

Qualité de vie des patients atteints d'angioedème héréditaire durant leur traitement au lanadelumab : résultats à 24 mois de l'étude ENABLE

Inmaculada, MARTINEZ-SAGUER, Co-Directeur, Service de pédiatrie, HRZM Haemophilia Center Rhein Main, Mörfelden-Walldorf, ALLEMAGNE

- Markus, MAGERL, Institut d'allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin et Humboldt Universität zu Berlin et Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergy, Berlin, ALLEMAGNE
- Tomas, ANDRIOTTI, Takeda Development Center Americas, Inc., Lexington, MA, ÉTATS-UNIS
- Jaco, BOTHA, Takeda Pharmaceuticals International AG, Zurich, SUISSE
- Nancy, AGMON-LEVIN, Clinical Immunology, Angioedema and Allergy Institute, The Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer Hospital, Ramat-Gan, ISRAËL
- Maureen, WATT, Takeda Development Center Americas, Inc., Lexington, MA, ÉTATS-UNIS
- Ashley, YEGIN, Takeda Development Center Americas, Inc., Lexington, MA, ÉTATS-UNIS
- Marcus, MAURER, Institut d'allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin et Humboldt Universität zu Berlin et Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergy, Berlin, ALLEMAGNE

Cette affiche s'adresse uniquement aux professionnels de santé.
000902

Introduction

- L'angioedème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare due à un déficit (type I) ou à un dysfonctionnement (type II) de l'inhibiteur de C1 qui se manifeste cliniquement par des œdèmes récurrents.¹
- Le lanadelumab est autorisé dans la prévention des crises d'AOH à partir de l'âge de 12 ans dans plusieurs régions et pays, notamment l'Union européenne,² Israël³ et la Suisse.⁴ Aux États-Unis, le lanadelumab est autorisé dans la prévention des crises d'AOH à partir de l'âge de 2 ans.⁵
- ENABLE (NCT04130191) est une étude d'observation de phase IV, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité à long terme du lanadelumab en vie réelle.

Objectif

- Évaluer l'effet du lanadelumab sur les résultats rapportés par les patients (PRO) pendant une période de 24 mois dans l'étude ENABLE, et élargir les données précédemment rapportées grâce à des analyses portant sur davantage de patients et sur une durée de suivi plus longue.

Méthodes

- Des patients atteints d'AOH de type III et âgés d'au moins 12 ans, résidant en Autriche, Allemagne, Israël, Italie, au Koweït, en Espagne ou en Suisse, ayant commencé à prendre du lanadelumab conformément à la notice actuelle du produit, ont été recrutés dans l'étude.
- Les questionnaires PRO utilisés dans l'étude ENABLE sont résumés dans le **Tableau 1**.
- Les données PRO ont été recueillies lors du recrutement, puis aux mois 1, 2, 3, 6, et tous les 6 mois par la suite, jusqu'au mois 24 pour les patients admis à l'étude à compter du 1^{er} mars 2021 inclus, et jusqu'au mois 36 pour les patients admis à l'étude avant le 1^{er} mars 2021.
- Les données du test de dépistage de l'angioedème (AECT), de l'échelle de sévérité de la fatigue (FSS), de l'échelle d'anxiété et de dépression (HAD) et du questionnaire de satisfaction vis-à-vis du traitement médicamenteux (TSQM-9) n'ont pas été collectées au mois 18 ; les données du TSQM-9 n'ont pas été collectées au mois 24.

