθώς παρέχουν ισχυρές εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων, όταν αυτές πραγματοποιούνται κατάλληλα.

Οι κυβερνήσεις, η βιομηχανία, οι χρηματοδοτικοί οργανισμοί, οι ερευνητές και οι κλινικοί ιατροί είναι συνυπεύθυνοι για την εστίαση των προτεραιοτήτων της έρευνας στους ενήλικες, λόγω του μεγαλύτερου φορτίου νοσηρότητας των ενηλίκων σε συνδυασμό με εμφανείς οικονομικούς λόγους.²³ Ως αποτέλεσμα, τα ίσα δικαιώματα των παιδιών για συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές έχουν παραβλεφθεί σε μεγάλο βαθμό. Από την άλλη πλευρά η κλινική έρευνα στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι σαφώς πιο δύσκολο να πραγματοποιηθεί σε σύγκριση με την έρευνα στους ενήλικες. Πιθανοί λόγοι της σχετικής έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών στα παιδιά αποτελούν το μικρότερο μέγεθος του παιδιατρικού πληθυσμού στην αγορά φαρμάκων σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων, ο μικρότερος αριθμός ασθενών ανά νόσημα, η ανάγκη να μελετηθούν παιδιά διαφορετικών ηλικιών, η ανάγκη για ειδικά παιδιατρικά σκευάσματα και το υψηλό κόστος των μελετών συγκριτικά με

μέγεθος του αγοραστικού κοινού. Ανασταλτικούς, επίσης, παράγοντες της έλλειψης τέτοιων μελετών αποτελούν οι ηθικοί ενδοιασμοί που σχετίζονται με την τραυματική εμπειρία των παιδιών σε περιπτώσεις συμμετοχής τους σε φαρμακοκινητικές μελέτες καθώς και η ανάγκη λήψης έγγραφης συγκατάθεσης από τους γονείς που πρέπει να λάβουν αποφάσεις για λογαριασμό των παιδιών τους. Ο ουδός λήψης της γονεϊκής συγκατάθεσης είναι τις περισσότερες φορές αρκετά υψηλός, λόγω της έντονης ανησυχίας για άγνωστες ή απρόβλεπτες μελλοντικές παρενέργειες και της πιθανότητας να λάβουν τα παιδιά τους κάποια θεραπεία, που αργότερα να αποδειχτεί αναποτελεσματική ή ακόμη και επιβλαβής. Τέλος, επιπρόσθετους λόγους της σχετικής έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών στα παιδιά πιθανώς αποτελούν τα προβλήματα στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων και η έλλειψη οικονομικών κινήτρων πέραν της φάσης προστασίας της φαρμακευτικής πατέντας για τους παρασκευαστές παιδιατρικών φαρμάκων.⁵ Ως εκ τούτου, αποτελέσματα από μελέτες που πραγματοποιούνται σε ενήλικες εφαρμόζονται πολλές φορές σε παιδιά. Συχνά επίσης, όσον αφορά τα παιδιά, απαιτούνται μόνο μελέτες φαρμακοκινητικής και ασφάλειας, ενώ μελέτες αποτελεσματικότητας δεν θεωρούνται απαραίτητες σε περίπτωση που έχουν πραγματοποιηθεί αντίστοιχες μελέτες σε ενήλικες.^{2,6} Θα πρέπει ακόμη να υπογραμμιστεί ότι η ανεπαρκής αντιπροσώπευση των παιδιών σε κυρίαρχες κλινικές δοκιμές ενηλίκων δεν διασφαλίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων στα παιδιά.

Η έκταση και οι επιπτώσεις της εφαρμογής θεραπειών σε παιδιά από κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν μόνο σε ενήλικες δεν έχει μελετηθεί σε βάθος. Δεν πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι τα παιδιά έχουν διαφορετικό φάσμα ασθενειών και μεταβολίζουν τα φάρμακα διαφορετικά, με αποτέλεσμα

η απάντησή τους σε θεραπείες να είναι απρόβλεπτη σε σύγκριση με αυτή των ενηλίκων. Επίσης, οι διαφορές στην κάθαρση φαρμάκων στους παιδιατρικούς ασθενείς δεν μπορεί να εξηγηθεί πάντα από τις αλλαγές του βάρους σώματος και η προσαρμογή των δόσεων δεν θα πρέπει να καθοδηγείται μόνο από αυτές. Για παραδείγματα οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης είναι αποτελεσματικοί για τη θεραπεία της κατάθλιψης των ενηλίκων ενώ αυξάνουν τον κίνδυνο αυτοκτονιών στα παιδιά. Η μακροχρόνια εξάλλου θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή θέτει τα παιδιά σε κίνδυνο καταστολής της ανάπτυξής τους, κάτι που δεν απασχολεί τους ενήλικες ασθενείς. Επιπλέον, η φαινοβαρβιτάλη έχει κατασταλτική επίδραση στους ενήλικες αλλά μπορεί να προκαλέσει παράδοξη υπερδιέγερση στα παιδιά. Είναι λοιπόν εμφανές ότι η παραπάνω τακτική μπορεί να είναι ακατάλληλη σε περίπτωση που οι μελέτες αποτελεσματικότητας δείχνουν σταθερά διαφορετικά αποτελέσματα ανάμεσα στα παιδιά και στους ενήλικες.

Για το λόγο αυτό στην παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε μία εμπειρική αποτίμηση της συμφωνίας των ευρημάτων μελετών αποτελεσματικότητας που πραγματοποιήθηκαν για το ίδιο ιατρικό πρόβλημα και για την ίδια ιατρική παρέμβαση και στις δύο ηλικιακές ομάδες. Εκτιμήθηκε ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών παρεμβάσεων βασισμένων σε δεδομένα της Βάσης Δεδομένων Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane (Cochrane Database Systematic Reviews) με σκοπό την εύρεση συμφωνίας ή διαφωνίας των αποτελεσμάτων δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και ενήλικες, το μέγεθος των διαφορών αυτών, καθώς και το πότε αυτές δύναται να συμβούν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 Υλικό και κριτήρια επιλογής

Στην παρούσα ερευνητική εργασία συμπεριελήφθησαν συστηματικές ανασκοπήσεις, δημοσιευμένες στη Βάση Δεδομένων Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane (Τεύχος 1, 2007), που αφορούν νοσήματα/καταστάσεις με επίπτωση και σε παιδιά και σε ενήλικες, και οι οποίες εκτιμούν την αποτελεσματικότητα ιατρικών παρεμβάσεων (συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων, εμβολιασμών, βιταμινών, βιολογικών παραγόντων και άλλων παρεμβάσεων, που δεν απαιτούν χειρουργείο ή κάποιου είδους επεμβατική αντιμετώπιση) έναντι άλλων ενεργών ιατρικών θεραπειών ελέγχου, εικονικών φαρμάκων ή καμίας θεραπείας. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες μία συστηματική ανασκόπηση αναφερόταν σε περισσότερες από μία κατάλληλες συγκρίσεις της υπό έρευνα παρέμβασης έναντι των μαρτύρων, κάθε μία από αυτές τις συγκρίσεις συμπεριλαμβανόταν χωριστά. Για λόγους συνέπειας η παρούσα ερευνητική εργασία περιορίστηκε σε συγκρίσεις που αφορούσαν διχότομες πρωτογενείς εκβάσεις για τις οποίες είχε επιτευχθεί ποσοτική σύνθεση των δεδομένων. Περιορίστηκε, επίσης, σε θέματα για τα οποία υπήρχαν δεδομένα για τη διχότομη πρωτογενή έκβαση από τουλάχιστον μία κλινική δοκιμή σε ενήλικες και μία σε παιδιά. Παρ' όλα αυτά, όταν στον τίτλο της συστηματικής ανασκόπησης δηλωνόταν ότι αυτή αφορούσε μία μόνο ηλικιακή ομάδα, ερευνήθηκε η περίπτωση να υπάρχει μία άλλη συστηματική ανασκόπηση στην Βάση Δεδομένων Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane για το ίδιο θέμα που να εστιαζόταν στην

αντίθετη ηλικιακή ομάδα. Στην περίπτωση αυτή τα δεδομένα από τις δύο συμπληρωματικές συστηματικές ανασκοπήσεις εξετάζονταν μαζί.

Από την ερευνητική αυτή εργασία αποκλείστηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες αφορούσαν χειρουργικές, ψυχολογικές, κοινωνικές παρεμβάσεις, παρεμβάσεις συμπεριφοράς ή εκτίμηση ιατρικών συσκευών, καθώς και οι ανασκοπήσεις εκείνες που εστιάζονταν αποκλειστικά σε παρενέργειες. Επίσης αποκλείστηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις στις οποίες δεν ήταν δυνατόν να ξεκαθαριστεί ποια ήταν η υπό έρευνα παρέμβαση σε σύγκριση με την παρέμβαση ελέγχου, καθώς και εκείνες που είχαν μόνο συνεχείς πρωτογενείς εκβάσεις. Τέλος, δεν συμπεριελήφθησαν συστηματικές ανασκοπήσεις στις οποίες δεν είχε γίνει καμία ποσοτική σύνθεση των δεδομένων, ούτε συνολική, ούτε για κάποια από τις επιμέρους υπο-ομάδες, καθώς επίσης και εκείνες που δεν κάλυπταν και τις δύο ηλικιακές ομάδες, άλλα ούτε είχαν κάποια συμπληρωματική ανασκόπηση η οποία να αφορά το αντίθετο ηλικιακό φάσμα.

2.1.2 Εξαγωγή δεδομένων και ορισμοί

Από κάθε κατάλληλη μετα-ανάλυση της Βάσης Δεδομένων Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane ελήφθησαν οι ακόλουθες πληροφορίες: ID, τίτλος συστηματικής ανασκόπησης, διχότομη πρωτογενής έκβαση αποτελεσματικότητας, πειραματική παρέμβαση και παρέμβαση ελέγχου, επιμέρους μελέτες ανά συστηματική ανασκόπηση, αριθμός ασθενών και αριθμός συμβαμάτων για κάθε σκέλος της μελέτης και ηλικιακή ομάδα (ενήλικες, παιδιά, μεικτός πληθυσμός ή άγνωστης ηλικίας πληθυσμός) για κάθε μελέτη χωριστά.

Σε περίπτωση που υπήρχαν περισσότερες από μία πρωτογενείς εκβάσεις ή υπήρχαν πολλαπλές διχότομες εκβάσεις, χωρίς να προσδιορίζεται ποια από αυτές είναι η πρωτογενής έκβαση, χρησιμοποιήθηκε ο ακόλουθος αλγόριθμος: 1) Η θνητότητα επιλεγόταν ως πρωτογενής έκβαση, εκτός αν χαρακτηριζόταν στη μελέτη ως δευτερογενής ή υπήρχε μηδενικός αριθμός θανάτων σε περισσότερες από τις μισές μελέτες. 2) Σε περίπτωση που η θνητότητα δεν μπορούσε να επιλεγεί ως πρωτογενής έκβαση για τους παραπάνω λόγους, επιλεγόταν εκείνη η διχότομη έκβαση με τον μεγαλύτερο αριθμό μελετών. 3) Αν περισσότερες από μία διχότομες εκβάσεις αποτελεσματικότητας είχαν τον ίδιο αριθμό μελετών επιλεγόταν εκείνη με τον μέγιστο αριθμό συμβαμάτων συνολικά.

Ο προσδιορισμός της υπό έρευνας παρέμβασης, σε αντίθεση με την παρέμβαση ελέγχου στους μάρτυρες, όταν συγκρίνονταν δύο ενεργείς παρεμβάσεις, στηριζόταν στον καθορισμό αυτής από τους συγγραφείς της ανασκόπησης της Cochrane. Στις περιπτώσεις που αυτό δεν ήταν σαφές, βρισκόταν ποια παρέμβαση είχε ανακαλυφθεί πρώτη, σύμφωνα με το Merck Index 2006 και/ ή τη Wikipedia και αυτή εθεωρείτο ως παρέμβαση ελέγχου.

Για τις κλινικές εκείνες δοκιμές στις οποίες η ανασκόπηση της Cochrane δεν καθόριζε τις ηλικίες των ασθενών τους, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι κανόνες για τον καθορισμό των ηλικιακών ομάδων. Ως «ενήλικος» θεωρήθηκε ο πληθυσμός του οποίου το κατώτερο ηλικιακό όριο, όπως αυτό αναφερόταν στην ανασκόπηση της Cochrane, δεν εκτεινόταν κάτω των 12 ετών και το ανώτερο ηλικιακό όριο ξεπερνούσε τα 20 έτη. Ως «παιδιατρικός» θεωρήθηκε ο πληθυσμός του οποίου το κατώτερο ηλικιακό όριο ήταν κάτω των 12 ετών, ενώ το ανώτερο δεν ξεπερνούσε τα 20 έτη. «Μεικτός» πληθυσμός ορίσθηκε

εκείνος του οποίου το κατώτερο ηλικιακό όριο εκτεινόταν κάτω των 12 ετών και το ανώτερο άνω των 20 ή και το κατώτερο και το ανώτερο όριο βρίσκονταν ανάμεσα στο ηλικιακό φάσμα των 12 με 20 ετών. «Άγνωστος» θεωρήθηκε ο πληθυσμός του οποίου το ηλικιακό φάσμα δεν αναφερόταν καθόλου στην ανασκόπηση της Cochrane.

2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

2.2.1 Ποσοτική σύνθεση δεδομένων

Εκτιμήθηκε η συμφωνία των αποτελεσμάτων των μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και ενήλικες για το ίδιο νόσημα. Αρχικά, υπολογίσθηκε ο λόγος αναλογιών (odds ratio-OR) χωριστά για τις μελέτες που αφορούσαν παιδιά και χωριστά για εκείνες που αφορούσαν ενήλικες για το κάθε νόσημα. Όταν υπήρχαν πολλές κλινικές δοκιμές για μία ηλικιακή ομάδα, αυτές συνδυάζονταν με μοντέλο τυχαίων (random effects model)⁷ και μοντέλο σταθερών αποτελεσμάτων (fixed effects model).⁸ Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία I^2 και η διακύμανση μεταξύ των μελετών με τη δοκιμασία τ^2 . Δεδομένου του γενικά μικρού αριθμού μελετών ανά μετα-ανάλυση και ανά ηλικιακή υπο-ομάδα, συνήθως υπάρχει αξιοσημείωτα μεγάλη αβεβαιότητα στο I^2 και οι μεταξύ των μελετών εκτιμητές διακύμανσης και οι συμπερασματολογίες σχετικά με την ετερογένεια θα πρέπει να είναι προσεκτικές.⁹ Όλα τα δεδομένα που αφορούσαν παρεμβάσεις και αποτελέσματα, όπου χρειαζόταν, αντιστρέφονταν, ούτως ώστε το υπολογιζόμενο OR να αναφέρεται πάντοτε σε αρνητική έκβαση. Επίσης, τα συγκρινόμενα σκέλη αφορούσαν πάντα την πειραματική παρέμβαση έναντι της παρεμβάσεως ελέγχου. Ως συνέπεια, $OR < 1.00$ σημαίνει πάντα ότι η

πειραματική παρέμβαση είναι πιο αποτελεσματική από αυτή των μαρτύρων.

Στη συνέχεια για κάθε νόσο υπολογίσθηκε ο σχετικός λόγος αναλογιών (relative odds ratio- ROR) των κλινικών δοκιμών σε ενήλικες έναντι αυτών σε παιδιά, διαιρώντας το OR των ενηλίκων με το OR των παιδιών. Μία νόσος με $ROR < 1.00$ σημαίνει ότι η πειραματική παρέμβαση έχει σχετικά δυσμενέστερα αποτελέσματα στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες.¹⁰

Ακολούθως υπολογίσθηκε ο συνοπτικός σχετικός λόγος αναλογιών (summary Relative Odds Ratio- sROR) για όλες τις νόσους συνδυάζοντας τους φυσικούς λογάριθμους όλων των μεμονωμένων RORs για κάθε θέμα, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων το οποίο λαμβάνει υπ' όψη την αναπόφευκτα μεγάλη ετερογένεια των νόσων και των παρεμβάσεων που συνετέθησαν και την παρατηρούμενη ετερογένεια μεταξύ των θεμάτων στους εκτιμητές των ROR. Επίσης υπολογίσθηκε ξανά η ετερογένεια μεταξύ των νόσων χρησιμοποιώντας και το I^2 και το τ^2 .

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση υπο-ομάδων σύμφωνα με την κατηγορία της νόσου και τον τύπο του αποτελέσματος (θνητότητα ή μη θνητότητα). Από τη βασική ανάλυση αποκλείστηκαν μελέτες με «μεικτό» ηλικιακό πληθυσμό, καθώς και εκείνες όπου το ηλικιακό φάσμα δεν ήταν σαφές. Σε δευτερογενή ανάλυση που πραγματοποιήθηκε οι μελέτες με «μεικτό» πληθυσμό και πληθυσμό «αγνώστων» ηλικιακά ορίων συνδυάστηκαν με τις μελέτες των ενηλίκων και αναλύθηκαν έναντι των παιδιατρικών μελετών. Τα θέματα στα οποία δεν υπήρχαν καθόλου συμβάματα ούτε στις μελέτες των ενηλίκων ούτε σε αυτές των παιδιών αποκλείστηκαν από την ποσοτική σύνθεση, καθώς το μέγεθος του αποτελέσματος δεν μπορούσε να υπολογισθεί.

Εν συνεχεία, υπολογίσθηκε το μέγεθος των διαφορών μεταξύ των αποτελεσμάτων θεραπείας ανάμεσα σε παιδιά και ενήλικες. Εξετάσθηκε σε πόσα θέματα ένα διάστημα εμπιστοσύνης 95% του υπολογιζόμενου RORs θα μπορούσε να αποκλείσει τα παιδιά εκείνα που είχαν πάνω από 20% χειρότερο ή πάνω από 20% καλύτερο OR σε σύγκριση με τους ενήλικες. Εξετάσθηκε επίσης σε πόσα θέματα οι υπολογισμοί του OR σε παιδιά και ενήλικες διέφεραν σε διπλάσιο ή μεγαλύτερο βαθμό ($ROR \geq 2$ ή ≤ 0.5).

Τέλος, εξετάστηκαν προσεκτικά όλα εκείνα τα θέματα στα οποία οι μελέτες στους ενήλικες και στα παιδιά έδιναν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, το ROR διέφερε από την αρχική υπόθεση ($ROR=1.00$) σε βαθμό σημαντικότητας της τάξης του $p=0.05$. Τα θέματα αυτά παρουσιάζονται πιο αναλυτικά και συζητείται η πιθανή κλινική τους σημασία, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα σχόλια των συγγραφέων των ανασκοπήσεων της Cochrane, όπου αυτά ήταν διαθέσιμα, και τα τεκμήρια σχετικά με επιπρόσθετες συμπληρωματικές εκβάσεις για την ίδια σύγκριση, όπου αυτό συνέβαινε.

2.2.2 Λογισμικό

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε STATA 10.0 (College Station, TX) χρησιμοποιώντας το `metan` module. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης για το I^2 αποκτήθηκαν με μεθοδολογία βασισμένη στην μη κεντρική κατανομή χ^2 χρησιμοποιώντας το `heterogi` module του STATA.