Tableau 1 : QUESTIONNAIRES PRO UTILISÉS DANS L'ÉTUDE ENABLE

AE-QoL ^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> • Le questionnaire AE-QoL évalue la qualité de vie liée à la santé des patients souffrant d'angioedème récurrent. Il comprend 4 domaines : activités fonctionnelles, fatigue/humeur, peur/honte et nutrition. • Le score AE-QoL total et les scores par domaine sont transformés en échelle de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant une gêne plus importante. • Période de rappel : « au cours des 4 dernières semaines ». • Une variation de 6 points du score AE-QoL total constitue la différence minimale cliniquement importante.
AECT ³
<ul style="list-style-type: none"> • L'AECT est une mesure spécifique à la maladie qui évalue le contrôle de celle-ci chez les patients souffrant d'angioedème récurrent ; elle se compose de 4 éléments. • Le score AECT est la somme des scores des 4 items et s'étend de 0 à 16, les scores les plus élevés indiquant un meilleur contrôle de l'angioedème. • Période de rappel : « au cours des 4 dernières semaines ». • Un score AECT ≥10 est le seul indiquant un angioedème récurrent bien contrôlé.
WPAI:GH ^{4,5}
<ul style="list-style-type: none"> • Le WPAI:GH évalue la perte de productivité au travail liée à la santé en mesurant l'absentéisme (temps de travail manqué), le présentisme (réduction de la productivité pendant le travail), la perte de productivité globale au travail (combinaison de l'absentéisme et du présentisme) et la restriction des activités (restriction des activités quotidiennes habituelles en dehors du travail). • Les scores WPAI:GH sont exprimés en pourcentage de restriction ou de perte de productivité, les scores les plus élevés indiquant une restriction plus importante. • Période de rappel : « au cours des 7 derniers jours ».
Echelle HAD ^{6,7}
<ul style="list-style-type: none"> • L'échelle HAD est une mesure générique de l'anxiété et de la dépression, avec une sous-échelle distincte pour chacune. • Les scores de sous-échelle d'anxiété et de dépression de l'échelle HAD vont de 0 à 21, les scores les plus élevés indiquant une gêne plus importante. • Période de rappel : « au cours de la semaine écoulée ». • Des scores <7 aux sous-échelles d'anxiété et de dépression de l'échelle HAD indiquent des niveaux normaux d'anxiété ou de dépression ; de 8 à 10 un niveau léger, de 11 à 14 un niveau modéré, de 15 à 21 un niveau sévère d'anxiété ou de dépression.
TSQM-9 ⁸
<ul style="list-style-type: none"> • Le TSQM-9 est une mesure générique qui évalue la satisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement médicamenteux et qui se compose de trois domaines : efficacité, confort d'utilisation et opinion générale. • Le score aux domaines du TSQM-9 s'échelle de 0 à 100, un score élevé indiquant une plus grande satisfaction dans ce domaine. • Période de rappel : « au cours des 2 ou 3 dernières semaines, ou depuis la dernière fois que vous l'avez utilisé. »
FSS ^{9,10}
<ul style="list-style-type: none"> • Le FSS évalue la fatigue invalidante et se compose de 9 éléments. La fatigue est également évaluée sur une échelle visuelle analogique. • L'échelle visuelle analogique de la fatigue décrit la fatigue globale sur une échelle de 0 à 10, 0 correspondant à la pire fatigue et 10 à un état normal. • Période de rappel : « au cours de la semaine écoulée ».

AECT = Angioedema Control Test (test de contrôle de l'angioedème) ; AE-QoL = Fatigue Severity Scale (échelle de sévérité de la fatigue) ; HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale (échelle d'anxiété et de dépression) ; WPAI:GH = Patient Reported Outcome (résultats rapportés par le patient) ; TSQM-9 = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (questionnaire sur la satisfaction vis-à-vis du traitement médicamenteux) ; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment (restriction de la productivité au travail et des activités) ; État de santé général.

Résultats

Population de patients

- L'analyse complète portait sur 109 patients (clôture des données : 1^{er} avril ; **Tableau 2**). L'analyse complète ne comprenait aucun patient du Koweït ou d'Espagne.
- Les différentes évaluations, AE-QoL (qualité de vie de l'angioedème), TSQM-9 et WPAI:GH (Work Productivity and Activity Impairment: Global Health) ont exclu 7 patients âgés de moins de 18 ans.

Tableau 2 : DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET CARACTÉRISTIQUES À L'INCLUSION

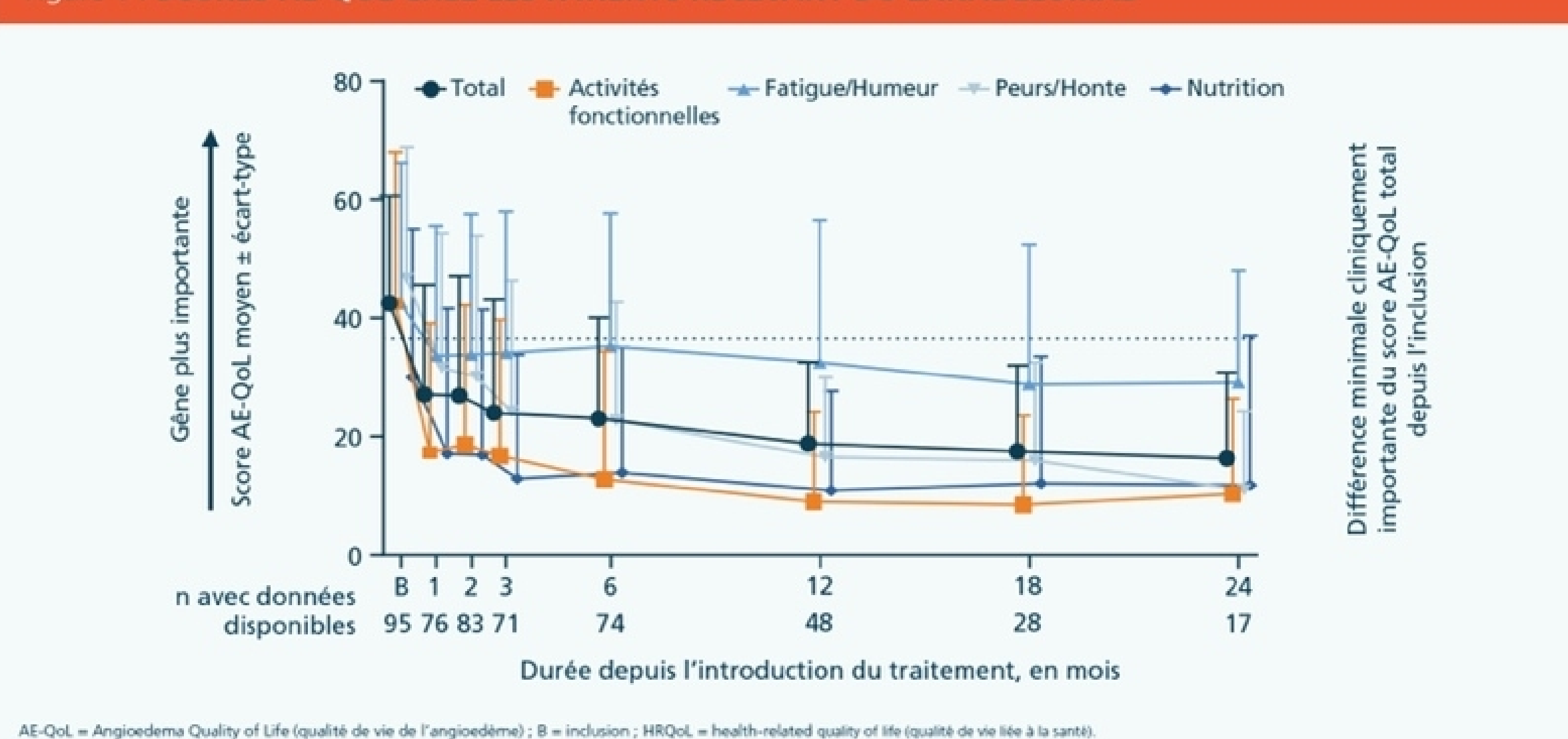
	Analyse complète N = 109
Âge au recrutement, en années	
Moyenne ± écart type	41,4 ± 14,9
Médiane (fourchette)	42 (14-79)
Femme, n (%)	70 (64,2)
Race, n (%)	
Blancs	108 (99,1)
Noirs ou afro-américains	1 (0,9)
Type d'AOH, n (%)	
Type I	99 (90,8)
Type II	1 (0,9)
Type III non différencié	9 (8,3)
Délai moyen ± écart type entre les premiers symptômes d'AOH et le diagnostic d'AOH, en années	8,2 ± 10,7
Taux moyen ± écart type de crises d'AOH, 3 mois civils avant le recrutement, crises/mois	4,1 ± 3,4

AOH = angioedème héréditaire. Le taux de crises d'AOH s'exprime en nombre de crises par mois, un mois correspondant à une période de 28 jours.

Qualité de vie liée à la santé

- Une diminution clinique significative du score total AE-QoL (moyenne ± écart type) a été observée entre l'inclusion (42,5 ± 18,1) et le mois 1 (27,1 ± 18,5) ; elle s'est poursuivie jusqu'au mois 24 (14,5 ± 14,5 ; **Figure 1**).
- Une diminution des scores AE-QoL par domaine a également été observée entre l'inclusion et le mois 1 ; elle s'est poursuivie jusqu'au mois 24 (**Figure 1**).