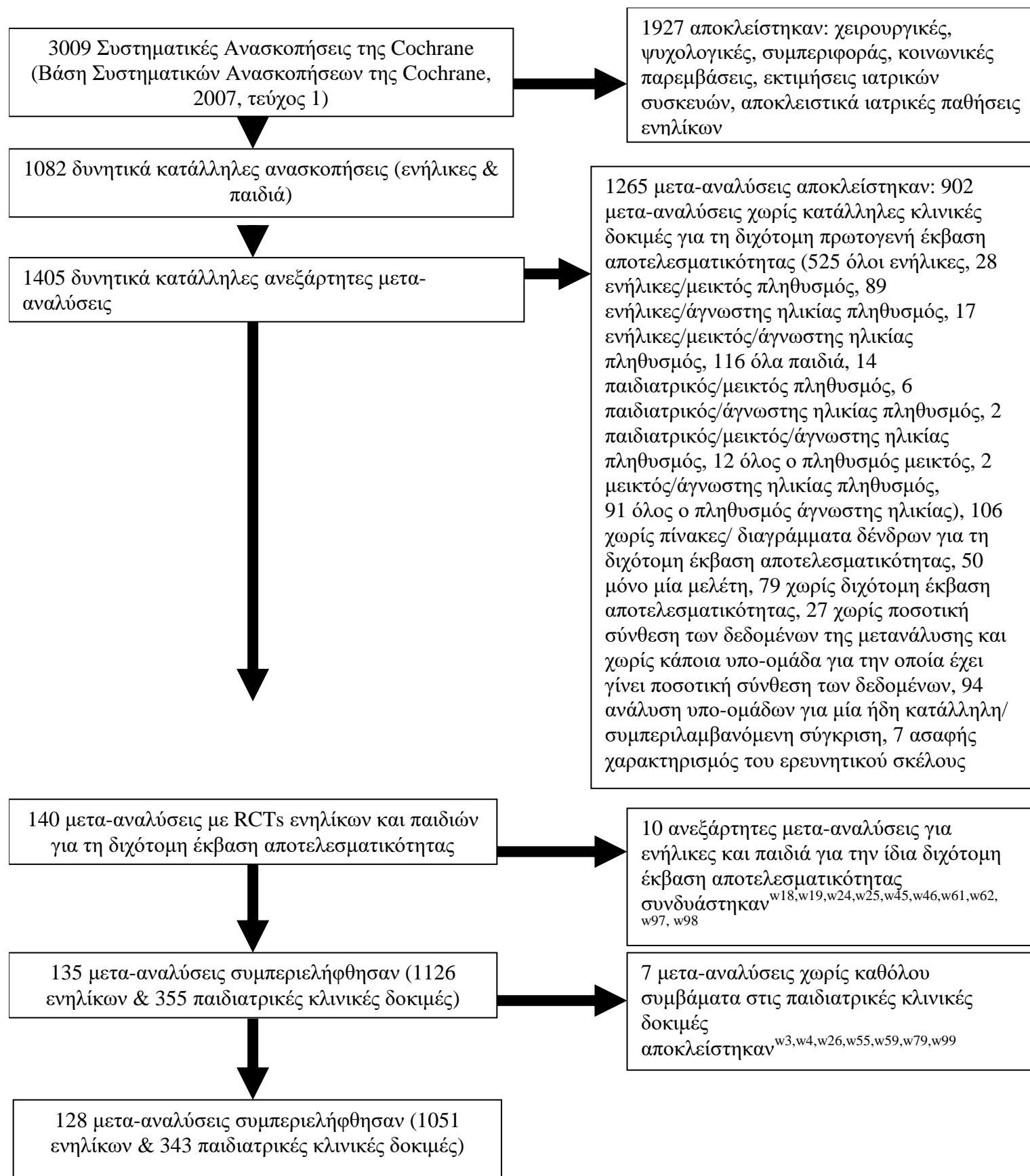
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.3.1 Κατάλληλα θέματα

Μελετήθηκαν 3.009 συστηματικές ανασκοπήσεις της Βάσης Δεδομένων Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane (Εικόνα 1) και βρέθηκαν 135 ανεξάρτητες κατάλληλες μετα-αναλύσεις (Συμπληρωματικός Πίνακας 1), οι οποίες προέρχονται από 106 συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane. Τα 135 θέματα περιλαμβάνουν ένα συνολικό αριθμό 1602 κλινικών δοκιμών, από τις οποίες 355 κλινικές δοκιμές αφορούν παιδιά, 1126 ενήλικες, 98 αφορούν μεικτό πληθυσμό και 23 αφορούν ασθενείς των οποίων το ηλικιακό φάσμα δεν είναι γνωστό. Επτά μετα-αναλύσεις δεν είχαν καθόλου συμβάματα σε καμία από τις παιδιατρικές μελέτες και κατά συνέπεια τα RORs τους δεν μπορούσαν να υπολογιστούν. Αυτές, επομένως, αποκλείστηκαν από την κύρια ποσοτική ανάλυση η οποία τελικά συμπεριέλαβε 128 μετα-αναλύσεις με 1510 κλινικές δοκιμές. Από αυτές 1051 κλινικές δοκιμές αφορούν ενήλικες, 343 παιδιά, 95 αφορούν μεικτό ηλικιακό πληθυσμό και 21 αφορούν πληθυσμό με «άγνωστο» ηλικιακό φάσμα.

2.3.2 Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων μετα-αναλύσεων

Οι πειραματικές παρεμβάσεις αφορούσαν φάρμακα σε 109 μετα-αναλύσεις, εμβολιασμούς σε 7, βιολογικούς παράγοντες σε 5, βιταμίνες σε 2 και διάφορα άλλα θέματα σε 5 μετα-αναλύσεις. Οι παρεμβάσεις μαρτύρων αφορούσαν εικονικό φάρμακο ή καμία θεραπεία σε 73 μετα-αναλύσεις και άλλη ενεργό θεραπεία ελέγχου σε 55 μετα-αναλύσεις. Η επιλεγμένη πρωτογενής έκβαση ήταν θνητότητα σε 19 μετα-αναλύσεις και μη-θνητότητα



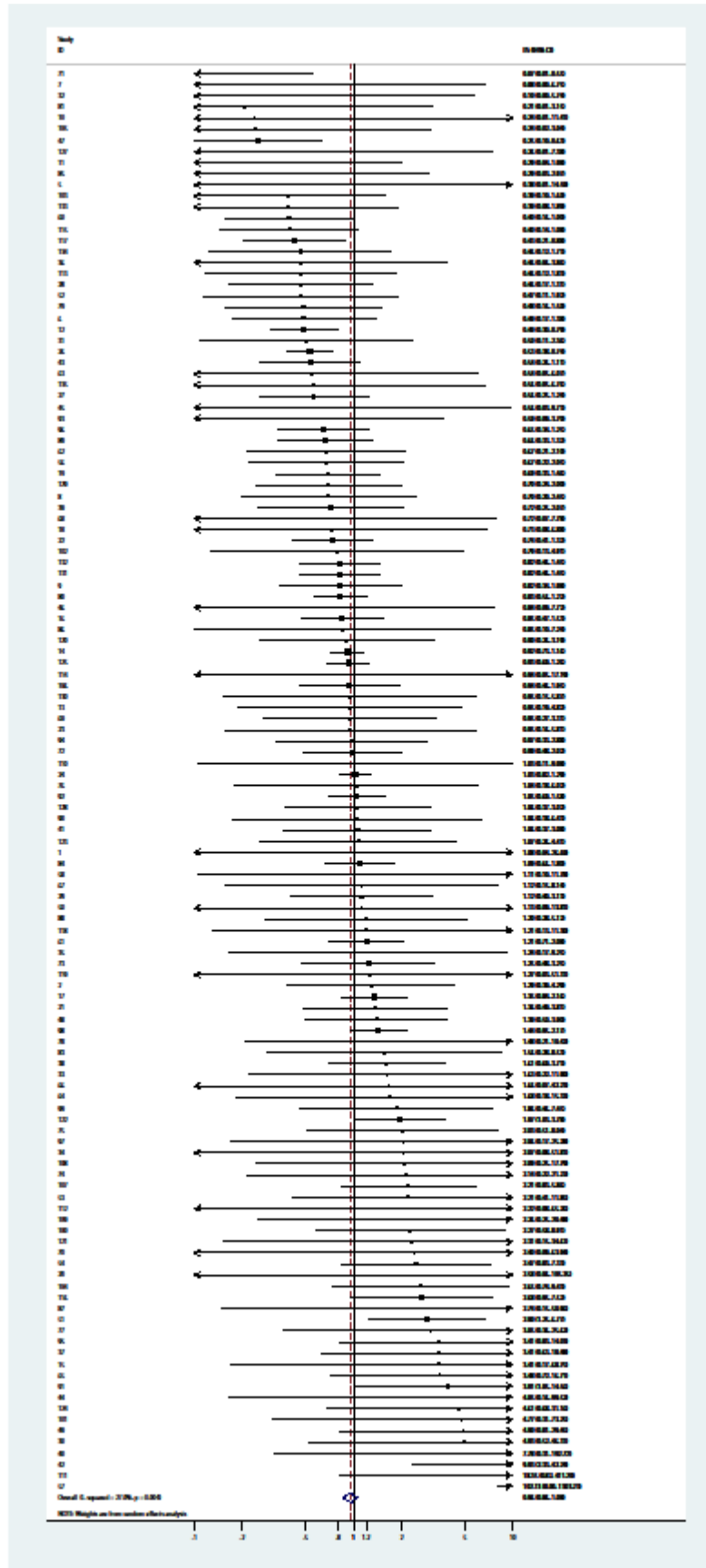
Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής για την αναγνώριση των κατάλληλων θεμάτων.

σε 109 μετα-αναλύσεις. Στις τελευταίες, στις οποίες η έκβαση δεν αφορούσε τη θνητότητα, σε 57 περιπτώσεις η πρωτογενής έκβαση ήταν η μοναδική έκβαση της μετα-ανάλυσης, σε 51 περιπτώσεις η πρωτογενής έκβαση επιλέχθηκε ανάμεσα σε πολλαπλές εκβάσεις λόγω του μέγιστου αριθμού μελετών και σε μία περίπτωση λόγω του μέγιστου αριθμού συμβαμάτων.

Ο διάμεσος αριθμός ενηλίκων και παιδιατρικών μελετών ανά μετα-ανάλυση ήταν 3 (με εύρος 1-60) και 1 (με εύρος 1-14) αντίστοιχα. Ο διάμεσος αριθμός ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ανά μετα-ανάλυση ήταν 439 (με εύρος 17-75,008) και 172 (με εύρος 12-846,566) αντίστοιχα (Συμπληρωματικός Πίνακας 1). Σε 90 μετα-αναλύσεις υπήρχαν πιο πολλά δεδομένα για τους ενήλικες σε σύγκριση με τα παιδιά, το αντίθετο συνέβη σε 36 περιπτώσεις (σε 2 περιπτώσεις υπήρχε ίδιος αριθμός δεδομένων και στις δύο ηλικιακές ομάδες). Σε 38 θέματα ο αριθμός των ενηλίκων ασθενών ήταν >1,000 και σε 13 θέματα ο αριθμός των παιδιατρικών ασθενών ήταν >1,000 ανά μετα-ανάλυση. Τα 5 θέματα με τον μέγιστο αριθμό ενηλίκων (>10,000) αφορούσαν εμβολιασμούς (n=3), τακτική χρήση μακράς δράσεως β2-αγωνιστών για χρόνια άσθμα (n=1) και στεροειδή για τραυματική εγκεφαλική κάκωση (n=1). Τα 4 θέματα με τον μέγιστο αριθμό παιδιών (>10,000) αφορούσαν όλα εμβολιασμούς (Συμπληρωματικός Πίνακας 1).

2.3.3 Συνολική ποσοτική σύνθεση

Το sROR των 128 συμπεριλαμβανομένων θεμάτων έδειξε μη στατιστικά σημαντική διαφορά για την πειραματική παρέμβαση ανάμεσα στα παιδιά και στους ενήλικες (0.96, 95% CI, 0.86-1.08) με κάποιες ενδείξεις ετερογένειας ($I^2=27\%$ και $\tau^2=0.076$, $p=0.04$), όταν το OR στους ενήλικες και στα παιδιά



Εικόνα 2. Διάγραμμα δένδρου (forest plot) που παρουσιάζει τον σχετικό λόγο αναλογιών (ROR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για κάθε ένα από τα 128 συμπεριλαμβανόμενα θέματα και το συνοπτικό σχετικό λόγο αναλογιών (sROR) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ρόμβος) υπολογισμένα με βάση το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων. Για το ID των θεμάτων γίνεται αναφορά στον Συμπληρωματικό Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Σχετικοί λόγοι αναλογιών ενηλίκων έναντι παιδιών

	Θέματα	sROR (χρησιμοποιώντας μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων για ενήλικες και παιδιά)	I ² (% 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	τ ²	sROR (χρησιμοποιώντας μοντέλο σταθερών αποτελεσμάτων για ενήλικες και παιδιά)
Συνολικά	128	0.96 (0.86-1.08)	27 (9-42)	0.08	1.00 (0.90-1.12)
Ανά νόσο/ setting					
Εμβολιασμοί	7	0.97 (0.81-1.16)	0 (0-71)	0.00	1.07 (0.78-1.47)
Λοιμώδη νοσήματα	49	0.95 (0.78-1.16)	29 (0-50)	0.10	0.96 (0.79-1.17)
Νευροψυχιατρικές νόσοι	17	0.88 (0.59-1.32)	42 (0-67)	0.25	0.86 (0.60-1.23)
Τραύμα/ Εντατική φροντίδα	7	0.83 (0.53-1.30)	0 (0-71)	0.00	0.94 (0.60-1.46)
Ογκολογία	4	1.11 (0.48-2.56)	0 (0-85)	0.00	1.11 (0.48-2.54)
Μετεγχειρητική ναυτία και έμετος/ Γαστρεντερολογικά	26	1.12 (0.92-1.35)	0 (0-43)	0.00	1.10 (0.90-1.35)
Άλλα	2	1.73 (0.59-5.08)	0 (na)	0.00	1.84 (0.88-3.85)
Ανά τύπο εκβάσεως					
Μη-θνητότητα	109	1.01 (0.90-1.14)	26 (5-42)	0.07	1.05 (0.93-1.18)
Θνητότητα	19	0.73 (0.55-0.98)	27 (0-58)	0.09	0.75 (0.57-1.00)

na: μη εφαρμόσιμο (non applicable), sROR: συνοπτικός σχετικός λόγος αναλογιών (summary relative odds ratio)

Τιμές <1.00 σημαίνουν ότι η πειραματική παρέμβαση έχει σχετικά δυσμενέστερα αποτελέσματα στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες

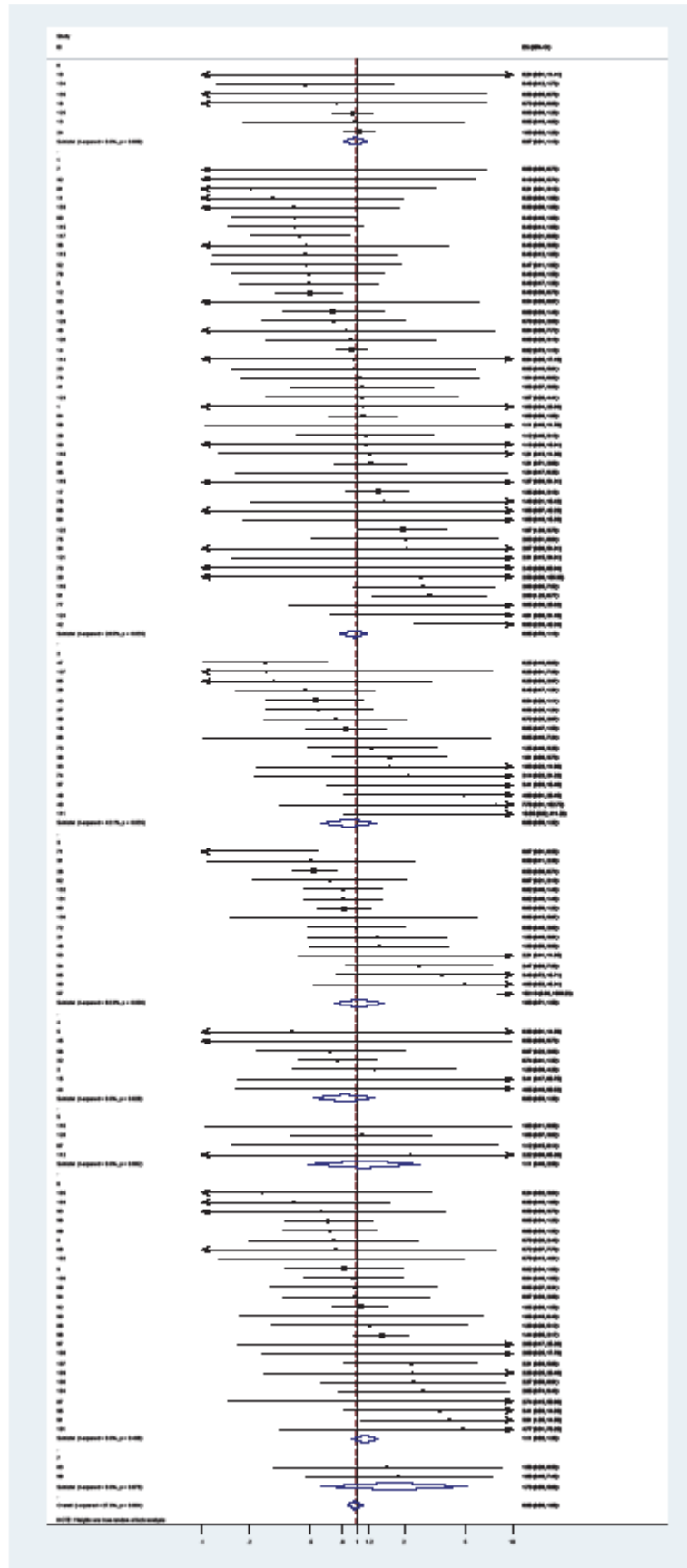
εκτιμήθηκε με μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων (Εικόνα 2, Πίνακας 1). Η ανάλυση ευαισθησίας χρησιμοποιώντας μοντέλο σταθερών αποτελεσμάτων για τον υπολογισμό των ORs παιδιών και ενηλίκων ανά μετα-ανάλυση επίσης δεν έδειξε επίσης καμία διαφορά κατά μέσο όρο ανάμεσα σε παιδιά και ενήλικες (sROR=1.00), αλλά η μεταξύ των θεμάτων ετερογένεια ήταν μεγάλη ($I^2=59\%$) (Πίνακας 1).

2.3.4 Ανάλυση υπο-ομάδων και δευτερογενής ανάλυση

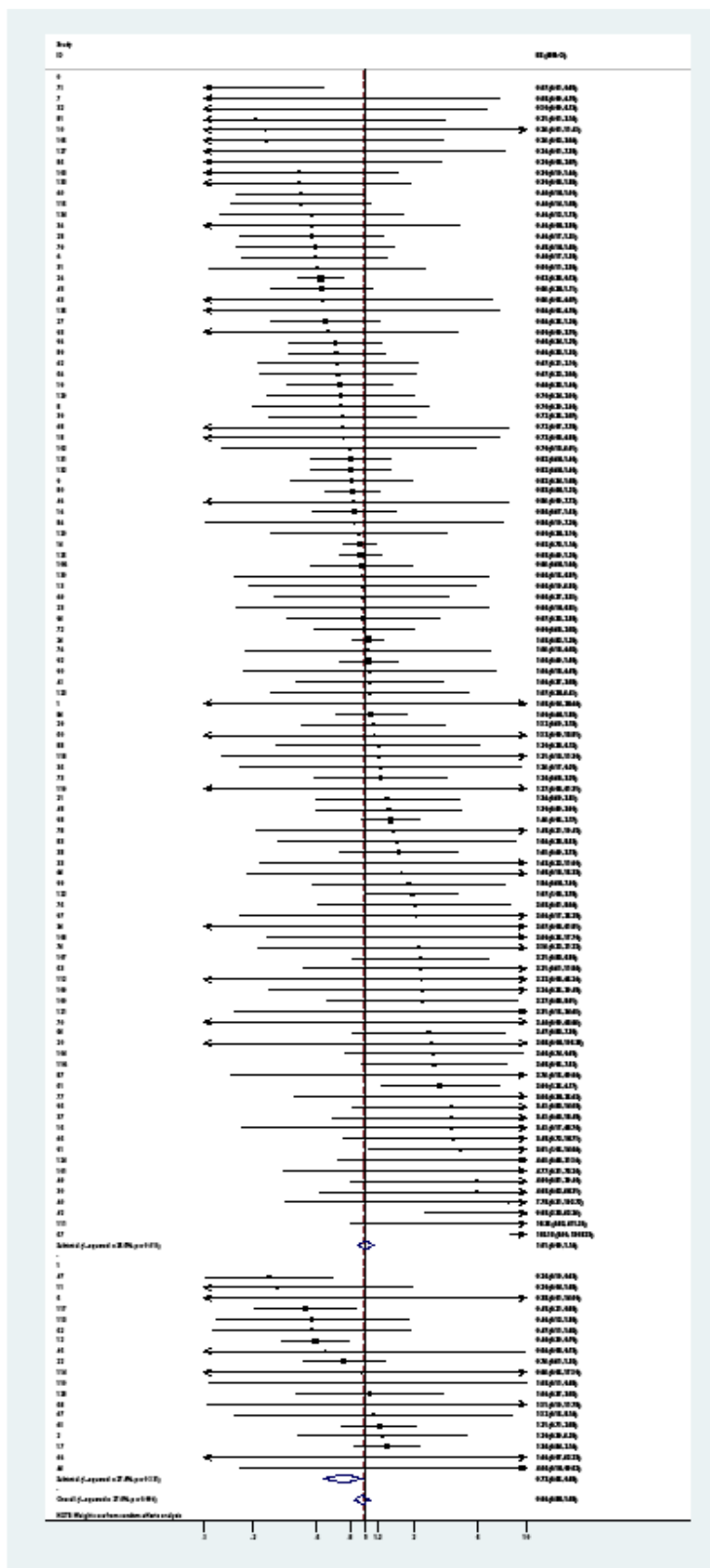
Η ανάλυση υπο-ομάδων ανά κατηγορία νόσου έδωσε παρόμοια sRORs για όλες τις επιμέρους κατηγορίες νοσημάτων, λαμβάνοντας υπ' όψιν τους υπολογισμούς ανά θέμα τόσο με μοντέλα τυχαίων όσο και με μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων (Εικόνα 3, Πίνακας 1). Οι κατά μέσο όρο υπολογισμοί για κάθε νόσο ή κατάσταση ανέδειξαν παρόμοια αποτελέσματα σε παιδιά και ενήλικες, αλλά υπήρχε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των θεμάτων για πολλές κατηγορίες νόσων.

Η ανάλυση υπο-ομάδων ανά τύπο έκβασης (Εικόνα 4) έδειξε ότι κατά μέσο όρο τα παιδιά είχαν δυσμενέστερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τους ενήλικες, όταν η έκβαση αφορούσε τη θνητότητα (sROR=0.73, Πίνακας 1). Εκβάσεις που δεν αφορούσαν τη θνητότητα είχαν κατά μέσο όρο παρόμοια ORs σε παιδιά και ενήλικες (Πίνακας 1). Παρ' όλα αυτά, κάποια ετερογένεια μεταξύ των θεμάτων υπήρχε και στις κλινικές δοκιμές που αφορούσαν τη θνητότητα και σε αυτές που αφορούσαν άλλες εκβάσεις.

Όταν στην ανάλυση συνδυάστηκαν οι κλινικές δοκιμές με «μεικτό» ή «άγνωστης ηλικίας» πληθυσμό με τις κλινικές δοκιμές των ενηλίκων τα



Εικόνα 3. Διάγραμμα δένδρου ανά κατηγορία νόσου



Εικόνα 4. Διάγραμμα δένδρου ανά έκβαση

αποτελέσματα ήταν παρόμοια (sROR=0.95, 95% ΔΕ, 0.85-1.05 και 0.96, 95% ΔΕ, 0.86-1.08, στις περιπτώσεις που τα αποτελέσματα στους ενήλικες και στα παιδιά εκτιμήθηκαν με μοντέλο τυχαίων και σταθερών αποτελεσμάτων, αντίστοιχα).

2.3.5 Αναλογικά θεραπευτικά αποτελέσματα ενηλίκων έναντι παιδιών σε συγκεκριμένα θέματα

Σε όλες τις μετα-αναλύσεις το 95% διάστημα εμπιστοσύνης των εκτιμώμενων RORs ήταν αρκετά ευρύ, έτσι ώστε να μην μπορεί να αποκλεισθεί η περίπτωση εκείνη κατά την οποία τα παιδιά έχουν περισσότερο ή λιγότερο δυσμενείς εκβάσεις συγκριτικά με τους ενήλικες, όσον αφορά μία σχετική διαφορά μεγαλύτερη του 20%. Υπήρχαν 64 μετα-αναλύσεις με σχετικές διαφορές στις εστιακές εκτιμήσεις του μεγέθους του αποτελέσματος ανάμεσα στους ενήλικες και στα παιδιά τουλάχιστον διπλάσιες (40 μετα-αναλύσεις με $ROR \geq 2$ και 24 με $ROR \leq 0.5$) και 81 μετα-αναλύσεις με διαφορές τουλάχιστον 50% (47 μετα-αναλύσεις με $ROR \geq 1.5$ και 34 με $ROR \leq 0.67$) (Συμπληρωματικός Πίνακας 2).

Παραθέτουμε διευκρινιστικά για κάθε κατηγορία μετα-αναλύσεων δύο παραδείγματα με $ROR \leq 0.67$ και $ROR \geq 1.5$. Η ρουτίνας χρήση φαινοβαρβιτάλης για εγκεφαλική ελονοσία έδειξε μία τάση μείωσης της θνητότητας στους ενήλικες (OR: 0.60; 95% CI 0.33-1.11) ενώ αύξανε τη θνητότητα στα παιδιά (OR: 2.39; 95% CI 1.22-4.69). Το ROR έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις εκτιμήσεις του μεγέθους του αποτελέσματος μεταξύ των ενηλίκων και των παιδιών (0.25; 95% CI 0.10-0.63) (Πίνακας 2, Συμπληρωματικός Πίνακας 2, ID47). Τα κορτικοστεροειδή

σε οξεία τραυματική εγκεφαλική κάκωση δεν μείωναν τη θνητότητα στους ενήλικες (OR: 0.94; 95% CI 0.68-1.32) ενώ υπήρχε μία τάση αύξησης της θνητότητας στα παιδιά (OR: 2.50; 95% CI 0.07-95.28). Παρ'όλο που το ROR δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε ενήλικες και παιδιά (0.38; 95% CI 0.01-14.59), υπήρχε μεγάλη αβεβαιότητα (Συμπληρωματικός Πίνακας 2, ID5). Αντίθετα, τα αντιλευκοτριένια έναντι των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για υποτροπιάζον/χρόνιο άσθμα αύξαναν τις κρίσεις άσθματος στους ενήλικες (OR: 1.84; 95% CI 1.31-2.58) ενώ είχαν μία μη σημαντική μείωση στα παιδιά (OR: 0.74; 95% CI 0.26-2.08). Το ROR εντούτοις δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά (2.47; 95% CI 0.83-7.33) (Συμπληρωματικός Πίνακας 2, ID54). Η χρήση λοραζεπάμης σε σύγκριση με τη διαζεπάμη σε status epilepticus διέκοπτε σε αξιοσημείωτα πολλές περιπτώσεις το status στους ενήλικες (OR: 0.48; 95% CI 0.26-0.88) αλλά όχι και στα παιδιά (OR: 0.22; 95% CI 0.02-2.04). Ξανά το ROR δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά (2.14; 95% CI 0.22-21.22) (Συμπληρωματικός Πίνακας 2, ID74).

2.3.6 Σημαντικές διαφορές των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες

Υπήρχαν 9 θέματα με στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα παιδιά και στους ενήλικες, βασισμένες σε υπολογισμούς τυχαίων αποτελεσμάτων (Πίνακας 2). Για τα 4 από αυτά τα θέματα η διαφορά θεωρήθηκε επίσης και κλινικά σημαντική, ενώ για τα άλλα 5 η κλινική σημασία ήταν λιγότερο σαφής (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στα θεραπευτικά αποτελέσματα των ενηλίκων σε σύγκριση με τα παιδιά

ID	Σύγκριση	Εκβάσεις	OR (95% ΔΕ) σε ενήλικες	OR (95% ΔΕ) σε παιδιά	Μελέτες ενηλίκων (ασθενείς)/ Παιδιατρικές μελέτες(ασθενείς)
12^{w11}	Κάθε φάρμακο αρτεμισινίνης έναντι κινίνης για βαριά ελονοσία	Θάνατος	0.44 (0.30-0.64)	0.89 (0.66-1.21)	9(1235) / 6(1150)
26^{w27}	Μακράς δράσης β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου για χρόνιο άσθμα (με ποικίλη ή χωρίς συστηματική χρήση εισπνεόμενων στεροειδών)	Βαρίες κρίσεις άσθματος	0.60 (0.51-0.71)	1.14 (0.86-1.51)	21(6056) / 4(1229)
47^{w47}	Φαινοβαρβιτάλη έναντι εικονικού ή κανενός φαρμάκου για εγκεφαλική ελονοσία	Θάνατος στους 6 μήνες	0.60 (0.33-1.11)	2.39 (1.22-4.69)	1(185) / 1(340)
117^{w90}	Κορτικοστεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου για οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα	Θάνατος	0.44 (0.23-0.86)	1.04 (0.77-1.41)	3(391) / 14(1793)
42^{w42}	Από του στόματος φλουκοναζόλη ή κετοκοναζόλη έναντι τοπικής χρήσης αμφοτερικίνης ή νυστατίνης σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία	Μυκητολογική μη-εκρίζωση	0.73 (0.31-1.73)	0.07 (0.02-0.24)	2(115) / 1(74)

51 ^{w51}	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου για διάρροια ταξιδιωτών	Μη-θεραπεία σε 72 ώρες	0.23 (0.15-0.37)	0.08 (0.04-0.17)	4(434) / 2(263)
57 ^{w57}	Ενδοφλέβια έναντι εισπνεόμενων β2-αγωνιστών ή ενδοφλέβιων μεθυλοξανθινών για οξύ άσθμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Κλινική αποτυχία	4.05 (1.37-12.0)	0.04 (0.00-0.40)	3(86) / 1(29)
71 ^{w70}	Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι χρωμογλυκικού νατρίου σε άσθμα	Κρίσεις άσθματος	0.07 (0.01-0.49)	0.99 (0.53-1.84)	1(24) / 2(193)
91 ^{w83}	Ντολασετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου	Ναυτία ή έμετος	0.46 (0.36-0.59)	0.12 (0.03-0.43)	11(1744)/ 1(50)

Το ID των θεμάτων είναι όπως αυτό εμφανίζεται στον Συμπληρωματικό Πίνακα 1.

OR: Λόγος Αναλογιών (Odds Ratio), ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Συγκεκριμένα, τα φάρμακα αρτεμισίνης πρόσφεραν μεγαλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με την κινίνη μόνο στους ενήλικες και όχι στα παιδιά.^{w11} Οι μακράς δράσεως β2-αγωνιστές μείωσαν τις κρίσεις άσθματος μόνο στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά είχαν μία τάση αύξησης των κρίσεων.^{w27} Η χρήση ρουτίνας φαινοβαρβιτάλης για εγκεφαλική ελονοσία σχετίστηκε με αύξηση της εξάμηνης θνητότητας στα παιδιά, ενώ είχε ευεργετικά αποτελέσματα στους ενήλικες.^{w47} Η χρήση κορτικοστεροειδών για βακτηριακή μηνιγγίτιδα πρόσφερε όφελος όσον αφορά την επιβίωση των ενηλίκων αλλά όχι των παιδιών.^{w90}

Αξίζει να σημειωθεί αντίθετα, ότι οι συγγραφείς της ανασκόπησης της Cochrane θεώρησαν τις διαθέσιμες αποδείξεις ασθενείς και αναξιόπιστες, ανεπαρκείς για να συστήσουν μία αζόλη έναντι τοπικής χρήσης αμφοτερικίνης ή νυστατίνης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες για τη θεραπεία της στοματικής μυκητίασης σε καρκινοπαθείς ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.^{w42} Υπήρχε επίσης πολύ μεγαλύτερο όφελος από τη χρήση αντιβιοτικών στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες για τη θεραπεία της διάρροιας των ταξιδιωτών, αλλά η παρέμβαση ήταν τόσο αποτελεσματική ακόμη και στους ενήλικες, έτσι ώστε να ενδείκνυται ομοίως και για τις δύο ηλικιακές ομάδες.^{w51} Η ενδοφλέβια χρήση β2-αγωνιστών έναντι εισπνεόμενων β2-αγωνιστών ή ενδοφλεβίων μεθυλοξανθινών για οξύ άσθμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αύξησε τις κλινικές αποτυχίες στους ενήλικες, ενώ τις μείωσε στα παιδιά, αλλά δεν υπήρχε επαρκής τεκμηρίωση για καμία από τις δύο ηλικιακές ομάδες, με αποτέλεσμα οι συγγραφείς της αντίστοιχης ανασκόπησης της Cochrane να οδηγηθούν στο συμπέρασμα ότι η ενδοφλέβια χρήση β2-αγωνιστών δεν θα μπορούσε να υποστηριχθεί για καμία ηλικιακή

ομάδα.^{w57} Η χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ήταν καλύτερη από το χρωμογλυκικό νάτριο στη μείωση του αριθμού των ενηλίκων ασθενών με κρίσεις άσθματος σε μία μικρή κλινική δοκιμή, ενώ δεν υπήρχε καμία διαφορά στα παιδιά. Παρ' όλα αυτά, σε μία άλλη συνεχή έκβαση (μέσος αριθμός κρίσεων ανά έτος) φάνηκε να υπάρχει σημαντικό όφελος και για τις δύο ηλικιακές ομάδες και οι συγγραφείς της ανασκόπησης της Cochrane κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα εισπνεόμενα στεροειδή ήταν συνεπώς μία καλύτερη θεραπευτική επιλογή και για τα παιδιά και για τους ενήλικες.^{w70} Τέλος, η δολασετρόνη ήταν ανώτερη από εικονικό φάρμακο στη μείωση της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου και στους ενήλικες και στα παιδιά. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν σημαντικό και στα παιδιά και στους ενήλικες και παρά τη διαφορά στο ακριβές μέγεθος του, η θεραπεία θα μπορούσε να θεωρηθεί κατάλληλη και για τις δύο ηλικιακές ομάδες.^{w83}

Όταν οι λόγοι αναλογιών στα παιδιά και στους ενήλικες υπολογίσθηκαν με μοντέλο σταθερών αποτελεσμάτων, βρέθηκαν και άλλα 7 θέματα με στατιστικά σημαντικές διαφορές^{w24,w25,w31,w49,w60,w69,w94} στα παιδιά έναντι των ενηλίκων, αλλά κανένα από αυτά δεν φάνηκε να είναι ξεκάθαρα κλινικά σημαντικό. Σε 5 μάλιστα από αυτά τα θέματα υπήρχε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 > 50\%$) γεγονός το οποίο σημαίνει ότι η χρήση μοντέλων σταθερών αποτελεσμάτων δεν είναι η ενδεικνυόμενη (Συμπληρωματικός Πίνακας 2).

2.3.7 Θέματα χωρίς καθόλου συμβάματα σε καμία παιδιατρική κλινική δοκιμή

Ανάμεσα σε 7 θέματα που δεν είχαν καθόλου συμβάματα σε καμία παιδιατρική κλινική δοκιμή^{w3,w4,w26,w55,w59,w79,w99} (Συμπληρωματικός Πίνακας 2), υπήρχαν 3 θέματα στα οποία η παρέμβαση βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά αποτελεσματική στους ενήλικες. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι τα κορτικοστεροειδή από το στόμα μετά από οξεία κρίση άσθματος μείωναν τα ποσοστά υποτροπής, ότι η κλοζαπίνη ήταν καλύτερη από τα τυπικά νευροληπτικά στη μείωση του ποσοστού των υποτροπών της σχιζοφρένειας και ότι η μακρότερη σε διάρκεια έγχυση ανθρακυκλινών σε καρκινοπαθείς ασθενείς που λαμβάνανε χημειοθεραπεία μείωνε την καρδιακή ανεπάρκεια.

2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε μία εμπειρική εκτίμηση της σχετικής αποτελεσματικότητας ιατρικών παρεμβάσεων για 128 θέματα που αφορούσαν και παιδιά και ενήλικες. Κατά μέσο όρο τα θεραπευτικά αποτελέσματα δεν διέφεραν ανάμεσα στις δύο αυτές ηλικιακές ομάδες. Παρ' όλα αυτά, αν μεμονωμένα θέματα εξεταστούν πιο αναλυτικά, σχεδόν πάντα η αβεβαιότητα που αφήνουν δεν μπορεί να αποκλείσει σχετικές διαφορές ανάμεσα στα παιδιά και στους ενήλικες μεγαλύτερες της τάξης του 20% στο μέγεθος του λόγου αναλογιών. Επιπρόσθετα, στα δύο τρίτα των θεμάτων η σχετική διαφορά στους παρατηρούμενους εστιακούς εκτιμητές του μεγέθους του αποτελέσματος ξεπερνούσε το 50%. Στην πραγματικότητα αποκαλύφθηκαν αρκετές και σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα αποτελέσματα των ενηλίκων και παιδιατρικών κλινικών δοκιμών,

συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων στις οποίες οι παρεμβάσεις ήταν αποτελεσματικές μόνο σε ενήλικες και όχι σε παιδιά, καθώς και μία τουλάχιστον περίπτωση κατά την οποία η παρέμβαση (φαινοβαρβιτόνη σε εγκεφαλική ελονοσία) ήταν ωφέλιμη στους ενήλικες, αλλά επιβλαβής στα παιδιά. Η πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων παιδιατρικών κλινικών δοκιμών, ικανοποιητικών σε ποσότητα, ποιότητα και χαρακτηριστικά, αποτελεί τον μόνο τρόπο με τον οποίο διαφορές, όπως οι παραπάνω, μπορούν να αποκαλυφθούν.

Στην διεθνή ιατρική βιβλιογραφία όμως υπάρχει μία γενικότερη ανησυχία για μία γενικότερη απουσία παιδιατρικών δεδομένων που αφορούν τις περισσότερες ιατρικές παρεμβάσεις οι οποίες εφαρμόζονται στα παιδιά. Είναι γεγονός ότι οι παιδιατρικές κλινικές δοκιμές υπο-αντιπροσωπεύονται σε γενικά ιατρικά περιοδικά με υψηλό δείκτη επιρροής (impact factor). Στην πραγματικότητα, σε ένα διάστημα 20 ετών (από το 1985 έως το 2004) ο μέσος αριθμός των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε ενήλικες, που δημοσιεύτηκαν σε γενικά ιατρικά περιοδικά με υψηλό δείκτη επιρροής, έχει σχεδόν διπλασιαστεί, ενώ δεν υπάρχει καμία ουσιαστική αλλαγή στον αριθμό των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε παιδιά.^{12,13} Αυτό είναι αρκετά ειρωνικό, αν σκεφτεί κανείς ότι το σύγχρονο σύστημα φαρμακευτικών κανονισμών με τις υψηλές προδιαγραφές ασφάλειας, ποιότητας και αποτελεσματικότητας- στοιχείων απαραίτητων για να δοθεί έγκριση κυκλοφορίας και χρήσης ενός φαρμακευτικού προϊόντος στους ενήλικες- αναπτύχθηκε αρχικά ως απάντηση στις θεραπευτικές καταστροφές που συνέβησαν στα παιδιά, όπως είναι για παράδειγμα η τραγωδία της θαλιδομίδης το 1950 και 1960. Παρ' όλα αυτά τα παιδιά εξακολουθούν και

σήμερα να εκτίθενται σε κινδύνους από παρενέργειες φαρμάκων, ενώ ταυτόχρονα στερούνται σύγχρονες αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές.

Η εισαγωγή νέων παιδιατρικών κανονισμών στην Ευρώπη και στην Αμερική¹⁴⁻¹⁶ οδήγησε πρόσφατα σε κάποιου βαθμού αφύπνιση της παιδιατρικής κλινικής έρευνας.¹⁷ Η συνταγογράφηση όμως φαρμάκων που δεν έχουν πάρει έγκριση για χρήση σε παιδιά ή χρησιμοποιούνται πέραν των ενδείξεων της παιδιατρικής έγκρισης αποτελεί ένα κυρίαρχο φαινόμενο και ποικίλλει από 11% έως 80%.¹⁸⁻²⁰ Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο στα νεότερα σε ηλικία παιδιά, καθώς επίσης και στους ενδονοσοκομειακούς παιδιατρικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα η χρήση φαρμάκων που δεν έχουν παιδιατρική έγκριση ή αυτών που χρησιμοποιούνται πέραν των ενδείξεων της παιδιατρικής έγκρισης ποικίλλει στις παιδιατρικές κλινικές από 16%-62%, στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών από 55%-80% και στην κοινότητα από 11%-37%. Ως αποτέλεσμα τα παιδιά εκτίθενται σε κινδύνους για την υγεία τους ή στερούνται ωφέλιμων θεραπειών, λόγω της απουσίας επαρκών πληροφοριών, της έλλειψης ποιότητας των υπάρχοντων πληροφοριών, του αγνώστου προφίλ ασφάλειας, της άγνωστης αποτελεσματικότητας και των ακατάλληλων διαθέσιμων φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Για τους παραπάνω λόγους δημιουργήθηκε μία νέα νομοθεσία αρχικά στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 2003 και στη συνέχεια στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2007. Πιο αναλυτικά, το FDA (Food and Drug Administration) και το EMA (European Medicines Agency) προσφέρουν πλέον επέκταση της άδειας χορήγησης φαρμάκων (extensions of drug licences) στις εταιρίες που παρέχουν πληροφορίες σχετικές με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια νέων φαρμάκων στα παιδιά ή φαρμάκων που χρησιμοποιούνται πέραν των

ενδείξεων για τις οποίες έχουν πάρει παιδιατρική έγκριση.³⁸ Ο Οργανισμός Παγκόσμιας Υγείας (WHO- World Health Organization) υπογραμμίζει την ανάγκη των παραπάνω ενεργειών και το Δεκέμβριο του 2007 προώθησε μία παγκόσμια καμπάνια με θέμα να «γίνουν τα φάρμακα παιδιατρικού μεγέθους», με σκοπό να τονίσει την ανάγκη για βελτίωση της διαθεσιμότητας και της πρόσβασης όλων των παιδιών σε φάρμακα ασφαλή, ειδικά σχεδιασμένα για αυτά.³⁸ Στόχος, με άλλα λόγια, των νέων κανονισμών είναι η βελτίωση της υγείας των παιδιών με αύξηση της υψηλής ποιότητας παιδιατρικής φαρμακευτικής έρευνας, των διαθέσιμων φαρμακευτικών ουσιών που έχουν πάρει παιδιατρική έγκριση καθώς και των πληροφοριών των φαρμάκων που σχετίζονται με παιδιατρική χρήση. Δεν πρέπει βέβαια να διαφεύγει της προσοχής μας ότι ο αριθμός των παιδιατρικών μελετών που έχουν προς το παρόν πραγματοποιηθεί αντιπροσωπεύει λιγότερο του 50% των μελετών που έχουν ζητηθεί από το FDA και το EMEA.^{19,20}

Αυτό που επίσης θα πρέπει να αναφερθεί είναι το γεγονός ότι οι περισσότερες παιδιατρικές κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν, λόγω των κανονισμών της καινούργιας νομοθεσίας, δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμη στην επιστημονική βιβλιογραφία.¹⁷ Αυτό ίσως συμβαίνει διότι τα προγράμματα που παρέχουν κίνητρα για τη διενέργεια παιδιατρικών μελετών, όπως για παράδειγμα αυτό της «παιδιατρικής αποκλειστικότητας» (paediatric exclusivity rule), δεν παρέχουν ανταμοιβές ή κίνητρα για δημοσίευση των αποτελεσμάτων. Η δημοσίευση όμως και η επακόλουθη διοχέτευση της γνώσης συνιστούν μεγάλο κοινωνικό όφελος. Ακόμη και οι αρνητικές εκβάσεις συχνά περιέχουν σημαντικές πληροφορίες για τους ιατρούς, άλλα και για τους γονείς σχετικά με την κατάλληλη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

Επιπρόσθετα, ο σχεδιασμός και η εκτέλεση των παιδιατρικών κλινικών δοκιμών, οι οποίες δυστυχώς δεν είναι ιδανικές από άποψη σχεδιασμού και δεν στοχεύουν σε κλινικά σημαντικές ερευνητικές ερωτήσεις, συχνά πραγματοποιούνται προς στο τέλος του της προστατευόμενης περιόδου προώθησης του προϊόντος.²² Ως εκ τούτου, η ευκαιρία για εκμετάλλευση της πληροφορίας από τις εταιρίες για λόγους προώθησης του προϊόντος είναι πραγματικά μικρή. Εξάλλου τα οικονομικά οφέλη από την «παιδιατρική αποκλειστικότητα» στην ουσία προέρχονται από την συνέχιση της προστατευόμενης περιόδου προώθησης του προϊόντος στην αγορά των ενηλίκων.