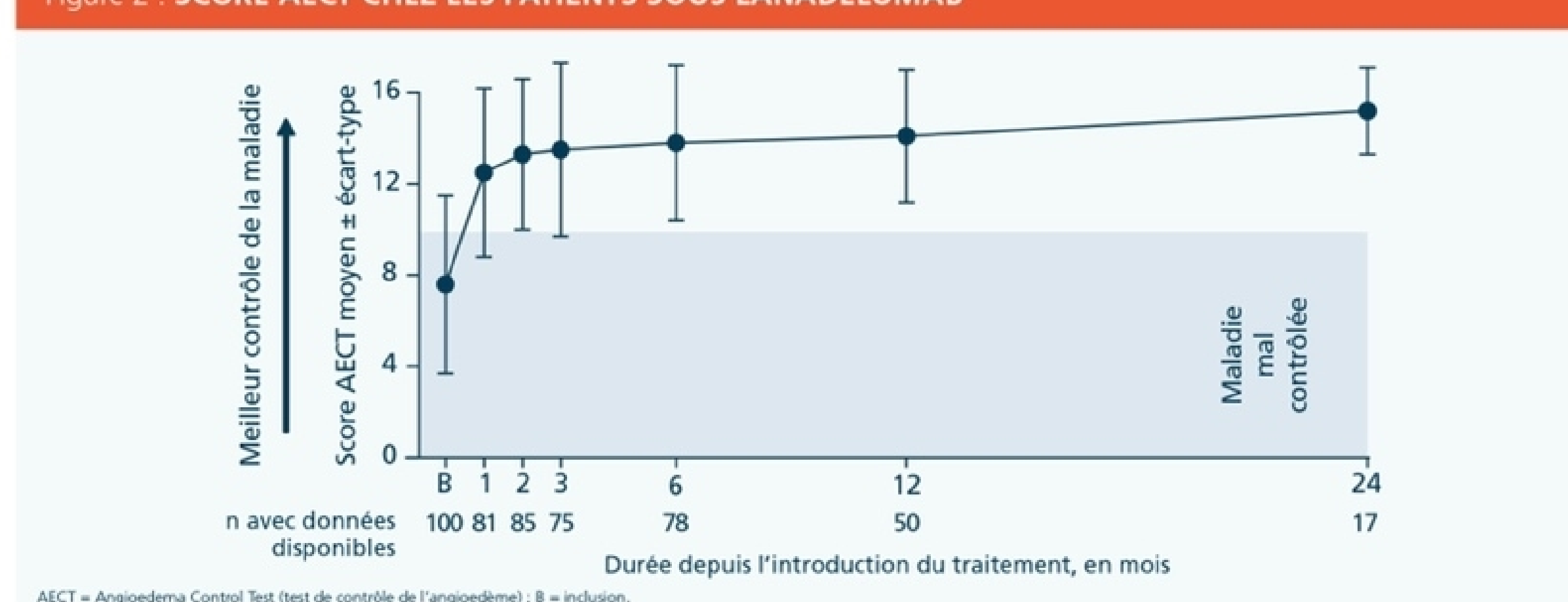
Figure 1 : SCORES AE-QoL CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DU LANADELUMAB



Contrôle de l'angioedème

- Le score AECT (Test de dépistage de l'angioedème) (moyenne ± écart-type) était de 7,6 ± 3,9 à l'inclusion (score AECT <10 = maladie mal contrôlée).³ Le seuil de perception par le patient d'un contrôle satisfaisant de la maladie a été atteint au mois 1 (score AECT [moyenne ± écart type] 12,5 ± 3,7) et a été maintenu jusqu'au mois 24 (score AECT [moyenne ± écart type] 15,2 ± 1,9 ; **Figure 2**).