Η κερδοφόρα αυτή φαρμακευτική αγορά των ενηλίκων καθοδηγεί στην πραγματικότητα τις προτεραιότητες της έρευνας, παρά οι αληθινές παιδιατρικές ανάγκες.^{19,21,23} Πιο συγκεκριμένα υπάρχει τεράστια ασυμφωνία ανάμεσα στα φάρμακα που ως επί το πλείστον συνταγογραφούνται για τα παιδιά και σε αυτά που λαμβάνουν «παιδιατρική αποκλειστικότητα». Η πλειονότητα μάλιστα των τελευταίων σπάνια χορηγείται στα παιδιά. Αντίθετα, φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στον παιδιατρικό πληθυσμό υπο-αντιπροσωπεύονται στην λίστα των φαρμάκων εκείνων που λαμβάνουν «παιδιατρική αποκλειστικότητα». Με άλλα λόγια οι μελέτες αυτές συχνά γίνονται για φάρμακα των οποίων η χρήση έχει καθιερωθεί στα παιδιά ή αντίθετα σπάνια χορηγούνται σε αυτά, ενώ αποτελούν δημοφιλή φάρμακα στο αγοραστικό κοινό των ενηλίκων. Αξίζει να αναφερθεί το γεγονός ότι περισσότερο από το ένα τέταρτο των φαρμάκων που έλαβαν «παιδιατρική αποκλειστικότητα» αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι λοιπόν σαφές το τεράστιο οικονομικό όφελος των φαρμακευτικών εταιριών από την

παράταση της φαρμακευτικής πατέντας, το οποίο σαφώς υπερτερεί του κόστους των παιδιατρικών κλινικών δοκιμών. Και ενώ η αύξηση του κέρδους είχε προβλεφθεί από την αντίστοιχη νομοθεσία, αυτό που δεν μπορεί να απαντηθεί ακόμη με βεβαιότητα είναι αν ο ουσιαστικός στόχος των νέων κανονισμών στην Ευρώπη και στην Αμερική, δηλαδή η εύρεση και παροχή δεδομένων που να μειώνουν την χρήση φαρμάκων τα οποία δεν έχουν πάρει παιδιατρική έγκριση ή χορηγούνται πέραν των ενδείξεων τους για χρήση στα παιδιά έχει επιτευχθεί.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μόνο το 30-40% των μελετών, που έχουν πραγματοποιηθεί στα παιδιά, απευθύνονται στην αποτελεσματικότητα.^{2,24} Εν τούτοις, όπως έχει προαναφερθεί, η αποτελεσματικότητα μπορεί να διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα παιδιά και στους ενήλικες για συγκεκριμένες ενδείξεις.^{23,25} Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι σε μία άλλη εκτίμηση 37 μετα-αναλύσεων, που αφορούσε παιδιά και ενήλικες, φάνηκε ότι τα παιδιατρικά τεκμήρια ήταν πολύ περιορισμένα, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να αποκλεισθούν μικρές, αλλά κλινικά σημαντικές διαφορές.²⁶ Η αβεβαιότητα αυτή παραμένει και στην ανάλυση των 128 θεμάτων της παρούσας ερευνητικής μελέτης. Επιπλέον, περίπου το 20% των φαρμάκων που δοκιμάστηκαν στα παιδιά σε απάντηση στο «Έγγραφο Ερώτημα» του FDA έδειξαν έλλειψη αποτελεσματικότητας.²⁷ Εμπειρική επίσης εκτίμηση συγκεκριμένων θεμάτων, όπως για παράδειγμα της χρήσης αντι-υπερτασικών φαρμάκων στα παιδιά και τους πιθανούς λόγους έλλειψης αποτελεσματικότητας κάποιων από αυτά, καθώς και της θεραπείας της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στα παιδιά με φάρμακα άκρως αποτελεσματικά στους ενήλικες, αλλά όχι και στον παιδιατρικό πληθυσμό,

δημιούργησε ερωτηματικά σχετικά με την προσεκτική εφαρμογή των πληροφοριών αποτελεσματικότητας.^{22,28} Παρ' όλο που σε γενικές γραμμές οι μελέτες στους ενήλικες και στα παιδιά τείνουν να δίνουν παρόμοια αποτελέσματα, αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι η αποκάλυψη των διαφορών που μπορεί να υπάρχουν ανάμεσα στις δύο αυτές ηλικιακές ομάδες. Το τελευταίο μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο με την συγκέντρωση αξιόπιστων τεκμηρίων για συγκεκριμένα θέματα και παρεμβάσεις που αφορούν παιδιά και ενήλικες.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει επίσης να αναφερθούν κάποιοι περιορισμοί της παρούσας ερευνητικής εργασίας. Πρώτα από όλα, για λόγους συνέπειας, συμπεριλάβαμε μόνο θέματα τα οποία είχαν διχότομη πρωτογενή έκβαση αποτελεσματικότητας. Παρ' όλα αυτά, συμπεριελήφθη η πλειονότητα των χρήσιμων κλινικά εκβάσεων στις κλινικές δοκιμές. Στη συνέχεια κάποιες ανασκοπήσεις της Cochrane δεν παρείχαν πληροφορίες σχετικές με την ηλικία του πληθυσμού της κλινικής δοκιμής και θεωρητικά κάποιες από αυτές τις μετα-αναλύσεις θα μπορούσαν να είναι κατάλληλες σε περίπτωση που συμπεριελάμβαναν και παιδιά και ενήλικες. Εν τούτοις, ψάχνοντας χιλιάδες κλινικές δοκιμές, στις οποίες δεν καταγράφεται το ηλικιακό φάσμα των συμμετεχόντων, θα ήταν κάτι πολύ δύσκολο και παραμένει αβέβαιο το κατά πόσο η διαδικασία αυτή θα προσέφερε επιπλέον δεδομένα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη μελέτη. Για το λόγο αυτό στηριχτήκαμε σε πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν και καταγράφηκαν από τους συγγραφείς της Cochrane. Η ποιότητα εξάλλου των ανασκοπήσεων της Cochrane θεωρείται πολύ καλή²⁹ και οι πληροφορίες που παρέχονται αρκετά αξιόπιστες για τους σκοπούς της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας. Κάτι

ακόμη που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι από την κύρια ανάλυση αποκλείστηκαν οι σχετικά λίγες κλινικές δοκιμές των μετα-αναλύσεων, που περιελάμβαναν ασθενείς με «μεικτό» ή «άγνωστο» ηλικιακό φάσμα και οι οποίες αντιστοιχούσαν στο 8% των κλινικών δοκιμών, αλλά και η ανάλυση ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκε συμπεριλαμβάνοντας αυτές τις δοκιμές μαζί με εκείνες των ενηλίκων έδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, στα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών για παιδιά και ενήλικες θα μπορούσε να εμπεριέχεται συστηματικό σφάλμα για διάφορους λόγους, με συνέπεια να επηρεάζονται και τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι δεν είναι πιθανό τα συστηματικά αυτά σφάλματα να είναι συστηματικά διαφορετικά ανάμεσα στα παιδιά και στους ενήλικες.

Τέλος, δεν εκτιμήθηκαν διαφορές σε εκβάσεις ασφάλειας (ανεπιθύμητων ενεργειών) ανάμεσα σε μελέτες για παιδιά και ενήλικες. Οι διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι εξίσου σημαντικές με τις διαφορές που αφορούν την αποτελεσματικότητα, αλλά από την εμπειρία μας η καταγραφή των δεδομένων που αφορούν ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ανεπαρκής στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές^{30,31} και κατά συνέπεια σχετικά περιορισμένη στις μετα-αναλύσεις.³² Για το λόγο αυτό θεωρήσαμε ότι μία έρευνα για εκβάσεις ανεπιθύμητων ενεργειών με κατάλληλα δεδομένα για παιδιά και ενήλικες θα ήταν τόσο επίπονη όσο και η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, με τη διαφορά ότι η εξαγόμενη πληροφορία από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές όσον αφορά τις εκβάσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών θα ήταν περιορισμένη.

Αυτό, βέβαια, δε σημαίνει ότι δεν υπάρχει ανάγκη να μελετηθούν οι εκβάσεις ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά σε μεγάλες τυχαιοποιημένες

κλινικές δοκιμές. Εξάλλου, η χρήση φαρμάκων, πέραν των ενδείξεων για τις οποίες έχουν πάρει έγκριση για συνταγογράφηση σε παιδιά, σχετίζεται με περίπου 3.5 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης φαρμακευτικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με φάρμακα που έχουν πάρει έγκριση για παιδιατρική χρήση.³³ Επίσης, σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στο 51% των φαρμάκων μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά και 3-4% αυτών τελικά αποσύρονται για λόγους ασφάλειας.^{34,35} Ενώ όμως είναι σαφής η αναγκαιότητα της πραγματοποίησης μελετών που σχετίζονται με την ασφάλεια των φαρμάκων μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά, αυτό δεν συμβαίνει λόγω της απουσίας κινήτρων για τις βιομηχανίες φαρμάκων. Τέτοιου είδους μελέτες είναι ασύμφωρες οικονομικά και όταν ολοκληρώνονται τα αποτελέσματά τους είτε είναι αρνητικά για τις εταιρίες είτε δεν παρέχουν καινούργια δεδομένα και πολύ σπάνια καταλήγουν σε αλλαγές που να βοηθούν στην αύξηση των πωλήσεων. Επιπλέον, το FDA δεν έχει την δύναμη να απαιτήσει τέτοιες μελέτες ούτε μπορεί να επιβάλλει ποινές στις εταιρίες που δεν τις ολοκληρώνουν. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι για τα δύο τρίτα σχεδόν των φαρμάκων που λαμβάνουν «εξάμηνη αποκλειστικότητα στην αγορά» (6-month market exclusivity) με σκοπό να πραγματοποιήσουν παιδιατρικές κλινικές δοκιμές, προκύπτουν θέματα ασφάλειας, που απαιτούν επιπλέον παρακολούθηση της χρήσης του φαρμάκου με σκοπό την επιβεβαίωση ή μη πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών ή αλλαγές στις οδηγίες χρήσης του φαρμάκου.³⁶

Συμπερασματικά, παρά τα κατά μέσο όρο παραπλήσια αποτελέσματα, διαφορές στα θεραπευτικά αποτελέσματα ανάμεσα στα παιδιά και στους ενήλικες είναι δυνατόν να εμφανιστούν και η εφαρμογή στον παιδιατρικό

πληθυσμό δεδομένων που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές σε ενήλικες μπορεί μερικές φορές να είναι επισφαλής. Η αποκάλυψη των παρεμβάσεων, που δεν παρέχουν κανένα κλινικό όφελος στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες ή αυτών που είναι δυνητικά επικίνδυνες στα παιδιά, είναι ιδιαίτερα σημαντική. Κίνητρα, όπως για παράδειγμα η «εξάμηνη αποκλειστικότητα φαρμάκων στην αγορά» που δίνεται από το FDA με σκοπό την πραγματοποίηση παιδιατρικών μελετών, μπορεί να καταλήξει σε σημαντικά κέρδη των βιομηχανιών κατά τη διάρκεια της επέκτασης της φαρμακευτικής πατέντας.³⁷ Δεν υπάρχει όμως καμία απαίτηση ή εγγύηση ότι οι παιδιατρικές κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται αφορούν φάρμακα τα οποία είναι ουσιαστικά για τον παιδιατρικό πληθυσμό ούτε επίσης ότι η ποιότητα της μελέτης θα είναι ικανοποιητική για την παραγωγή αξιόπιστων κλινικών αποδείξεων. Μία γενικότερη επισκόπηση της παιδιατρικής συνταγογράφησης θα μπορούσε να παράσχει χρήσιμες πληροφορίες, που θα βοηθούσαν στην ιεράρχηση των αναγκών για θεραπευτική έρευνα στα παιδιά.³⁸ Παρομοίως, οι ισχύοντες Ευρωπαϊκοί κανονισμοί έχουν κάνει τις παιδιατρικές μελέτες καθοριστικής σημασίας. Με άλλα λόγια, κάθε εταιρία που θέλει να εισαγάγει στην αγορά ένα καινούργιο φάρμακο θα πρέπει υποχρεωτικά να είναι σε θέση να παρουσιάσει ένα πλάνο παιδιατρικής έρευνας για το συγκεκριμένο φάρμακο ή να απαλλαγεί από την ανάγκη αυτή λόγω της ακαταλληλότητας του φαρμάκου για παιδιατρική χρήση καθώς στοχεύει σε νόσο που δεν αφορά τα παιδιά.

Είναι ιδιαίτερα θετικό γεγονός ότι η EMEA σχεδιάζει να δημοσιοποιήσει τα αποτελέσματα όλων των παιδιατρικών κλινικών δοκιμών^{14,16} είτε αυτά είναι θετικά είτε είναι αρνητικά ή κάποιες κλινικές δοκιμές τερματίστηκαν προ της

ολοκλήρωσής τους. Ούτε όμως το γεγονός αυτό εγγυάται ότι οι κλινικές δοκιμές που θα πραγματοποιηθούν θα έχουν ικανοποιητικό μέγεθος. Ως γνωστόν, μικρές μελέτες δεν έχουν συνήθως ικανή ισχύ για να ανιχνεύσουν μικρού ή μεσαίου βαθμού διαφορές στα θεραπευτικά αποτελέσματα, διαφορές οι οποίες όμως είναι κλινικά σημαντικές. Το πρόβλημα αυτό, των μελετών δηλαδή με μη ικανή ισχύ, δεν αφορά αποκλειστικά τα παιδιά, αλλά είναι εντονότερο σε αυτά λόγω του μικρότερου φορτίου νοσηρότητας που έχουν.

Εν κατακλείδι, ο σχεδιασμός και η πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών που αφορούν όλο το φάσμα του παιδιατρικού πληθυσμού (από πρόωρα νεογνά έως εφήβους), που στοχεύουν σε ουσιαστικές παιδιατρικές ανάγκες και που παρέχουν τεκμήρια ευρείας κλίμακας είναι καθοριστικής σημασίας.³⁹ Αν οι κυβερνήσεις, οι ερευνητές και οι βιομηχανίες φαρμάκων καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι ο σωστός σχεδιασμός και η πραγματοποίηση παιδιατρικών κλινικών δοκιμών είναι πράγμα δύσκολο, περίπλοκο, ριψοκίνδυνο και ασύμφορο οικονομικά για να υλοποιηθεί, τότε εκείνοι που πραγματικά θα ζημιωθούν είναι τα παιδιά, τα οποία αναμφισβήτητα αξίζουν πολύ περισσότερα.

Συμπληρωματικός Πίνακας 1						
ID	Ανασκόπηση	Τίτλος	Συγκρινόμενη παρέμβαση	Πρωτογενής έκβαση	N ενηλίκων (N μελετών ανά M-A)	N παιδιών (N μελετών ανά M-A)
1	CD000023 ^{w1}	Αντιβιοτικά για πονόλαιμο	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Συμπτώματα πονόλαιμου (μετά από 3 ημέρες)	1547(6)	385(2)
2	CD000033 ^{w2}	Βαρβιτουρικά για οξεία τραυματική εγκεφαλική κάκωση	Βαρβιτουρικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Θνησιμότητα (στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης)	126(2)	82(1)
3	CD000059 ^{w3}	Κλοζαπίνη έναντι τυπικών νευροληπτικών φαρμάκων για σχιζοφρένεια	Κλοζαπίνη έναντι τυπικών αντιψυχωσικών	Ποσοστά υποτροπών	1860(22)	21(1)
4	CD000195 ^{w4}	Κορτικοστεροειδή για πρόληψη υποτροπών μετά από οξείες κρίσεις άσθματος	Από του στόματος στεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστά υποτροπών	230 (3)	26(1)
5	CD000196 ^{w5}	Κορτικοστεροειδή για οξεία τραυματική εγκεφαλική κάκωση	Οποιοδήποτε στεροειδές χορηγούμενο σε οποιαδήποτε δόση έναντι μη στεροειδών	Θνησιμότητα (στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης)	10660 (8)	70(2)
6	CD000247 ^{w6}	Αντιβιοτικά για κοινό κρυολόγημα και οξεία πυώδη ρινίτιδα	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Επιμέμοντα συμπτώματα (1-7 ημέρες)	698(4)	449(2)
7	CD000256 ^{w7}	Παράγωγα αρτεμισινίνης για θεραπεία ανεπίπλεκτης ελονοσίας	Αρτεμισινίνη έναντι κινίνης	Παρασπαιμία (την 7 ^η ημέρα)	122(2)	60(1)

8	CD000296 ^{w8}	Βουδεσονίδη για πρόκληση ύφεσης σε νόσο του Crohn's	Βουδεσονίδη έναντι πρεδνισολόνης	Μη-πρόκληση σφαιρικής/ κλινικής ύφεσης	621(4)	46(1)
9	CD000345 ^{w9}	Διαδοχικός συνδυασμός γλυκοκορτικοστεροειδών και άλφα ιντερφερόνης έναντι άλφα ιντερφερόνης μόνο για ΗΒeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β	Γλυκοκορτικοστεροειδή + Ιντερφερόνη έναντι θεραπείας ελέγχου + Ιντερφερόνης	Μη-απώλεια του HBV DNA	571(7)	219(6)
10	CD000364 ^{w10}	Εμβόλια για πρόληψη γρίπης σε άτομα με άσθμα	Ζων εξασθενημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο έναντι εικονικού φαρμάκου	Αριθμός ασθενών με σημαντική πτώση του FEV1 τη 2 ^η -4 ^η ημέρα (>12%-15% or >50mls)	17(1)	48(1)
11	CD000527 ^{w11}	Παράγωγα αρτεμισινίνης για θεραπεία βαριάς ελονοσίας	Artresunate έναντι αρτεμισίνης	Θνησιμότητα	1235(9)	1150(6)
12	CD000527 ^{w11}	Παράγωγα αρτεμισινίνης για θεραπεία βαριάς ελονοσίας	Οποιοδήποτε φάρμακο αρτεμισινίνης έναντι κινίνης	Θνησιμότητα	180(2)	74(1)
13	CD000974 ^{w12}	Εμβόλια για πρόληψη χολέρας	KWC εμβόλιο έναντι εικονικού φαρμάκου	Περιστατικά χολέρας (έως και 7 μήνες μετά)	1772(2)	70408(3)
14	CD000980 ^{w13}	Βιταμίνη C για πρόληψη και θεραπεία του κοινού κρυολογήματος	Βιταμίνη C έναντι θεραπείας ελέγχου	Αριθμός ασθενών με ≥1 επεισόδια κρυολογήματος	7966(16)	2469(7)
15	CD001000 ^{w14}	Κορτικοστεροειδή για την πρόληψη και θεραπεία εισπνευστικού σιγμού μετά από διασωλήνωση νεογνών, παιδιών και ενηλίκων	Ομάδα θεραπείας έναντι ομάδας ελέγχου	Ποσοστό επαναδιασωλήνωσης	1047(3)	325(4)

16	CD001030 ^{w15}	Καρβαμαζεπίνη έναντι μονοθεραπείας με βαλπροϊκό οξύ για επιληψία	Βαλπροϊκό οξύ έναντι καρβαμαζεπίνης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω αποτυχίας ή μη ανοχής)	860(5)	335(4)
17	CD001090 ^{w16}	Ανοσοσφαιρίνες ενδοφλεβίως για θεραπεία σήψης και σηπτικής καταπληξίας	Ανοσοσφαιρίνες ενδοφλεβίως έναντι εικονικού φαρμάκου ή καμίας παρέμβασης	Θνησιμότητα (από κάθε αίτιο)	8346(21)	510(6)
18	CD001093 ^{w17}	Πολυσακχαριδικά εμβόλια για πρόληψη ορότυπου Α μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας	Εμβόλιο έναντι ομάδας ελέγχου	Μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδα	37206(1)	846566(9)
19	CD000243 ^{w18,w19}	Αντιβιοτικά για οξεία ιγμορίτιδα (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD001094)	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου ή συνήθους θεραπείας	Γενική κλινική αποτυχία	460(4)	562(6)
20	CD001167 ^{w20}	Αντιβιοτικά για θεραπεία λοιμώξεων του εντέρου από σαλμονέλα	Οποιοδήποτε αντιβιοτικό έναντι εικονικού φαρμάκου	Παρουσία Σαλμονέλας στα κόπρανα (>42 ημέρες)	184(4)	31(1)
21	CD001186 ^{w21}	Ανοσοθεραπεία αλλεργιογόνων για άσθμα	Ανοσοθεραπεία αλλεργιογόνων έναντι εικονικού φαρμάκου	Συμπτωματική επιδείνωση	373(11)	538(7)
22	CD001208 ^{w22}	Διαλύματα ανθρώπινης λευκωματίνης για ανάνηψη και αποκατάσταση υποογκαιμίας σε βαρέως πάσχοντες	Συμπληρωματική λευκωματίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Θνησιμότητα	8021(25)	324(6)
23	CD001211 ^{w23}	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου για οξεία βακτηριακή επιπεφυκίτιδα	Αντιβιοτικό έναντι εικονικού φαρμάκου	Μικροβιολογική μη-ύφεση (όψιμη)	193(2)	316(2)
24	CD001269 ^{w24,w25}	Εμβόλια για πρόληψη γρίπης σε υγιείς ενήλικες (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD004879)	Εμβόλιο έναντι εικονικού φαρμάκου	Κλινικές περιπτώσεις γρίπης	38130(25)	143650(12)

25	CD001319 ^{w26}	Κολλοειδή διαλύματα ως υγρά ανάνηψης	Υδροξυεθυλικό άμυλο έναντι αλβουμίνης ή κλάσματος πρωτεΐνης πλάσματος	Θνησιμότητα	928(18)	59(2)
26	CD001385 ^{w27}	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές για χρόνιο άσθμα σε ενήλικες και παιδιά όπου η βασική θεραπεία περιλαμβάνει ποικίλα ή καθόλου εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου	Κρίσεις άσθματος (1 βαριά)	6056(21)	1229(4)
27	CD001415 ^{w28}	Προσθήκη γκαμπαπεντίνης για ανθεκτική στα φάρμακα εστιακή επιληψία	Γκαμπαπεντίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-50% μείωση της συχνότητας των σπασμών	750(4)	247(1)
28	CD001417 ^{w29}	Προσθήκη τοπιραμάτης για ανθεκτική στα φάρμακα εστιακή επιληψία	Τοπιραμάτη έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-50% μείωση της συχνότητας των σπασμών	963(8)	86(1)
29	CD001439 ^{w30}	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου για πρόληψη μετεγχειρητικής μόλυνσης μετά από σκωληκοειδεκτομή	Συστηματικά αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Μόλυνση τραύματος	4185(41)	762(5)
30	CD001490 ^{w31}	Θειικό μαγνήσιο για θεραπεία κρίσεων οξέος άσθματος στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Θειικό μαγνήσιο ενδοφλεβίως έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό εισαγωγής	291(4)	62(2)
31	CD001726 ^{w32}	Β2-αγωνιστές για οξεία βρογχίτιδα	Β2 αγωνιστές έναντι μη β2 αγωνιστών	Βήχας (>7 ημέρες)	254(4)	59(1)
32	CD001738 ^{w33}	Προφυλακτικά αντιβιοτικά για δαγκώματα θηλαστικών	Προφυλακτικά αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Συχνότητα μόλυνσης	105(3)	94(2)
33	CD001769 ^{w34}	Φενυλοϊνη έναντι μονοθεραπείας με βαλπροϊκό οξύ για έναρξη εστιακών και γενικευμένων τονικο-κλωνικών	Βαλπροϊκό οξύ έναντι φενυλοϊνης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω	118(2)	100(2)

		σπασμών		αποτυχίας ή μη ανοχής)		
34	CD001781 ^{w35}	Τοπικές θεραπείες για κονδυλώματα	Τοπικό σαλικυλικό οξύ/ γαλακτικό οξύ έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό μη-θεραπείας	76(2)	37(1)
35	CD001781 ^{w35}	Τοπικές θεραπείες για κονδυλώματα	Τοπικό χλωροδινιτροβενζόλιο έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό μη-θεραπείας	40(1)	40(1)
36	CD001860 ^{w36}	Αντιβιοτικά για τράχωμα	Αντιβιοτικό έναντι εικονικού φαρμάκου	Ενεργό τράχωμα (στους 3 μήνες)	65(2)	2013(7)
37	CD001904 ^{w37}	Καρβαμαζεπίνη έναντι μονοθεραπείας με φαινοβαρβιτάλη για επιληψία	Καρβαμαζεπίνη έναντι φαινοβαρβιτάλης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας	424(3)	63(2)
38	CD001909 ^{w38}	Προσθήκη λαμοτριγίνης για ανθεκτική στα φάρμακα εστιακή επιληψία	Προσθήκη λαμοτριγίνης έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-50% μείωση της συχνότητας των σπασμών	598(9)	199(1)
39	CD001911 ^{w39}	Καρβαμαζεπίνη έναντι μονοθεραπείας με φενυτοΐνη για επιληψία	Καρβαμαζεπίνη έναντι φενυτοΐνης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω αποτυχίας ή μη ανοχής)	442(2)	149(2)
40	CD001942 ^{w40}	Κορτικοστεροειδή για παράλυση του Bell (ιδιοπαθής προσωπική παράλυση)	Στεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου	Ατελής ανάρρωση (≥ 6 μήνες)	75(2)	42(1)
41	CD001954 ^{w41}	Αζιθρομυκίνη για οξείες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού	Αζιθρομυκίνη έναντι αμοξυκιλλίνης ή αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού	Κλινική αποτυχία	2032(11)	384(3)

42	CD001972 ^{w42}	Παρεμβάσεις για θεραπεία στοματικής μυκητίασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο	Από του στόματος φλουκοναζόλη ή κετοконаζόλη έναντι τοπικής αμφοτερικίνης ή νυστατίνης	Μυκητολογική μη-εκρίζωση της στοματικής μυκητίασης	115(2)	74(1)
43	CD002028 ^{w43}	Προσθήκη οξικαρβαζεπίνη για ανθεκτική στα φάρμακα εστιακή επιληψία	Προσθήκη οξικαρβαζεπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό μη-ανταποκριθέντων (< 50 % μείωση της συχνότητας των σπασμών)	694(1)	267(1)
44	CD002045 ^{w44}	Υπερτονικά έναντι σχεδόν ισοτονικών κρυσταλλικών διαλυμάτων ως υγρά ανάνηψης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Τραύμα)	Υπερτονικά έναντι ισοτονικών κρυσταλλικών διαλυμάτων	Θνησιμότητα	619(5)	32(1)
45	CD002045 ^{w44}	Υπερτονικά έναντι σχεδόν ισοτονικών κρυσταλλικών διαλυμάτων ως υγρά ανάνηψης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Εγκαύματα)	Υπερτονικά έναντι ισοτονικών κρυσταλλικών διαλυμάτων	Θνησιμότητα	52(2)	37(1)
46	CD002109 ^{w45,w46}	Αντιβιοτικά για πνευμονία της κοινότητας σε ενήλικες μη-νοσηλευόμενους ασθενείς (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD004874)	Κλαριθρομυκίνη έναντι ερυθρομυκίνης	Κλινική αποτυχία	280(2)	234(1)
47	CD002152 ^{w47}	Συνήθη αντιεπιληπτικά για θεραπεία εγκεφαλικής ελονοσίας	Φαινοβαρβιτάλη έναντι εικονικού ή κανενός φαρμάκου	Θνησιμότητα (εντός 6 μηνών)	185(1)	340(1)
48	CD002178 ^{w48}	Θεραπεία του οξέος άσθματος με συστηματικά κορτικοστεροειδή πρώιμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Οποιοδήποτε στεροειδές (από του στόματος, ενδομυϊκά, ενδοφλέβια, εισπνεόμενα) έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό εισαγωγής (συνολικά)	441(6)	403(6)
49	CD002217 ^{w49}	Φαινοβαρβιτάλη έναντι μονοθεραπείας φενυτοΐνης για εστιακή έναρξη σπασμών και γενικευμένη έναρξη τονικο-κλωνικών σπασμών	Φενυτοΐνη έναντι φαινοβαρβιτάλης	Απόσυρση από την κατανομημένη θεραπεία (λόγω αποτυχίας ή μη ανοχής)	436(2)	63(1)

50	CD002227 ^{w50}	Πενικιλίνη για δευτερογενή πρόληψη του ρευματικού πυρετού	Από του στόματος ή ενδομυϊκά πενικιλίνη έναντι θεραπειάς ελέγχου	Υποτροπές ρευματικού πυρετού	161(1)	1140(2)
51	CD002242 ^{w51}	Αντιβιοτική θεραπεία για διάρροια ταξιδιωτών	Αντιβιοτικό έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-ίαση (σε 72 ώρες)	434(4)	263(2)
52	CD002243 ^{w52}	Κορτικοστεροειδή για θεραπεία βαριάς σήψης και σηπτικής καταπληξίας	Στεροειδή έναντι θεραπειάς ελέγχου	Θνησιμότητα (28-ημερών κάθε-αιτίου)	1621(13)	72(1)
53	CD002308 ^{w53}	Θεραπεία οξέος άσθματος με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή πρώιμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό εισαγωγής	208(3)	104(2)
54	CD002314 ^{w54}	Παράγοντες αντι-λευκοτριενίων συγκριτικά με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος και/ ή του χρόνιου άσθματος στους ενήλικες και στα παιδιά	Αντι-λευκοτριένια έναντι εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών	Κρίσεις άσθματος (≥ 1 , που χρειάζονται συστηματικά στεροειδή)	4749(15)	216(3)
55	CD002316 ^{w55}	Εισπνεόμενα στεροειδή για οξύ άσθμα κατόπιν εξιτηρίου από το τμήμα επειγόντων περιστατικών	Οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές έναντι κορτικοστεροειδών από του στόματος	Υποτροπή άσθματος (σε 7-10 ημέρες)	662(3)	22(1)
56	CD002788 ^{w56}	Ροκουρόνιο έναντι σουκινυλοχολίνης για ταχεία διασωλήνωση	Ροκουρόνιο (οποιαδήποτε δόση) έναντι σουκινυλοχολίνης	Άλλες (μη-άψογες) συνθήκες διασωλήνωσης	1490(23)	116(3)
57	CD002988 ^{w57}	Β2-αγωνιστές ενδοφλεβίως για οξύ άσθμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Ενδοφλέβια έναντι όλων των θεραπειών (εισπνεόμενα β2-αγωνιστές ή ενδοφλέβια μεθυλοξανθίνες)	Κλινική αποτυχία	86(3)	29(1)

58	CD003038 ^{w58}	Θεραπεία με βήτα-λακτάμες έναντι συνδυασμού βήτα-λακταμών-αμινογλυκοσιδών σε καρκινοπαθείς ασθενείς με ουδετεροπενία	Θεραπεία με βήτα-λακτάμες έναντι συνδυασμού βήτα-λακταμών-αμινογλυκοσιδών	Θνησιμότητα (κάθε αιτίου)	3983(23)	327(4)
59	CD003039 ^{w59}	CSF για εμπύρετη ουδετεροπενία λόγω χημειοθεραπείας	CSF + αντιβιοτικά έναντι μόνο αντιβιοτικών	Θνησιμότητα	1019 (9)	244(2)
60	CD003048 ^{w60}	Προβιοτικά για θεραπεία λοιμώδους διάρροιας	Προβιοτικά έναντι θεραπείας έλεγχου	Διάρροια (≥ 3 ημέρες)	333(4)	1008(11)
61	CD003108 ^{w61,w62}	Προφύλαξη με κοτριμοξαζόλη για ευκαιριακές λοιμώξεις σε ενήλικες με HIV (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD003508)	Κοτριμοξαζόλη έναντι θεραπείας ελέγχου	Θνησιμότητα	1318(3)	534(1)
62	CD003133 ^{w63}	Προσθήκη παραγόντων αντι-λευκοτριενίων σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή για χρόνια άσθμα	Ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων + εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι της ίδιας δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε συμπτωματικούς ασθενείς	Κρίσεις άσθματος (που χρειάζονται συστηματικά στεροειδή)	447(3)	541(1)
63	CD003261 ^{w64}	Παρεμβάσεις για μολυσματικό κηρίο	Κεφδινίρη έναντι κεφαλεξίνης	Μη-ίαση/ μη-βελτίωση	58(2)	176(4)
64	CD003261 ^{w64}	Παρεμβάσεις για μολυσματικό κηρίο	Από του στόματος μακρολίδη έναντι πενικιλίνης	Μη-ίαση/ μη-βελτίωση	35(1)	150(1)
65	CD003274 ^{w65}	Βουδεσονίδη έναντι εικονικού φαρμάκου για χρόνια άσθμα σε παιδιά και ενήλικες	Βουδεσονίδη έναντι εικονικού φαρμάκου (όχι από του στόματος στεροειδή)	Απόσυρση λόγω κρίσεων άσθματος	739(14)	171(3)

66	CD003341 ^{w66}	Σχήμα υψηλής πρώτης δόσης κινίνης για θεραπεία βαριάς ελονοσίας	Δόση εφόδου έναντι μη δόσης εφόδου	Θνησιμότητα	33(1)	111(2)
67	CD003407 ^{w67}	Ερυθροποιητίνη ή Δαρβεποετίνη για ασθενείς με καρκίνο	Ερυθροποιητίνη ή Δαρβεποετίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Θνησιμότητα	7945(42)	222(1)
68	CD003431 ^{w68}	Μη χειρουργική θεραπεία για πρωκτική σχισμή	Νιτρογλυκερίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-επούλωση της σχισμής (επιμονή ή υποτροπή)	1025(11)	165(4)
69	CD003431 ^{w68}	Μη χειρουργική θεραπεία για πρωκτική σχισμή	Νιτρογλυκερίνη έναντι λιδοκαΐνης	Μη-επούλωση	70(2)	194(4)
70	CD003463 ^{w69}	Τρυπανοκτόνα φάρμακα για χρόνια ασυμπτωματική λοίμωξη από τρυπανόσωμα cruzi	Ενεργός θεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη αρνητικοποίηση της παρασιτολογικής εξέτασης	608(3)	85(1)
71	CD003558 ^{w70}	Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι χρωμογλυκικού νατρίου σε παιδιά και ενήλικες με άσθμα	Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι χρωμογλυκικού νατρίου	Κρίσεις άσθματος	24(1)	193(2)
72	CD003559 ^{w71}	Αντι-IgE για χρόνιο άσθμα σε ενήλικες και παιδιά (χρήστες εισπνεόμενων ή από του στόματος στεροειδών)	Υποδόρια Omalizumab + στεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου + στεροειδών	Κρίσεις άσθματος (≥1)	1817(5)	334(1)
73	CD003615 ^{w72}	Οξικαρβαζεπίνη έναντι μονοθεραπείας φενυτοΐνης για επιληψία	Οξικαρβαζεπίνη έναντι φενυτοΐνης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω αποτυχίας ή μη ανοχής)	287(1)	193(1)
74	CD003723 ^{w73}	Αντιεπιληπτική θεραπεία για επιληπτική κατάσταση	Λοραζεπάμη ενδοφλέβια έναντι διαζεπάμης ενδοφλέβια	Συνέχιση της επιληπτικής κατάστασης (χρήζουσας ενός διαφορετικού φαρμάκου	203(2)	61(1)

				ή γενικής αναισθησίας)		
75	CD003754 ^{w74}	Διάλυμα χαμηλής οσμωτικότητας για ενυδάτωση από το στόμα για θεραπεία χολέρας	Διάλυμα χαμηλής οσμωτικότητας (βασισμένα σε γλυκόζη) για ενυδάτωση έναντι συνήθους διαλύματος για ενυδάτωση από το στόμα	Ανάγκη για απρογραμμάτιστες ενδοφλέβιες εγχύσεις	523(3)	93(2)
76	CD003807 ^{w75}	Παρεμβάσεις για πρόληψη στοματικής μυκητίασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο	Φάρμακα που απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα έναντι θεραπείας ελέγχου	Παρουσία στοματικής μυκητίασης	185(3)	515(2)
77	CD003807 ^{w75}	Παρεμβάσεις για πρόληψη στοματικής μυκητίασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο	Φάρμακα που απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα έναντι μη απορροφήσιμων	Παρουσία στοματικής μυκητίασης	211(5)	20(1)
78	CD003807 ^{w75}	Παρεμβάσεις για πρόληψη στοματικής μυκητίασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο	Μη απορροφήσιμα φάρμακα έναντι εικονικού φαρμάκου/ καμίας θεραπείας	Παρουσία στοματικής μυκητίασης	913(5)	30(1)
79	CD003861 ^{w76}	Νερό για καθαρισμό τραυμάτων (μόνο οξέα τραύματα)	Νερό βρύσης έναντι φυσιολογικού ορού	Μόλυνση	627(1)	535(2)
80	CD003901 ^{w77}	Τακτική θεραπεία με μακράς δράσεως βήτα αγωνιστές έναντι καθημερινής τακτικής θεραπείας με βραχείας δράσεως βήτα αγωνιστές σε ενήλικες και παιδιά με σταθερό άσθμα	Τακτική θεραπεία με μακράς δράσεως βήτα2-αγωνιστές έναντι καθημερινής τακτικής θεραπείας με βραχείας δράσεως βήτα2-αγωνιστές	Κρίση άσθματος (βαριά)	28246(13)	568(1)
81	CD003940 ^{w78}	Παρεμβάσεις για πρόληψη και αντιμετώπιση στοματοφαρυγγικής μυκητίασης σχετιζόμενης με HIV λοίμωξη σε ενήλικες και παιδιά	Φλουκοναζόλη έναντι κετοконаζόλης	Κλινική αποτυχία	37(1)	46(1)

82	CD003965 ^{w79}	Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες για θεραπεία IgA νεφροπάθειας	Κυτταροτοξικοί παράγοντες με στεροειδή έναντι καμίας θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου	Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια	80(2)	72(1)
83	CD003974 ^{w80}	Παρεμβάσεις εικονικού φαρμάκου για όλες τις κλινικές καταστάσεις	Εικονικό φάρμακο έναντι καμίας θεραπείας	Αρνητικές διχότομες εκβάσεις	3548(30)	103(3)
84	CD003992 ^{w81}	Από του στόματος έναντι ενδοφλέβιας αντιβιοτικής θεραπείας για εμπύρετη ουδετεροπενία σε καρκινοπαθείς ασθενείς	Από του στόματος έναντι ενδοφλέβιας αντιβιοτικής θεραπείας	Θεραπευτική αποτυχία	1292(9)	565(4)
85	CD004052 ^{w82}	Βαλπροϊκό οξύ για οξεία επεισόδια συμπεριφοράς σε διπολικές διαταραχές	Βαλπροϊκό οξύ έναντι λιθίου	Αποτυχία κλινικής ανταπόκρισης	130(2)	28(1)
86	CD004052 ^{w82}	Βαλπροϊκό οξύ για οξεία επεισόδια συμπεριφοράς σε διπολικές διαταραχές	Βαλπροϊκό οξύ έναντι καρβαμαζεπίνης	Αποτυχία κλινικής ανταπόκρισης	30(1)	29(1)
87	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ατροπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	21(1)	41(1)
88	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Κλονιδίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	325(6)	132(2)
89	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δεξαμεθαζόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	3239(41)	268(4)
90	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Διξυραζίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	51(1)	60(1)

91	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δολασετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	1739(11)	50(1)
92	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δροπεριδόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	5626(58)	475(11)
93	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Γλυκοπυρρολάτη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	53(1)	40(1)
94	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Γρανισετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	2572(33)	80(1)
95	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Υοσκίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	599(7)	40(1)
96	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Μετοκλοπραμίδη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	2535(49)	172(5)
97	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Νεοσιγιμίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	448(8)	40(1)
98	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	5549(60)	906(14)
99	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Τροπισετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	772(14)	40(1)

100	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δροπεριδόλη έναντι καμίας θεραπείας	Ναυτία ή έμετος	1085(7)	61(1)
101	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Γλυκοπυρρολάτη έναντι ατροπίνης	Ναυτία ή έμετος	30(1)	41(1)
102	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ατροπίνη έναντι υοσκίνης	Ναυτία ή έμετος	50(1)	50(1)
103	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι δεξαμεθαζόνης	Ναυτία ή έμετος	228(5)	46(1)
104	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δολασετρόνη έναντι ονδασετρόνης	Ναυτία ή έμετος	277(3)	50(1)
105	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Μετοκλοπραμίδη έναντι δροπεριδόλης	Ναυτία ή έμετος	728(22)	16(1)
106	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι δροπεριδόλης	Ναυτία ή έμετος	1391(16)	181(7)
107	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι μετοκλοπραμίδης	Ναυτία ή έμετος	890(17)	116(5)
108	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι προμεταζίνης	Ναυτία ή έμετος	51(2)	32(1)

109	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δροπεριδόλη και ονδανσετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	77(3)	40(1)
110	CD004269 ^{w84}	Προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων για αιμορραγία μετά από χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων	Προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων έναντι μη προφυλακτικής ή θεραπευτικής μετάγγισης	Θνησιμότητα (από κάθε αίτιο)	29(1)	56(1)
111	CD004304 ^{w85}	Βιταμίνες για επιληψία	Βιταμίνη D έναντι θεραπείας ελέγχου	Μη βελτίωση του καλώς έχουν	226(1)	25(1)
112	CD004310 ^{w86}	Μεγιστρόλη οξική για τη θεραπεία του συνδρόμου ανορεξίας-καχεξίας	Μεγιστρόλη οξική έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη πρόσληψη βάρους	900(7)	12(1)
113	CD004386 ^{w87}	Προφύλαξη με αντιβιοτικά για βακτηριακές λοιμώξεις σε απύρετους ουδετεροπενικούς ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία	Φάρμακο έναντι εικονικού φαρμάκου/ καμίας παρέμβασης	Θνησιμότητα (από κάθε αίτιο)	4348(37)	499(5)
114	CD004386 ^{w87}	Προφύλαξη με αντιβιοτικά για βακτηριακές λοιμώξεις σε απύρετους ουδετεροπενικούς ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία	Κινολόνη έναντι τριμεθοπρίμης- σουλφομεθοξαζόλης	Θνησιμότητα (από κάθε αιτία)	873(9)	44(1)
115	CD004387 ^{w88}	Χλωροπρογουανίλη-δαπσόνη για θεραπεία ανεπίπλεκτης ελονοσίας	Σχήμα μίας δόσης (με 1.2 mg χλωροπρογουανίλη) έναντι σουλφαδοξίνης-πυριμεθαμίνης	Παρασιταμία (Ημέρα 28)	155(1)	372(2)
116	CD004389 ^{w89}	Πριμακίνη για πρόληψη υποτροπών σε άτομα με ελονοσία από Πλασμώδιο νίναχ	Πριμακίνη (5 ημέρες) συν χλωροκίνη έναντι χλωροκίνης	Π. νίναχ παρασιταμία (>30 ημέρες μετά την έναρξη πριμακίνης)	122(1)	500(1)
117	CD004405 ^{w90}	Κορτικοστεροειδή για οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα	Κορτικοστεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου	Θνησιμότητα	391(3)	1793(14)