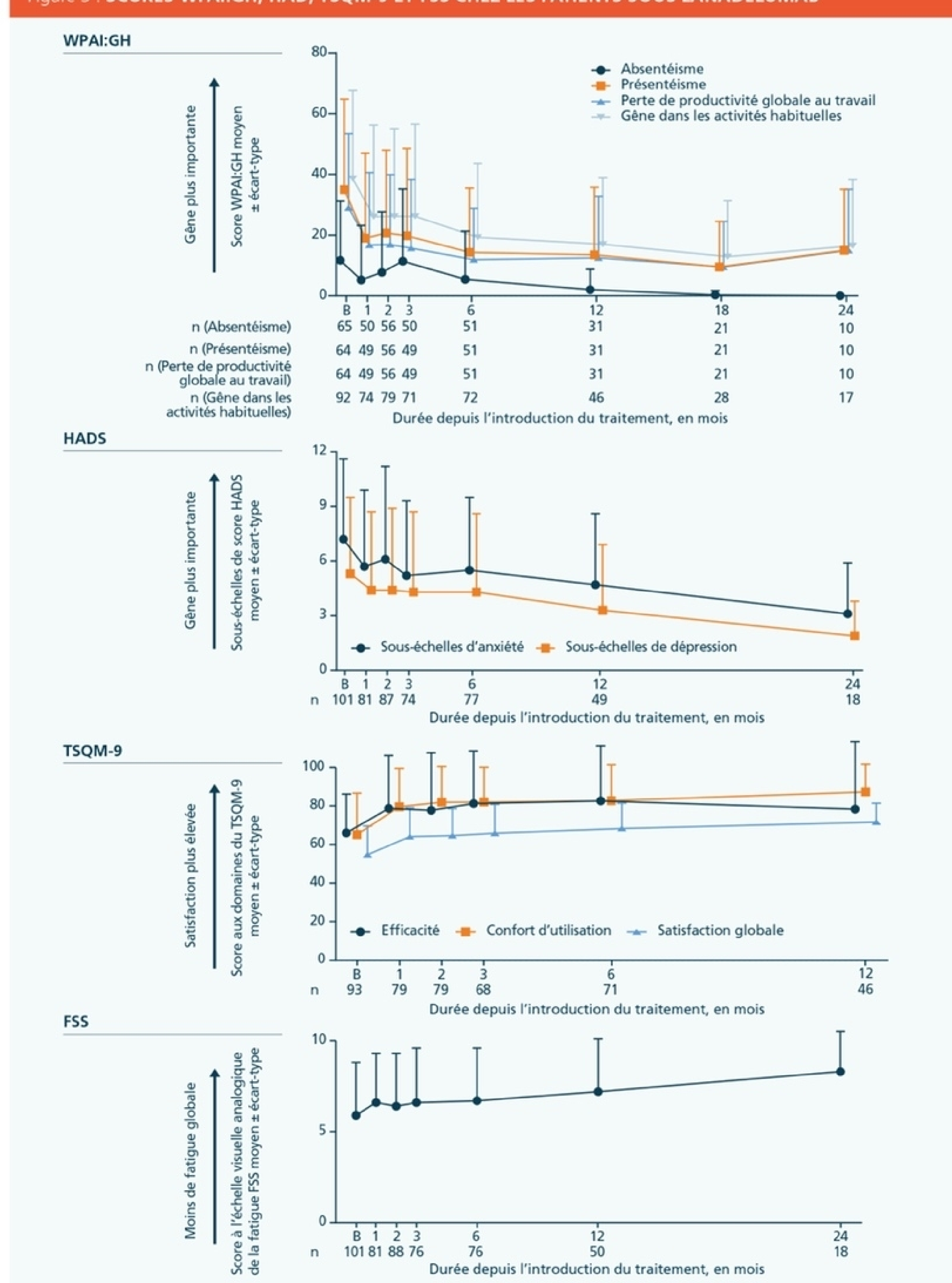
Figure 2 : SCORE AECT CHEZ LES PATIENTS SOUS LANADELUMAB



Autres PRO

- L'absentéisme, le présentisme et la restriction dans les activités habituelles, mesurés au moyen du questionnaire WPAI:GH, ont diminué entre l'inclusion et le mois 24 (**Figure 3**), ce qui suggère une amélioration de la productivité au travail et des activités habituelles.
- Une diminution numérique du score obtenu aux sous-échelles anxiété et dépression de l'échelle HAD a été observée entre l'inclusion et le mois 24 (**Figure 3**).
- Les scores obtenus aux domaines de l'efficacité, du confort d'utilisation et de l'opinion générale du patient, figurant dans le questionnaire TSQM-9, ont augmenté entre l'inclusion et le mois 12 (**Figure 3**), ce qui suggère une augmentation du niveau de satisfaction vis-à-vis du traitement par lanadelumab.
- Le score visuel analogique de fatigue (FSS) a augmenté entre l'inclusion et le mois 24 (**Figure 3**), ce qui suggère une baisse de la fatigue.