118	CD004529 ^{w91}	Ατοβακουόνη-προγουανίλη για θεραπεία ανεπίπλεκτης ελονοσίας	Ατοβακουόνη-προγουανίλη έναντι αμοδιακίνης	Θεραπευτική αποτυχία (έως 28 ημέρες)	142(1)	200(1)
119	CD004530 ^{w92}	Φλουοροκινολόνες για θεραπεία τυφοειδούς και παρατυφοειδούς πυρετού (εντερικός πυρετός)	Φλουοροκινολόνες έναντι κεφιζίμης	Κλινική αποτυχία	80(1)	82(1)
120	CD004618 ^{w93}	Τοπικά αντιβιοτικά χωρίς στεροειδή για χρόνια εκκριτική ωτίτιδα και υποκείμενη διάτρηση τυμπανικής μεμβράνης	Τοπική αντιβιοτική αγωγή με κινολόνη έναντι μη-κινολόνης	Επίμονη έκκριση	77(2)	124(2)
121	CD004618 ^{w93}	Τοπικά αντιβιοτικά χωρίς στεροειδή για χρόνια εκκριτική ωτίτιδα και υποκείμενη διάτρηση τυμπανικής μεμβράνης	Τοπικά κινολόνη έναντι τοπικού αντισηπτικού	Επίμονη έκκριση	36(2)	447(2)
122	CD004782 ^{w94}	Κινέζικα φαρμακευτικά βότανα για το κοινό κρυολόγημα	Κινέζικα βότανα έναντι θεραπείας ελέγχου	Μη αλλαγή στα συμπτώματα	645(2)	1145(7)
123	CD004785 ^{w95}	Αντιβιοτικά για πρόληψη μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων	Ριφαμπικίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Αποτυχία εκρίζωσης (έως και 1 εβδομάδα)	389(3)	228(1)
124	CD004932 ^{w96}	Πρόληψη και θεραπεία κρυπτοσποριδίωσης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Νιταζοξαμίδα έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη επίτευξη κάθαρσης ωοκυστών	119(2)	47(1)F
125	CD000422 ^{w97, w98}	Εμβόλια για πρόληψη πνευμονοκοκκικής λοίμωξης σε ενήλικες (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD0004977)	RCTs εμβολιασμοί έναντι εικονικού φαρμάκου	Πνευμονία (ακτινολογικά επιβεβαιωμένη)	75008(14)	77704(2)
126	CD005008 ^{w99}	Διαφορετικά δοσολογικά σχήματα για μείωση της καρδιοτοξικότητας σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ανθρακυκλίνης	Διάρκεια έγχυσης >6 ώρες έναντι <6 ώρες	Κλινική καρδιακή ανεπάρκεια	436(4)	121(1)

127	CD005040 ^{w100}	Ρισπεριδόνη για διαταταχές αυτιστικού φάσματος	Ρισπεριδόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη βελτίωση/ μη μεγάλη βελτίωση (κλινική σφαιρική εντύπωση)	30(1)	178(2)
128	CD005161 ^{w101}	Κυκλοσπορίνη έναντι τακρόλιμου για ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος	Τακρόλιμος έναντι κυκλοσπορίνης	Θνησιμότητα	3099(14)	185(1)
129	CD005365 ^{w102}	Αντιβιοτική προφύλαξη για χειρουργική εισαγωγή ενδοκρανιακών κοιλιακών βαλβίδων	Συστηματική αντιβιοτική προφύλαξη έναντι εικονικού φαρμάκου ή όχι αντιβιοτικού	Λοίμωξη βαλβίδας	305(4)	957(8)
130	CD005533 ^{w103}	Συνδυασμός εισπνεόμενων μακράς δράσεως β2-αγωνιστών και εισπνεόμενων στεροειδών έναντι υψηλής δόσης εισπνεόμενων στεροειδών σε παιδιά και ενήλικες με επίμονο άσθμα	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές + εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι υψηλότερης δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών	Κρίσεις άσθματος (που χρειάζονται στεροειδή από το στόμα)	4140(13)	174(2)
131	CD005535 ^{w104}	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου επιπρόσθετα σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου (και οι δύο ομάδες λαμβάνουν την ίδια δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών)	Κρίσεις άσθματος (που χρειάζονται στεροειδή συστηματικά)	3625(12)	402(5)
132	CD005535 ^{w104}	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου επιπρόσθετα σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές + εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μόνο	Κρίσεις άσθματος (που χρειάζονται στεροειδή από το στόμα)	3625(12)	402(5)
133	CD005965 ^{w105}	Αρτεμειθέρας-λουμεφαντρίνη (σχήμα τεσσάρων δόσεων) για θεραπεία ανεπίπλεκτου κακοήθους τριταίου τύπου ελονοσίας (<i>falciparum malaria</i>)	Αρτεμειθέρας-λουμεφαντρίνη (4 δόσεις) έναντι χλωροκίνης	Ολικές αποτυχίες (έως 28 ημέρες)	141(1)	237(1)
134	CD006198 ^{w106}	Εμβόλια για πρόληψη ελονοσίας (προ-ερυθροκυτταρική)	CS-NANP εμβόλιο έναντι θεραπείας ελέγχου	Νέες λοιμώξεις ελονοσίας	237(2)	70(1)

135	CD006198 ^{w106}	Εμβόλια για πρόληψη ελονοσίας (προ-ερυθροκυτταρική)	RTS,S εμβόλιο έναντι θεραπείας ελέγχου	Νέες λοιμώξεις ελονοσίας	330(2)	417(1)
<p>Συντομογραφίες: β2: βήτα 2, CSF: Colony stimulating factors, FEV1: ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1^ο δευτερόλεπτο (forced expiratory volume in 1st second), HBV: ιός ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus), HIV: ανθρώπινος ανοσοελλειμματικός ιός (human immunodeficiency virus), KWC: νεκρωμένου ολοκυτταρικού (killed whole cell), OR: λόγος αναλογιών(odds ratio), RCTs:τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (randomised controlled trials), REM: μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων (random effects model), ROR: σχετικός λόγος αναλογιών (relative odds ratio)</p>						

Οι παραπομπές στη βιβλιογραφία αναφέρονται στη Βιβλιογραφία 2: Λίστα Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane που συμπεριελήφθησαν.

Συμπληρωματικός Πίνακας 2							
ID	Ανασκόπηση	Τίτλος	Συγκρινόμενη παρέμβαση	Έκβαση	ROR (REM)	OR ενηλίκων (REM)	OR παιδιών (REM)
		Εμβολιασμοί					
24	CD001269 ^{w24,w25}	Εμβόλια για πρόληψη γρίπης σε υγιείς ενήλικες (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD004879)	Εμβόλιο έναντι εικονικού φαρμάκου	Κλινικές περιπτώσεις γρίπης	1.03(0.82-1.29)	0.64(0.54-0.77)	0.63(0.55-0.72)
13	CD000974 ^{w12}	Εμβόλια για πρόληψη χολέρας	KWC εμβόλιο έναντι εικονικού φαρμάκου	Περιστατικά χολέρας (έως και 7 μήνες μετά)	0.95(0.19-4.82)	0.32(0.09-1.16)	0.34(0.12-0.93)
125	CD000422 ^{w97,w98}	Εμβόλια για πρόληψη πνευμονοκοκκικής λοίμωξης σε ενήλικες (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD0004977)	RCTs εμβολιασμοί έναντι εικονικού φαρμάκου	Πνευμονία (ακτινολογικά επιβεβαιωμένη)	0.93(0.69-1.26)	0.77(0.58-1.02)	0.82(0.74-0.91)
18	CD001093 ^{w17}	Πολυσακχαριδικά εμβόλια για πρόληψη ορότυπου A μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας	Εμβόλιο έναντι ομάδας ελέγχου	Μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδα	0.73(0.08-6.88)	0.11(0.01-0.89)	0.16(0.06-0.39)
135	CD006198 ^{w106}	Εμβόλια για πρόληψη ελονοσίας (προ-ερυθροκυτταρική)	RTS,S εμβόλιο έναντι θεραπείας ελέγχου	Νέες λοιμώξεις ελονοσίας	0.56(0.05-6.76)	0.43(0.04-4.95)	0.76(0.48-1.21)
134	CD006198 ^{w106}	Εμβόλια για πρόληψη ελονοσίας (προ-ερυθροκυτταρική)	CS-NANP εμβόλιο έναντι θεραπείας ελέγχου	Νέες λοιμώξεις ελονοσίας	0.46(0.12-1.73)	0.83(0.33-2.06)	1.79(0.69-4.65)
10	CD000364 ^{w10}	Εμβόλια για πρόληψη γρίπης σε άτομα με άσθμα	Ζων εξασθενημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο έναντι εικονικού φαρμάκου	Αριθμός ασθενών με σημαντική πτώση του FEV1 τη 2 ^η -4 ^η ημέρα (>12%-15% or	0.24(0.01-11.41)	0.50(0.03-9.77)	2.09(0.18-24.74)

				>50mls)			
		Λοιμώδη νοσήματα					
42	CD001972 ^{w42}	Παρεμβάσεις για θεραπεία στοματικής μυκητίασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο	Από του στόματος φλουκοναζόλη ή κετοконаζόλη έναντι τοπικής αμφοτερικίνης ή νυστατίνης	Μυκητολογική μη-εκρίζωση της στοματικής μυκητίασης	9.93(2.33-42.24)	0.73(0.31-1.73)	0.07(0.02-0.24)
124	CD004932 ^{w96}	Πρόληψη και θεραπεία κρυπτοσποριδίου σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Νιταζοξαμίδα έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη επίτευξη κάθαρσης ωοκυστών	4.61(0.68-31.17)	0.67(0.19-2.34)	0.15(0.03-0.62)
77	CD003807 ^{w75}	Παρεμβάσεις για πρόληψη στοματικής μυκητίασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο	Φάρμακα που απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα έναντι μη απορροφήσιμων	Παρουσία στοματικής μυκητίασης	3.05(0.36-25.62)	1.13(0.22-5.80)	0.37(0.09-1.45)
51	CD002242 ^{w51}	Αντιβιοτική θεραπεία για διάρροια ταξιδιωτών	Αντιβιοτικό έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-ίαση (σε 72 ώρες)	2.90(1.25-6.77)	0.23(0.15-0.37)	0.08(0.04-0.17)
116	CD004389 ^{w89}	Πριμακίνη για πρόληψη υποτροπών σε άτομα με ελονοσία από Πλασμώδιο νίναξ	Πριμακίνη (5 ημέρες) συν χλωροκίνη έναντι χλωροκίνης	Π. νίναξ παρασιταιμία (>30 ημέρες μετά την έναρξη πριμακίνης)	2.68(0.95-7.52)	2.63(1.00-6.96)	0.98(0.69-1.40)
20	CD001167 ^{w20}	Αντιβιοτικά για θεραπεία λοιμώξεων του εντέρου από σαλμονέλα	Οποιοδήποτε αντιβιοτικό έναντι εικονικού φαρμάκου	Παρουσία Σαλμονέλας στα κόπρανα (>42 ημέρες)	2.58(0.06-105.35)	3.45(0.94-12.64)	1.33(0.04-42.96)

70	CD003463 ^{w69}	Τρυπανοκτόνα φάρμακα για χρόνια ασυμπτωματική λοίμωξη από τρυπανόσωμα cruzi	Ενεργό θεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη αρνητικοποίηση της παρασιτολογικής εξέτασης	2.40(0.09-63.94)	0.11(0.01-2.08)	0.05(0.01-0.22)
121	CD004618 ^{w93}	Τοπικά αντιβιοτικά χωρίς στεροειδή για χρόνια εκκριτική ωτίτιδα και υποκείμενη διάτρηση τυμπανικής μεμβράνης	Τοπικά κινολόνη έναντι τοπικού αντισηπτικού	Επίμονη έκκριση	2.31(0.15-34.61)	0.34(0.08-1.44)	0.15(0.01-1.47)
34	CD001781 ^{w35}	Τοπικές θεραπείες για κονδυλώματα	Τοπικό σαλικυλικό οξύ/γαλακτικό οξύ έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό μη-θεραπείας	2.07(0.08-51.81)	0.48(0.03-8.78)	0.23(0.06-0.95)
75	CD003754 ^{w74}	Διάλυμα χαμηλής οσμωτικότητας για ενυδάτωση από το στόμα για θεραπεία χολέρας	Διάλυμα χαμηλής οσμωτικότητας (βασισμένα σε γλυκόζη) για ενυδάτωση έναντι συνήθους διαλύματος για ενυδάτωση από το στόμα	Ανάγκη για απρογραμμάτιστες ενδοφλέβιες εγχύσεις	2.03(0.51-8.04)	0.87(0.54-1.38)	0.43(0.12-1.56)
122	CD004782 ^{w94}	Κινέζικα φαρμακευτικά βότανα για το κοινό κρυολόγημα	Κινέζικα βότανα έναντι θεραπείας ελέγχου	Μη αλλαγή στα συμπτώματα	1.97(1.03-3.78)	0.75(0.43-1.32)	0.38(0.27-0.52)
64	CD003261 ^{w64}	Παρεμβάσεις για μολυσματικό κηρίο	Από του στόματος μακρολίδη έναντι πενικιλίνης	Μη-ίαση/ μη-βελτίωση	1.68(0.18-15.33)	0.65(0.16-2.66)	0.39(0.07-2.12)
66	CD003341 ^{w66}	Σχήμα υψηλής πρώτης δόσεως κινίνης για θεραπεία βαριάς ελονοσίας	Δόση εφόδου έναντι μη δόσης εφόδου	Θνησιμότητα	1.66(0.07-42.24)	0.94(0.05-16.37)	0.56(0.12-2.57)
78	CD003807 ^{w75}	Παρεμβάσεις για πρόληψη στοματικής μυκητίασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο	Μη απορροφήσιμα φάρμακα έναντι εικονικού φαρμάκου/ καμίας θεραπείας	Παρουσία στοματικής μυκητίασης	1.48(0.21-10.42)	0.66(0.30-1.44)	0.44(0.07-2.66)

17	CD001090 ^{w16}	Ανοσοσφαιρίνες ενδοφλεβίως για θεραπεία σήψης και σηπτικής καταπληξίας	Ανοσοσφαιρίνες ενδοφλεβίως έναντι εικονικού φαρμάκου ή καμίας παρέμβασης	Θνησιμότητα (από κάθε αίτιο)	1.35(0.84-2.16)	0.84(0.73-0.96)	0.62(0.40-0.97)
119	CD004530 ^{w92}	Φλουοροκινολόνες για θεραπεία τυφοειδούς και παρατυφοειδούς πυρετού (εντερικός πυρετός)	Φλουοροκινολόνες έναντι κεφιζιμης	Κλινική αποτυχία	1.27(0.03-51.31)	0.15(0.01-3.18)	0.12(0.01-1.02)
35	CD001781 ^{w35}	Τοπικές θεραπείες για κονδυλώματα	Τοπική χλωροδινιτροβενζόλιο έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό μη-θεραπείας	1.24(0.17-9.25)	0.17(0.04-0.69)	0.13(0.03-0.56)
61	CD003108 ^{w61,w62}	Προφύλαξη με κοτριμοξαζόλη για ευκαιριακές λοιμώξεις σε ενήλικες με HIV (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD003508)	Κοτριμοξαζόλη έναντι θεραπείας ελέγχου	Θνησιμότητα	1.21(0.71-2.08)	0.66(0.44-0.98)	0.54(0.38-0.78)
118	CD004529 ^{w91}	Ατοβακουόνη-προγουανίλη για θεραπεία ανεπίπλεκτης ελονοσίας	Ατοβακουόνη-προγουανίλη έναντι αμοδιακίνης	Θεραπευτική αποτυχία (έως 28 ημέρες)	1.21(0.13-11.30)	0.13(0.02-1.09)	0.11(0.05-0.22)
50	CD002227 ^{w50}	Πενικιλίνη για δευτερογενή πρόληψη του ρευματικού πυρετού	Από του στόματος ή ενδομυϊκά πενικιλίνη έναντι θεραπείας ελέγχου	Υποτροπές ρευματικού πυρετού	1.13(0.09-13.81)	0.48(0.04-5.35)	0.42(0.22-0.80)
29	CD001439 ^{w30}	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου για πρόληψη μετεγχειρητικής μόλυνσης μετά από σκληροειδεκτομή	Συστηματικά αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Μόλυνση τραύματος	1.12(0.40-3.13)	0.40(0.32-0.49)	0.35(0.13-0.96)
58	CD003038 ^{w58}	Θεραπεία με βήτα-λακτάμες έναντι συνδυασμού βήτα-λακταμών-αμινογλυκοσιδών σε καρκινοπαθείς ασθενείς με ουδετεροπενία	Θεραπεία με βήτα-λακτάμες έναντι συνδυασμού βήτα-λακταμών-αμινογλυκοσιδών	Θνησιμότητα (κάθε αιτίου)	1.11(0.10-11.78)	0.82(0.67-1.02)	0.74(0.07-7.82)

84	CD003992 ^{w81}	Από του στόματος έναντι ενδοφλέβιας αντιβιοτικής θεραπείας για εμπύρετη ουδετεροπενία σε καρκινοπαθείς ασθενείς	Από του στόματος έναντι ενδοφλέβιας αντιβιοτικής θεραπείας	Θεραπευτική αποτυχία	1.09(0.66-1.80)	0.99(0.76-1.30)	0.91(0.60-1.39)
1	CD000023 ^{w1}	Αντιβιοτικά για πονόλαιμο	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Συμπτώματα πονόλαιμου (μετά από 3 ημέρες)	1.08(0.04-26.69)	0.38(0.27-0.53)	0.35(0.01-8.50)
123	CD004785 ^{w95}	Αντιβιοτικά για πρόληψη μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων	Ριφαμπικίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Αποτυχία εκρίζωσης (έως και 1 εβδομάδα)	1.07(0.26-4.41)	0.05(0.02-0.18)	0.05(0.02-0.11)
41	CD001954 ^{w41}	Αζιθρομυκίνη για οξείες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού	Αζιθρομυκίνη έναντι αμοξυκιλλίνης ή αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού	Κλινική αποτυχία	1.06(0.37-3.08)	0.99(0.49-1.98)	0.93(0.42-2.07)
76	CD003807 ^{w75}	Παρεμβάσεις για πρόληψη στοματικής μυκητίασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο	Φάρμακα που απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα έναντι θεραπείας ελέγχου	Παρουσία στοματικής μυκητίασης	1.04(0.18-6.02)	0.37(0.17-0.83)	0.36(0.08-1.71)
23	CD001211 ^{w23}	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου για οξεία βακτηριακή επιπεφυκίτιδα	Αντιβιοτικό έναντι εικονικού φαρμάκου	Μικροβιολογική μη-ύφεση (όψιμη)	0.95(0.16-5.81)	0.29(0.15-0.54)	0.30(0.06-1.65)
114	CD004386 ^{w87}	Προφύλαξη με αντιβιοτικά για βακτηριακές λοιμώξεις σε απύρετους ουδετεροπενικούς ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία	Κινολόνη έναντι τριμεθοπρίμης-σουλφομεθοξαζόλης	Θνησιμότητα (από κάθε αιτία)	0.94(0.05-17.19)	1.04(0.56-1.92)	1.10(0.06-18.78)
14	CD000980 ^{w13}	Βιταμίνη C για πρόληψη και θεραπεία του κοινού κρυολογήματος	Βιταμίνη C έναντι θεραπείας ελέγχου	Αριθμός ασθενών με ≥ 1 επεισόδια κρυολογήματος	0.92(0.73-1.16)	0.89(0.78-1.01)	0.97(0.79-1.17)
120	CD004618 ^{w93}	Τοπικά αντιβιοτικά χωρίς στεροειδή για χρόνια εκκριτική ωτίτιδα και υποκείμενη διάτρηση τυμπανικής μεμβράνης	Τοπική αντιβιοτική αγωγή με κινολόνη έναντι μη-κινολόνης	Επίμονη έκκριση	0.90(0.26-3.19)	0.95(0.36-2.49)	1.05(0.47-2.35)

46	CD002109 ^{w45,w46}	Αντιβιοτικά για πνευμονία της κοινότητας σε ενήλικες μη-νοσηλευόμενους ασθενείς (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD004874)	Κλαριθρομυκίνη έναντι ερυθρομυκίνης	Κλινική αποτυχία	0.84(0.09-7.72)	0.44(0.08-2.33)	0.52(0.12-2.23)
129	CD005365 ^{w102}	Αντιβιοτική προφύλαξη για χειρουργική εισαγωγή ενδοκρανιακών κοιλιακών βαλβίδων	Συστηματική αντιβιοτική προφύλαξη έναντι εικονικού φαρμάκου ή όχι αντιβιοτικού	Λοίμωξη βαλβίδας	0.70(0.24-2.00)	0.37(0.14-0.95)	0.53(0.33-0.84)
19	CD000243 ^{w18,w19}	Αντιβιοτικά για οξεία ιγμορίτιδα (συνδυάστηκε με την παιδιατρική CD001094)	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου ή συνήθους θεραπείας	Γενική κλινική αποτυχία	0.69(0.33-1.46)	0.41(0.23-0.72)	0.59(0.36-0.94)
63	CD003261 ^{w64}	Παρεμβάσεις για μολυσματικό κηρίο (Μη-πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο)	Κεφδινίρη έναντι κεφαλεξίνης	Μη-ίαση/ μη-βελτίωση	0.54(0.05-6.07)	0.37(0.07-1.80)	0.68(0.11-4.17)
12	CD000527 ^{w11}	Παράγωγα αρτεμισίνης για θεραπεία βαριάς ελονοσίας	Όποιοδήποτε φάρμακο αρτεμισίνης έναντι κινίνης	Θνησιμότητα	0.49(0.30-0.79)	0.44(0.30-0.64)	0.89(0.66-1.21)
6	CD000247 ^{w6}	Αντιβιοτικά για κοινό κρυολόγημα και οξεία πυώδη ρινίτιδα	Αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Επιμέμοντα συμπτώματα (1-7 ημέρες)	0.49(0.17-1.38)	0.66(0.39-1.12)	1.36(0.55-3.32)
79	CD003861 ^{w76}	Νερό για καθαρισμό τραυμάτων (μόνο οξέα τραύματα)	Νερό βρύσης έναντι φυσιολογικού ορού	Μόλυνση	0.48(0.16-1.50)	0.52(0.28-0.96)	1.07(0.42-2.76)
52	CD002243 ^{w52}	Κορτικοστεροειδή για θεραπεία βαριάς σήψης και σηπτικής καταπληξίας	Στεροειδή έναντι θεραπείας ελέγχου	Θνησιμότητα (28-ημερών κάθε-αιτίου)	0.47(0.11-1.93)	0.75(0.51-1.10)	1.60(0.41-6.23)
113	CD004386 ^{w87}	Προφύλαξη με αντιβιοτικά για βακτηριακές λοιμώξεις σε απύρετους ουδετεροπενικούς ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία	Φάρμακο έναντι εικονικού φαρμάκου/ καμίας παρέμβασης	Θνησιμότητα (από κάθε αίτιο)	0.46(0.12-1.84)	0.55(0.39-0.77)	1.19(0.31-4.51)

36	CD001860 ^{w36}	Αντιβιοτικά για τράχωμα	Αντιβιοτικό έναντι εικονικού φαρμάκου	Ενεργό τράχωμα (στους 3 μήνες)	0.46(0.06-3.86)	0.22(0.03-1.75)	0.47(0.32-0.69)
117	CD004405 ^{w90}	Κορτικοστεροειδή για οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα	Κορτικοστεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου	Θνησιμότητα	0.43(0.21-0.88)	0.44(0.23-0.86)	1.04(0.77-1.41)
60	CD003048 ^{w60}	Προβιοτικά για θεραπεία λοιμώδους διάρροιας	Προβιοτικά έναντι θεραπείας έλεγχου	Διάρροια (≥ 3 ημέρες)	0.40(0.16-1.00)	0.17(0.07-0.39)	0.43(0.28-0.67)
115	CD004387 ^{w88}	Χλωροπρογουανίλη-δαπσόνη για θεραπεία ανεπίπλεκτης ελονοσίας	Σχήμα μίας δόσης (με 1.2 mg χλωροπρογουανίλη) έναντι σουλφαδοξίνης-πυριμεθαμίνης	Παρασιταμία (Ημέρα 28)	0.40(0.14-1.08)	2.85(1.20-6.80)	7.22(4.36-11.96)
133	CD005965 ^{w105}	Αρτεμειθέρας-λουμεφαντρίνη (σχήμα τεσσάρων δόσεων) για θεραπεία ανεπίπλεκτου κακοήθους τριταίου τύπου ελονοσίας (falciparum malaria)	Αρτεμειθέρας-λουμεφαντρίνη (4 δόσεις) έναντι χλωροκίνης	Ολικές αποτυχίες (έως 28 ημέρες)	0.39(0.08-1.89)	0.01(0.00-0.04)	0.03(0.01-0.08)
11	CD000527 ^{w11}	Παράγωγα αρτεμισινίνης για θεραπεία βαριάς ελονοσίας	Artresunate έναντι αρτεμισίνης	Θνησιμότητα	0.29(0.04-1.98)	0.61(0.27-1.35)	2.12(0.36-12.36)
81	CD003940 ^{w78}	Παρεμβάσεις για πρόληψη και αντιμετώπιση στοματοφαρυγγικής μυκητίασης σχετιζόμενης με HIV λοίμωξη σε ενήλικες και παιδιά	Φλουκοναζόλη έναντι κετοκοναζόλης	Κλινική αποτυχία	0.21(0.01-3.15)	0.10(0.01-0.93)	0.49(0.10-2.33)
32	CD001738 ^{w33}	Προφυλακτικά αντιβιοτικά για δαγκώματα θηλαστικών	Προφυλακτικά αντιβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Συχνότητα μόλυνσης	0.10(0.00-5.74)	0.17(0.00-6.21)	1.71(0.26-11.05)
7	CD000256 ^{w7}	Παράγωγα αρτεμισινίνης για θεραπεία ανεπίπλεκτης ελονοσίας	Αρτεμισινίνη έναντι κινίνης	Παρασιταμία (την 7 ^η ημέρα)	0.08(0.00-6.75)	0.04(0.00-0.66)	0.48(0.02-14.97)

		Νευροψυχιατρικές νόσοι					
3	CD000059 ^{w3}	Κλοζαπίνη έναντι τυπικών νευροληπτικών φαρμάκων για σχιζοφρένεια	Κλοζαπίνη έναντι τυπικών αντιψυχωσικών	Ποσοστά υποτροπών	Na	0.46(0.25-0.84)	na
40	CD001942 ^{w40}	Κορτικοστεροειδή για παράλυση του Bell (ιδιοπαθής προσωπική παράλυση)	Στεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου	Ατελής ανάρρωση (≥ 6 μήνες)	7.78(0.31-192.73)	1.11(0.42-2.93)	0.14(0.01-3.05)
49	CD002217 ^{w49}	Φαινοβαρβιτάλη έναντι μονοθεραπείας φενυτοΐνης για εστιακή έναρξη σπασμών και γενικευμένη έναρξη τονικο-κλωνικών σπασμών	Φενυτοΐνη έναντι φαινοβαρβιτάλης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω αποτυχίας ή μη ανοχής)	4.90(0.81-29.46)	0.58(0.29-1.16)	0.12(0.02-0.62)
37	CD001904 ^{w37}	Καρβαμαζεπίνη έναντι μονοθεραπείας με φαινοβαρβιτάλη για επιληψία	Καρβαμαζεπίνη έναντι φαινοβαρβιτάλης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας	3.41(0.63-18.48)	0.56(0.38-0.83)	0.16(0.03-0.85)
74	CD003723 ^{w73}	Αντιεπιληπτική θεραπεία για επιληπτική κατάσταση	Ενδοφλέβια λοραζεπάμη έναντι ενδοφλέβιας διαζεπάμης	Συνέχιση της επιληπτικής κατάστασης (χρήζουσας ενός διαφορετικού φαρμάκου ή γενικής αναισθησίας)	2.14(0.22-21.22)	0.48(0.26-0.88)	0.22(0.02-2.04)
111	CD004304 ^{w85}	Βιταμίνες για επιληψία	Βιταμίνη D έναντι θεραπείας ελέγχου	Μη βελτίωση του καλώς έχειν	18.35(0.82-411.22)	1.50(0.77-2.92)	0.08(0.00-1.71)
33	CD001769 ^{w34}	Φενυτοΐνη έναντι μονοθεραπείας με βαλπροϊκό οξύ για έναρξη εστιακών και γενικευμένων τονικο-κλωνικών σπασμών	Βαλπροϊκό οξύ έναντι φενυτοΐνης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω αποτυχίας ή μη	1.63(0.22-11.90)	1.99(0.33-12.06)	1.22(0.53-2.85)

				ανοχής)			
38	CD001909 ^{w38}	Προσθήκη λαμοτριγίνης για ανθεκτική στα φάρμακα εστιακή επιληψία	Προσθήκη λαμοτριγίνης έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-50% μείωση της συχνότητας των σπασμών	1.61(0.69-3.73)	0.42(0.25-0.70)	0.26(0.13-0.51)
73	CD003615 ^{w72}	Οξικαρβαζεπίνη έναντι μονοθεραπείας φενυντοΐνης για επιληψία	Οξικαρβαζεπίνη έναντι φενυντοΐνης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω αποτυχίας ή μη ανοχής)	1.25(0.48-3.25)	0.61(0.34-1.11)	0.49(0.23-1.04)
16	CD001030 ^{w15}	Καρβαμαζεπίνη έναντι μονοθεραπείας με βαλπροϊκό οξύ για επιληψία	Βαλπροϊκό οξύ έναντι καρβαμαζεπίνης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω αποτυχίας ή μη ανοχής)	0.85(0.47-1.53)	0.93(0.66-1.31)	1.10(0.68-1.76)
86	CD004052 ^{w82}	Βαλπροϊκό οξύ για οξέα επεισόδια συμπεριφοράς σε διπολικές διαταραχές	Βαλπροϊκό οξύ έναντι καρβαμαζεπίνης	Αποτυχία κλινικής ανταπόκρισης	0.85(0.10-7.24)	0.42(0.09-1.92)	0.49(0.11-2.16)
39	CD001911 ^{w39}	Καρβαμαζεπίνη έναντι μονοθεραπείας με φενυντοΐνη για επιληψία	Καρβαμαζεπίνη έναντι φενυντοΐνης	Απόσυρση της κατανεμημένης θεραπείας (λόγω αποτυχίας ή μη ανοχής)	0.72(0.25-2.07)	1.02(0.45-2.30)	1.42(0.72-2.79)
27	CD001415 ^{w28}	Προσθήκη γκαμπαπεντίνης για ανθεκτική στα φάρμακα εστιακή επιληψία	Γκαμπαπεντίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-50% μείωση της συχνότητας των σπασμών	0.56(0.25-1.24)	0.41(0.26-0.65)	0.74(0.39-1.40)
43	CD002028 ^{w43}	Προσθήκη οξικαρβαζεπίνη για ανθεκτική στα φάρμακα εστιακή επιληψία	Προσθήκη οξικαρβαζεπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό μη-ανταποκριθέντων (< 50 % μείωση της συχνότητας των σπασμών)	0.54(0.26-1.11)	0.22(0.14-0.36)	0.42(0.24-0.72)

28	CD001417 ^{w29}	Προσθήκη τοπιραμάτης για ανθεκτική στα φάρμακα εστιακή επιληψία	Τοπιραμάτη έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-50% μείωση της συχνότητας των σπασμών	0.46(0.17-1.31)	0.18(0.12-0.27)	0.39(0.15-1.02)
85	CD004052 ^{w82}	Βαλπροϊκό οξύ για οξεία επεισόδια συμπεριφοράς σε διπολικές διαταραχές	Βαλπροϊκό οξύ έναντι λιθίου	Αποτυχία κλινικής ανταπόκρισης	0.29(0.03-2.97)	0.53(0.09-3.10)	1.83(0.40-8.27)
127	CD005040 ^{w100}	Ρισπεριδόνη για διαταραχές αυτιστικού φάσματος	Ρισπεριδόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη βελτίωση/ μη μεγάλη βελτίωση (κλινική σφαιρική εντύπωση)	0.26(0.01-7.38)	0.02(0.00-0.47)	0.09(0.02-0.40)
47	CD002152 ^{w47}	Συνήθη αντιεπιληπτικά για θεραπεία εγκεφαλικής ελονοσίας	Φαινοβαρβιτάλη έναντι εικονικού ή κανενός φαρμάκου	Θνησιμότητα (εντός 6 μηνών)	0.25(0.10-0.63)	0.60(0.33-1.11)	2.39(1.22-4.69)
		Άσθμα					
4	CD000195 ^{w4}	Κορτικοστεροειδή για πρόληψη υποτροπών μετά από οξείες κρίσεις άσθματος	Από του στόματος στεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστά υποτροπών	Na	0.39(0.17-0.93)	na
55	CD002316 ^{w55}	Εισπνεόμενα στεροειδή για οξύ άσθμα κατόπιν εξιτηρίου από το τμήμα επειγόντων περιστατικών	Οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές έναντι κορτικοστεροειδών από του στόματος	Υποτροπή άσθματος (σε 7-10 ημέρες)	Na	1.00(0.66-1.52)	na
30	CD001490 ^{w31}	Θειικό μαγνήσιο για θεραπεία για θεραπεία κρίσεων οξέος άσθματος στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Θειικό μαγνήσιο ενδοφλεβίως έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό εισαγωγής	4.93(0.52-46.32)	0.45(0.12-1.67)	0.09(0.01-0.56)

65	CD003274 ^{w65}	Βουδεσονίδη έναντι εικονικού φαρμάκου για χρόνια άσθμα σε παιδιά και ενήλικες	Βουδεσονίδη έναντι εικονικού φαρμάκου (όχι από του στόματος στεροειδή)	Απόσυρση λόγω κρίσεων άσθματος	3.48(0.72-16.71)	0.23(0.09-0.59)	0.07(0.02-0.24)
54	CD002314 ^{w54}	Παράγοντες αντι-λευκοτριενίων συγκριτικά με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος και/ ή του χρόνιου άσθματος στους ενήλικες και στα παιδιά	Αντι-λευκοτριένια έναντι εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών	Κρίσεις άσθματος (≥ 1 , που χρειάζονται συστηματικά στεροειδή)	2.47(0.83-7.33)	1.84(1.31-2.58)	0.74(0.26-2.08)
53	CD002308 ^{w53}	Θεραπεία οξέος άσθματος με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή πρώιμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό εισαγωγής	2.21(0.41-11.85)	0.38(0.18-0.80)	0.17(0.04-0.79)
57	CD002988 ^{w57}	Β2-αγωνιστές ενδοφλεβίως για οξύ άσθμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Ενδοφλέβια έναντι όλων των θεραπειών (εισπνεόμενα β2-αγωνιστές ή ενδοφλέβια μεθυλοξανθίνες)	Κλινική αποτυχία	102.13(8.00-1303.29)	4.05(1.37-11.97)	0.04(0.00-0.40)
48	CD002178 ^{w48}	Θεραπεία του οξέος άσθματος με συστηματικά κορτικοστεροειδή πρώιμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	Οποιοδήποτε στεροειδές (από του στόματος, ενδομυϊκά, ενδοφλέβια, εισπνεόμενα) έναντι εικονικού φαρμάκου	Ποσοστό εισαγωγής (συνολικά)	1.39(0.50-3.90)	0.57(0.32-0.99)	0.41(0.17-0.96)
21	CD001186 ^{w21}	Ανοσοθεραπεία αλλεργιογόνων για άσθμα	Ανοσοθεραπεία αλλεργιογόνων έναντι εικονικού φαρμάκου	Συμπτωματική επιδείνωση	1.36(0.49-3.81)	0.33(0.13-0.80)	0.24(0.14-0.40)
72	CD003559 ^{w71}	Αντι-IgE για χρόνια άσθμα σε ενήλικες και παιδιά (χρήστες εισπνεόμενων ή από του στόματος στεροειδών)	Υποδόρια Omalizumab + στεροειδή έναντι εικονικού φαρμάκου + στεροειδών	Κρίσεις άσθματος (≥ 1)	0.99(0.48-2.02)	0.61(0.40-0.93)	0.62(0.35-1.10)
130	CD005533 ^{w103}	Συνδυασμός εισπνεόμενων μακράς δράσεως β2-αγωνιστών και εισπνεόμενων στεροειδών έναντι υψηλής δόσης εισπνεόμενων	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές + εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι υψηλότερης δόσης	Κρίσεις άσθματος (που χρειάζονται στεροειδή από το στόμα)	0.95(0.15-5.87)	0.84(0.68-1.03)	0.89(0.4-5.42)

		στεροειδών σε παιδιά και ενήλικες με επίμονο άσθμα	εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών				
80	CD003901 ^{w77}	Τακτική θεραπεία με μακράς δράσεως βήτα αγωνιστές έναντι καθημερινής τακτικής θεραπείας με βραχείας δράσεως βήτα αγωνιστές σε ενήλικες και παιδιά με σταθερό άσθμα	Τακτική θεραπεία με μακράς δράσεως βήτα2-αγωνιστές έναντι καθημερινής τακτικής θεραπείας με βραχείας δράσεως βήτα2-αγωνιστές	Κρίση άσθματος (βαριά)	0.83(0.56-1.22)	0.87(0.75-1.01)	0.89(0.14-5.42)
132	CD005535 ^{w104}	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου επιπρόσθετα σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές + εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μόνο	Κρίσεις άσθματος (που χρειάζονται στεροειδή από το στόμα)	0.82(0.46-1.45)	0.72(0.61-0.85)	0.89(0.51-1.54)
131	CD005535 ^{w104}	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου επιπρόσθετα σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου (και οι δύο ομάδες λαμβάνουν την ίδια δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών)	Κρίσεις άσθματος (που χρειάζονται στεροειδή συστηματικά)	0.82(0.46-1.45)	0.72(0.61-0.85)	0.89(0.51-1.54)
62	CD003133 ^{w63}	Προσθήκη παραγόντων αντι-λευκοτριενίων σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή για χρόνιο άσθμα	Ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων + εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι της ίδιας δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε συμπτωματικούς ασθενείς	Κρίσεις άσθματος (που χρειάζονται συστηματικά στεροειδή)	0.67(0.21-2.10)	0.53(0.26-1.08)	0.80(0.32-1.95)
26	CD001385 ^{w27}	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές για χρόνιο άσθμα σε ενήλικες και παιδιά όπου η βασική θεραπεία περιλαμβάνει ποικίλα ή καθόλου εισπνεόμενα	Μακράς δράσεως β2-αγωνιστές έναντι εικονικού φαρμάκου	Κρίσεις άσθματος (1 βαριά)	0.53(0.38-0.74)	0.60(0.51-0.71)	1.14(0.86-1.51)

		κορτικοστεροειδή					
31	CD001726 ^{w32}	B2-αγωνιστές για οξεία βρογχίτιδα	B2 αγωνιστές έναντι μη β2 αγωνιστών	Βήχας (>7 ημέρες)	0.50(0.11-2.36)	0.41(0.13-1.28)	0.82(0.29-2.34)
71	CD003558 ^{w70}	Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι χρωμογλυκικού νατρίου σε παιδιά και ενήλικες με άσθμα	Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έναντι χρωμογλυκικού νατρίου	Κρίσεις άσθματος	0.07(0.01-0.55)	0.07(0.01-0.49)	0.99(0.53-1.84)
		Τραύμα/ Εντατική φροντίδα					
25	CD001319 ^{w26}	Κολλοειδή διαλύματα ως υγρά ανάνηψης	Υδροξυεθυλικό άμυλο έναντι αλβουμίνης ή κλάσματος πρωτεΐνης πλάσματος	Θνησιμότητα	Na	0.79(0.54-1.16)	na
44	CD002045 ^{w44}	Υπερτονικά έναντι σχεδόν ισοτονικών κρυσταλλικών διαλυμάτων ως υγρά ανάνηψης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Τραύμα)	Υπερτονικά έναντι ισοτονικών κρυσταλλικών διαλυμάτων	Θνησιμότητα	4.05(0.16-99.53)	0.77(0.54-1.10)	0.19(0.01-4.61)
15	CD001000 ^{w14}	Κορτικοστεροειδή για την πρόληψη και θεραπεία εισπνευστικού σιγμού μετά από διασωλήνωση νεογνών, παιδιών και ενηλίκων	Ομάδα θεραπείας έναντι ομάδας ελέγχου	Ποσοστό επαναδιασωλήνωσης	3.41(0.17-68.76)	0.95(0.51-1.77)	0.28(0.01-5.24)
2	CD000033 ^{w2}	Βαρβιτουρικά για οξεία τραυματική εγκεφαλική κάκωση	Βαρβιτουρικά έναντι εικονικού φαρμάκου	Θνησιμότητα (στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης)	1.29(0.39-4.29)	1.29(0.64-2.60)	1.00(0.38-2.66)
22	CD001208 ^{w22}	Διαλύματα ανθρώπινης λευκωματίνης για ανάνηψη και αποκατάσταση υποογκαιμίας σε βαρέως πάσχοντες	Συμπληρωματική λευκωματίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Θνησιμότητα	0.74(0.41-1.32)	1.03(0.92-1.15)	1.39(0.79-2.47)

56	CD002788 ^{w56}	Ροκουρόνιο έναντι σουκινυλοχολίνης για ταχεία διασωλήνωση	Ροκουρόνιο (οποιαδήποτε δόση) έναντι σουκινυλοχολίνης	Άλλες (μη-άψογες) συνθήκες διασωλήνωσης	0.67(0.22-2.05)	0.55(0.37-0.82)	0.81(0.29-2.29)
45	CD002045 ^{w44}	Υπερτονικά έναντι σχεδόν ισοτονικών κρυσταλλικών διαλυμάτων ως υγρά ανάνηψης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Εγκαύματα)	Υπερτονικά έναντι ισοτονικών κρυσταλλικών διαλυμάτων	Θνησιμότητα	0.56(0.03-9.73)	1.43(0.36-5.65)	2.53(0.21-30.68)
5	CD000196 ^{w5}	Κορτικοστεροειδή για οξεία τραυματική εγκεφαλική κάκωση	Οποιοδήποτε στεροειδές χορηγούμενο σε οποιαδήποτε δόση έναντι μη στεροειδών	Θνησιμότητα (στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης)	0.38(0.01-14.59)	0.94(0.68-1.32)	2.50(0.07-95.28)
		Ογκολογικά					
59	CD003039 ^{w59}	CSF για εμπύρετη ουδετεροπενία λόγω χημειοθεραπείας	CSF + αντιβιοτικά έναντι μόνο αντιβιοτικών	Θνησιμότητα	Na	0.70(0.43-1.15)	na
126	CD005008 ^{w99}	Διαφορετικά δοσολογικά σχήματα για μείωση της καρδιοτοξικότητας σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ανθρακυκλίνης	Διάρκεια έγχυσης >6 ώρες έναντι <6 ώρες	Κλινική καρδιακή ανεπάρκεια	Na	0.25(0.08-0.77)	na
112	CD004310 ^{w86}	Μεγεστρόλη οξική για τη θεραπεία του συνδρόμου ανορεξίας-καχεξίας	Μεγεστρόλη οξική έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη πρόσληψη βάρους	2.22(0.08-65.27)	0.37(0.23-0.60)	0.17(0.01-4.74)
67	CD003407 ^{w67}	Ερυθροποιητίνη ή Δαρβεποετίνη για ασθενείς με καρκίνο	Ερυθροποιητίνη ή Δαρβεποετίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Θνησιμότητα	1.12(0.15-8.14)	1.10(0.98-1.24)	0.17(0.01-4.74)
128	CD005161 ^{w101}	Κυκλοσπορίνη έναντι τακρόλιμου για ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος	Τακρόλιμος έναντι κυκλοσπορίνης	Θνησιμότητα	1.06(0.37-3.02)	0.81(0.66-0.99)	0.77(0.27-2.16)

110	CD004269 ^{w84}	Προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων για αιμορραγία μετά από χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων	Προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων έναντι μη προφυλακτικής ή θεραπευτικής μετάγγισης	Θνησιμότητα (από κάθε αίτιο)	1.03(0.11-9.98)	1.07(0.15-7.64)	1.04(0.33-3.28)
		Γαστρεντερολογικά					
109	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δροπεριδόλη και ονδανσετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	2.26(0.25-20.48)	0.21(0.04-1.05)	0.10(0.02-0.44)
108	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι προμεταζίνης	Ναυτία ή έμετος	2.09(0.25-17.79)	0.66(0.21-2.03)	0.31(0.05-1.94)
107	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι μετοκλοπραμίδης	Ναυτία ή έμετος	2.21(0.83-5.86)	0.71(0.48-1.07)	0.32(0.13-0.79)
106	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι δροπεριδόλης	Ναυτία ή έμετος	0.94(0.46-1.95)	1.08(0.77-1.52)	1.15(0.60-2.18)
105	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Μετοκλοπραμίδη έναντι δροπεριδόλης	Ναυτία ή έμετος	0.24(0.02-3.04)	1.69(1.23-2.32)	7.00(0.57-86.33)
104	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δολασετρόνη έναντι ονδανσετρόνης	Ναυτία ή έμετος	2.65(0.74-9.43)	1.35(0.78-2.32)	0.51(0.16-1.61)
103	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι δεξαμεθαζόνης	Ναυτία ή έμετος	0.39(0.10-1.60)	0.59(0.32-1.09)	1.51(0.43-5.36)

102	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ατροπίνη έναντι υοσκίνης	Ναυτία ή έμετος	0.79(0.13-4.91)	8.14(2.29-28.90)	10.29(2.77-38.22)
101	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Γλυκοπυρρολάτη έναντι ατροπίνης	Ναυτία ή έμετος	4.77(0.31-73.25)	5.09(0.50-52.29)	1.07(0.26-4.44)
100	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δροπεριδόλη έναντι καμίας θεραπείας	Ναυτία ή έμετος	2.27(0.58-8.91)	0.48(0.27-0.85)	0.21(0.06-0.72)
99	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Τροπισετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	1.86(0.46-7.45)	0.41(0.30-0.57)	0.22(0.06-0.86)
98	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ονδανσετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	1.44(0.95-2.17)	0.33(0.26-0.43)	0.23(0.17-0.32)
97	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Νεοστιγμίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	2.06(0.17-25.28)	6.91(2.93-16.28)	3.35(0.32-35.37)
96	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Μετοκλοπραμίδη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	0.65(0.34-1.25)	0.53(0.44-0.62)	0.81(0.43-1.53)
95	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Υοσκίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	3.41(0.83-14.03)	0.63(0.41-0.95)	0.18(0.05-0.71)
94	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Γρανισετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	0.97(0.33-2.88)	0.24(0.20-0.30)	0.25(0.09-0.73)

93	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Γλυκοπυρρολάτη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	0.59(0.09-3.70)	0.46(0.14-1.52)	0.78(0.19-3.13)
92	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δροπεριδόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	1.05(0.69-1.58)	0.43(0.38-0.48)	0.41(0.28-0.61)
91	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δολασετρόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	3.91(1.05-14.56)	0.46(0.36-0.59)	0.12(0.03-0.43)
90	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Διξυραζίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	1.06(0.18-6.43)	0.45(0.13-1.51)	0.42(0.11-1.60)
89	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Δεξαμεθαζόνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	0.66(0.33-1.32)	0.27(0.22-0.33)	0.41(0.21-0.79)
88	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Κλονιδίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	1.20(0.28-5.12)	0.59(0.31-1.14)	0.50(0.14-1.82)
87	CD004125 ^{w83}	Φάρμακα για πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου	Ατροπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Ναυτία ή έμετος	2.74(0.15-50.97)	2.00(0.15-26.19)	0.73(0.18-2.92)
69	CD003431 ^{w68}	Μη χειρουργική θεραπεία για πρωκτική σχισμή	Νιτρογλυκερίνη έναντι λιδοκαΐνης	Μη-επούλωση	0.95(0.27-3.31)	0.17(0.06-0.48)	0.18(0.09-0.33)
68	CD003431 ^{w68}	Μη χειρουργική θεραπεία για πρωκτική σχισμή	Νιτρογλυκερίνη έναντι εικονικού φαρμάκου	Μη-επούλωση της σχισμής (επιμονή ή υποτροπή)	0.72(0.07-7.78)	0.32(0.15-0.69)	0.45(0.05-4.30)

9	CD000345 ^{w9}	Διαδοχικός συνδυασμός γλυκοκορτικοστεροειδών και άλφα ιντερφερόνης έναντι άλφα ιντερφερόνης μόνο για ΗΒεΑg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β	Γλυκοκορτικοστεροειδή + Ιντερφερόνη έναντι θεραπείας ελέγχου + Ιντερφερόνης	Μη-απώλεια του HBV DNA	0.82(0.34-1.98)	0.65(0.43-0.99)	0.79(0.36-1.70)
8	CD000296 ^{w8}	Βουδεσονίδη για πρόκληση ύφεσης σε νόσο του Crohn's	Βουδεσονίδη έναντι πρεδνισολόνης	Μη-πρόκληση σφαιρικής/ κλινικής ύφεσης	0.70(0.20-2.45)	1.41(1.02-1.95)	2.02(0.60-6.83)
		Άλλα					
83	CD003974 ^{w80}	Παρεμβάσεις εικονικού φαρμάκου για όλες τις κλινικές καταστάσεις	Εικονικό φάρμακο έναντι καμίας θεραπείας	Αρνητικές διχότομες εκβάσεις	1.56(0.28-8.53)	0.97(0.79-1.18)	0.62(0.11-3.35)
82	CD003965 ^{w79}	Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες για θεραπεία IgA νεφροπάθειας	Κυτταροτοξικοί παράγοντες με στεροειδή έναντι καμίας θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου	Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια	Na	0.38(0.01-17.60)	Na
<p>Συνομογραφίες: β2: βήτα 2, CSF: Colony stimulating factors, FEV1: ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1^ο δευτερόλεπτο (forced expiratory volume in 1st second), HBV: ιός ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus), HIV: ανθρώπινος ανοσοελλειμματικός ιός (human immunodeficiency virus), KWC: νεκρωμένου ολοκυτταρικού (killed whole cell), na: μη εφαρμόσιμο (not applicable), OR: λόγος αναλογιών (odds ratio), RCTs: τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (randomised controlled trials), REM: μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων (random effects model), ROR: σχετικός λόγος αναλογιών (relative odds ratio)</p>							

Οι παραπομπές στη βιβλιογραφία αναφέρονται στη Βιβλιογραφία 2: Λίστα Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane που συμπεριελήφθησαν

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Πολλές φορές εφαρμόζονται στα παιδιά ιατρικές παρεμβάσεις ενώ τα δεδομένα αποτελεσματικότητας προέρχονται από μελέτες που αφορούν αποκλειστικά ενήλικες. Δεν είναι όμως γνωστό αν η αποτελεσματικότητα είναι όμοια σε αυτές τις δύο ηλικιακές ομάδες ή αν στην πραγματικότητα υπάρχουν διαφορές.

Σκοπός της ερευνητικής εργασίας: Να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων ιατρικών παρεμβάσεων στους ενήλικες συγκριτικά με τα παιδιά.

Πηγή δεδομένων: Βάση Δεδομένων Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews) (τεύχος 1, 2007).

Επιλογή Συστηματικών Ανασκοπήσεων: Μετα-αναλύσεις ιατρικών παρεμβάσεων με δεδομένα από μία τουλάχιστον τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή ενηλίκων και μία παιδιατρική με διχότομη πρωτογενή έκβαση αποτελεσματικότητας.

Μέθοδοι: Για κάθε μετα-ανάλυση υπολογίσθηκε ο συνοπτικός λόγος αναλογιών (sROR) των κλινικών δοκιμών σε ενήλικες και παιδιά αντίστοιχα, ο σχετικός λόγος αναλογιών (ROR) των ενηλίκων έναντι των παιδιατρικών λόγων αναλογιών ανά μετα-ανάλυση και ο συνοπτικός λόγος αναλογιών (sROR) για όλες τις μετα-αναλύσεις. $ROR < 1$ σημαίνει ότι η πειραματική παρέμβαση έχει δυσμενέστερα αποτελέσματα στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες.

Αποτελέσματα: Σε 128 κατάλληλες μετα-αναλύσεις (1051 ενηλίκων και 343 παιδιατρικών κλινικών δοκιμών) το sROR δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ενήλικες και στα παιδιά (0.96, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.86-1.08). Εν τούτοις, σε όλες τις μετα-αναλύσεις, εκτός από μία περίπτωση, τα επιμέρους ROR's με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης δεν μπορούσαν να αποκλείσουν μία σχετική διαφορά στην

αποτελεσματικότητα άνω του 20%. Στα δύο-τρίτα των θεμάτων η σχετική διαφορά στους παρατηρούμενους εστιακούς εκτιμητές του μεγέθους του αποτελέσματος ξεπερνούσε το 50%. Εννέα στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$) αποκαλύφθηκαν και τέσσερις από αυτές φάνηκαν επίσης να είναι κλινικά σημαντικές.

Συμπεράσματα: Τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι σε γενικές γραμμές παρόμοια στους ενήλικες και στα παιδιά. Οι διαθέσιμες όμως αποδείξεις αφήνουν μεγάλη αβεβαιότητα για τη σχετική αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων παρεμβάσεων, με αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές διαφορές που μπορεί να υπάρχουν, να μην μπορούν να αποκλειστούν ανάμεσα στις δύο ηλικιακές ομάδες.

ABSTRACT

Background: Use of several interventions in children is extrapolated from evidence in adults. It is unknown whether efficacy is similar in these age groups or discrepancies occur.

Objective: To estimate the comparative efficacy in adults and children for diverse medical interventions.

Data Sources: Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1, 2007).

Systematic Review Selection: Meta-analyses of medical interventions with data on at least one adult and one paediatric randomized clinical trial with a binary primary efficacy outcome.

Methods: For each meta-analysis we calculated the summary odds ratio of the adult trials and the paediatric trials respectively; the relative odds ratio (ROR) of the adult vs. paediatric odds ratios per meta-analysis; and the summary ROR across all meta-analyses. $ROR < 1$ consistently means that the experimental intervention had more unfavourable results in children than adults.

Results: Across 128 eligible meta-analyses (1051 adult and 343 paediatric trials), the summary ROR did not show a statistically significant difference between adults and children (0.96; 95% confidence intervals 0.86-1.08). However, in all meta-analyses, except for one case, the individual ROR's 95% confidence intervals could not exclude a relative difference in efficacy over

20%. In two-thirds the relative difference in observed point estimates exceeded 50%. Nine statistically significant discrepancies ($p < 0.05$) were identified and 4 of them were also clinically important.

Conclusions: Treatment effects are on average similar in adults versus children, but available evidence leaves large uncertainty for specific interventions about their relative efficacy. Clinically important discrepancies may occur across these age groups.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 1

1. Budetti PP. Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA* 2003;290:950-1.
2. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003;290:905-11.
3. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ*. 2000;320:79-82.
4. Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, et al. Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:495-500.
5. Milne CP, Bruss JB. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. *Clin Ther* 2008;30:2133-45.
6. Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs: revision of "pediatric use: subsection in the labeling, 59 Federal Register 64240 (1994)
7. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88
8. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127:820-6.
9. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*. 2007;335:914-6.

10. Sterne JA, Jüni P, Schulz KF, Altman DG, Bartlett C, Egger M. Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in 'meta-epidemiological' research. *Stat Med* 2002;21:1513-24.
11. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-58.
12. Cohen E, Uleryk E, Jasuja M, Parkin PC. An absence of pediatric randomized controlled trials in general medical journals, 1985-2004. *J Clin Epidemiol* 2007;60:118-23.
13. Martinez-Castaldi C, Silverstein M, Bauchner H. Child versus adult research: the gap in high-quality study design. *Pediatrics* 2008;122:52-7
14. Sinha G. EU law mandates drug testing in children. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:84-5.
15. World Health Organization. Make medicines child size. 2007. www.who.int/childmedicines/en/.
16. Choonara I. Regulation of drugs for children in Europe. *BMJ* 2007; 335:1221-2
17. Benjamin DK Jr, Smith PB, Murphy MD, Roberts R, Mathis L, Avant D, et al. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *JAMA* 2006;296:1266-73.
18. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552-8.

19. Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF, et al. Stimulation programs for pediatric drug research--do children really benefit? *Eur J Pediatr* 2007;166:849-55.
20. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttorp MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr* 2009;9:81-8.
21. Pandolfini C, Bonati M. European paediatric research and children's therapeutic needs. A trial review. *Acta Paediatr.* 2008;97:1232-7.
22. Benjamin DK Jr, Smith PB, Jadhav P, Gobburu JV, Murphy MD, Hasselblad V, et al. Pediatric antihypertensive trial failures: analysis of end points and dose range. *Hypertension* 2008;51:834-40.
23. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004;364:803-11.
24. Food and Drug Administration. Breakdown of requested studies report (as of March 31, 2009) at: www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm050001.htm
25. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-67.
26. Cramer K, Wiebe N, Moyer V, Hartling L, Williams K, Swingler G, et al. Children in reviews: methodological issues in child-relevant evidence syntheses. *BMC Pediatr* 2005;5:38.

27. Rodriguez W, Selen A, Avant D, Chaurasia C, Crescenzi T, Gieser G, et al. Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: what we have learned. *Pediatrics* 2008;121:530-9.
28. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1171-9.
29. Olsen O, Middleton P, Ezzo J, Gøtzsche PC, Hadhazy V, Herxheimer A, et al. Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998. *BMJ* 2001;323:829-32.
30. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437-43.
31. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781-8.
32. Papanikolaou PN, Ioannidis JP. Availability of large-scale evidence on specific harms from systematic reviews of randomized trials. *Am J Med* 2004;117:582-9.
33. European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. European Medicines Agency preauthorisation evaluation of medicines for human use. London: EMA 2004. (EMA /126327/2004)
34. Strom BL. How the US drug safety system should be changed. *JAMA*. 2006;295:2072-5.
35. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance--lack of vigilance, lack of trust. *JAMA*. 2004;292:2647-50.

36. Smith PB, Benjamin DK Jr, Murphy MD, Johann-Liang R, Iyasu S, Gould B, et al. Safety monitoring of drugs receiving pediatric marketing exclusivity. *Pediatrics* 2008;122:e628-33.
37. Li JS, Eisenstein EL, Grabowski HG, Reid ED, Mangum B, Schulman KA, et al. Economic return of clinical trials performed under the pediatric exclusivity program. *JAMA* 2007;297:480-8.
38. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*. 2008;337:a2245.
39. Klassen TP, Hartling L, Craig JC, Offringa M. Children are not just small adults: the urgent need for high-quality trial evidence in children. *PLoS Med*. 2008;5:e172.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 2

(Βιβλιογραφία Συστηματικών Ανασκοπήσεων της Cochrane που συμπεριελήφθησαν: w1 - w106)

1. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD000023. (ID1)
2. Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000033. (ID2)
3. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000059. (ID3)
4. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD000195. (ID4)
5. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD000196. (ID5)
6. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD000247. (ID6)
7. McIntosh HM, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000256. (ID7)
8. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD000296. (ID8)

9. Mellerup MT, Krogsgaard K, Mathurin P, Gluud C, Poynard T. Sequential combination of glucocorticosteroids and alfa interferon versus alfa interferon alone for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD000345. (ID9)
10. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD000364. (ID10)
11. McIntosh HM, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000527. (ID11 and ID12)
12. Graves P, Deeks J, Demicheli V, Pratt M, Jefferson T. Vaccines for preventing cholera. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD000974. (ID13)
13. Douglas RM, Hemila H, D'Souza R, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD000980. (ID14)
14. Markovitz BP, Randolph AG. Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001000. (ID15)
15. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001030. (ID16)
16. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD001090. (ID17)

17. Patel M, Lee CK. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD001093. (ID18)
18. Morris P, Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001094. (ID19 combined with CD000243)
19. Williams JW Jr, Aguilar C, Cornell J, Chiquette ED, Makela M, Holleman DR, Simel DL. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD000243. (ID19 combined with CD001094)
20. Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001167. (ID20)
21. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001186. (ID21)
22. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G; Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001208. (ID22)
23. Sheikh A, Hurwitz B. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD001211. (ID23)
24. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001269. (ID24 combined with CD004879)

25. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004879. (ID24 combined with CD001269)
26. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001319. (ID25)
27. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001385. (ID26)
28. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001415. (ID27)
29. Jette NJ, Marson AG, Hutton JL. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD001417. (ID28)
30. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD001439. (ID29)
31. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001490. (ID30)

32. Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD001726. (ID31)
33. Medeiros I, Saconato H. Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD001738. (ID32)
34. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001769. (ID33)
35. Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD001781. (ID34 and ID35)
36. Mabey D, Fraser-Hurt N, Powell C. Antibiotics for trachoma. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD001860. (ID36)
37. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001904. (ID37)
38. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD001909. (ID38)
39. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001911. (ID39)
40. Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD001942. (ID40)

41. Panpanich R, Lertrakarnnon P, Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001954. (ID41)
42. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD001972. (ID42)
43. Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002028. (ID43)
44. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD002045. (ID44 and ID45)
45. Bjerre LM, Verheij TJ, Kochen MM. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002109. (ID46 combined with CD004874)
46. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004874. (ID46 combined with CD002109)
47. Meremikwu M, Marson AG. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002152. (ID47)
48. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002178. (ID48)

49. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002217. (ID49)
50. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD002227. (ID50)
51. De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD002242. (ID51)
52. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD002243. (ID52)
53. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD002308. (ID53)
54. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD002314. (ID54)
55. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD002316. (ID55)
56. Perry J, Lee J, Wells G. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002788. (ID56)

57. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002988. (ID57)
58. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003038. (ID58)
59. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003039. (ID59)
60. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003048. (ID60)
61. Grimwade K, Swingler, G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003108. (ID61 combined with CD003508)
62. Grimwade K, Swingler GH. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003508. (ID61 combined with CD003108)
63. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003133. (ID62)

64. Koning S, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris A, Butler CC, van der Wouden JC. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003261. (ID63 and ID64)
65. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003274. (ID65)
66. Lesi A, Meremikwu M. High first dose quinine regimen for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003341. (ID66)
67. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Brunskill S, Djulbegovic B, Benett CL, Langensiepen S, Hyde C, Engert E. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003407. (ID67)
68. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003431. (ID68 and ID69)
69. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003463. (ID70)
70. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003558. (ID71)
71. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003559. (ID72)

72. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003615. (ID73)
73. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003723. (ID74)
74. Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003754. (ID75)
75. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD003807. (ID76 and ID77 and ID78)
76. Fernandez R, Griffiths R, Ussia C. Water for wound cleansing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003861 (ID79)
77. Walters EH, Walters JA, Gibson PW. Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003901. (ID80)
78. Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003940. (ID81)
79. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003965. (ID82)

80. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003974. (ID83)
81. Vidal L, Paul M, Ben-Dor I, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003992. (ID84)
82. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD004052. (ID85 and ID86)
83. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD004125. (ID87, ID88, ID89, ID90, ID91, ID92, ID93, ID94, ID95, ID96, ID97, ID98, ID99, ID100, ID101, ID102, ID103, ID104, ID105, ID106, ID107, ID108 and ID109)
84. Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebullia P, Brunskill S, Murphy MF. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004269. (ID110)
85. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Vitamins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004304. (ID111)
86. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004310. (ID112)
87. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile

- neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD004386. (ID113 and 114)
88. Bukirwa H, Garner P, Critchley J. Chlorproguanil-dapsone for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD004387. (ID115)
89. Galappaththy GN, Omari AA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD004389. (ID116)
90. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD004405. (ID117)
91. Osei-Akoto A, Orton L, Owusu-Ofori SP. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD004529. (ID118)
92. Thaver D, Zaidi AK, Critchley J, Madni SA, Bhutta ZA. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004530. (ID119)
93. Macfadyen CA, Acuin JM, Gamble C. Topical antibiotics without steroids for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD004618. (ID120 and ID121)
94. Wu T, Zhang J, Qiu Y, Xie L, Liu GJ. Chinese medicinal herbs for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD004782. (ID122)

95. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004785. (ID123)
96. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR, Usman NK. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD004932. (ID124)
97. Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, Williams G. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004977 (ID125 combined with CD000422)
98. Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000422. (ID125 combined with CD004977)
99. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005008. (ID126)
100. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD005040. (ID127)
101. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005161. (ID128)

102. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD005365. (ID129)
103. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, Ducharme FM. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005533. (ID130)
104. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005535. (ID131 and ID132)
105. Omari AA, Gamble C, Garner P. Artemether-lumefantrine (four-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005965. (ID133)
106. Graves P, Gelband H. Vaccines for preventing malaria (pre-erythrocytic). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 ;(4):CD006198. (ID134 and ID135)