Figure 3 : SCORES WPAI:GH, HAD, TSQM-9 ET FSS CHEZ LES PATIENTS SOUS LANADELUMAB



B = inclusion ; FSS = Fatigue Severity Scale (échelle de sévérité de la fatigue) ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale (échelle d'anxiété et de dépression) ; TSQM-9 = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (questionnaire sur la satisfaction vis-à-vis du traitement médicamenteux) ; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment (restriction de la productivité au travail et des activités) ; État de santé général.

Conclusion

- Dans cette analyse intermédiaire de données en vie réelle, une amélioration marquée et cliniquement significative de la qualité de vie de l'angioedème (AE-QoL) a été observée à 1 mois de traitement par lanadelumab, amélioration qui s'est maintenue jusqu'à 24 mois de suivi.
- La perception par le patient du contrôle de sa maladie est passée du stade de maladie mal contrôlée à celui de maladie bien contrôlée, au cours du premier mois de traitement par lanadelumab ; cette perception s'est maintenue tout au long de l'étude.
- Une diminution de l'absentéisme, du présentisme, de la perte de productivité globale au travail et de la restriction des activités, mesurée par le WPAI:GH, a été observée pendant une durée maximale de 24 mois de suivi, ce qui suggère une nette amélioration de la productivité pendant le traitement par lanadelumab.
- Les scores des sous-échelles d'anxiété et de dépression de l'échelle HAD ont montré des diminutions numériques entre l'inclusion et le mois 24.
- Une augmentation des scores TSQM-9 et FSS a également été observée, suggérant une augmentation de la satisfaction vis-à-vis du traitement et une baisse de la fatigue.

Présenté au congrès annuel de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI), 9-11 juin 2023, Hambourg, Allemagne.

1. Bernstein JA. Am J Med Sci 2018;246(1):16-23. 2. Takeda Pharmaceuticals International AG. Takeda Pharmaceuticals International AG. Summary of product characteristics (SmPC) of lanadelumab. Consulté le 26 avril 2023. 3. Takeda Pharmaceuticals International AG. Takeda Pharmaceuticals International AG. Summary of product characteristics (SmPC) of lanadelumab. Consulté le 26 avril 2023. 4. Takeda Pharmaceuticals International AG. Summary of product characteristics (SmPC) of lanadelumab. Consulté le 26 avril 2023. 5. Weiler K, et al. Allergy 2012;67(12):1289-1298. 6. Weiler K, et al. Allergy 2012;67(12):1289-1298. 7. Weiler K, et al. Allergy 2012;67(12):1289-1298. 8. Weiler K, et al. Allergy 2012;67(12):1289-1298. 9. Weiler K, et al. Allergy 2012;67(12):1289-1298. 10. Weiler K, et al. Allergy 2012;67(12):1289-1298. 11. Galloway R, et al. Value Health 2009;12(1):1-10. 12. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 13. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 14. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 15. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 16. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 17. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 18. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 19. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 20. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 21. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 22. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 23. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 24. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 25. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 26. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 27. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 28. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 29. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 30. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 31. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 32. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 33. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 34. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 35. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 36. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 37. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 38. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 39. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 40. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 41. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 42. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 43. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 44. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 45. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 46. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 47. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 48. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 49. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 50. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 51. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 52. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 53. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 54. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 55. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 56. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 57. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 58. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 59. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 60. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 61. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 62. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 63. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 64. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 65. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 66. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 67. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 68. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 69. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 70. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 71. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 72. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 73. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 74. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 75. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 76. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 77. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 78. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 79. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 80. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 81. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 82. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 83. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 84. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 85. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 86. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 87. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 88. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 89. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 90. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 91. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 92. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 93. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 94. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 95. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 96. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 97. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 98. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 99. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 100. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 101. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 102. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 103. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 104. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 105. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 106. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 107. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 108. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 109. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 110. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 111. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 112. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 113. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 114. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 115. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 116. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 117. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 118. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 119. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 120. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 121. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 122. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 123. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 124. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 125. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 126. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 127. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 128. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 129. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 130. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 131. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 132. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 133. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 134. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 135. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 136. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 137. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 138. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 139. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 140. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 141. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 142. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 143. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 144. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 145. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 146. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 147. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 148. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 149. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 150. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 151. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 152. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 153. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 154. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 155. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 156. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 157. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 158. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 159. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 160. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 161. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 162. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 163. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 164. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 165. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 166. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 167. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 168. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301(13):1593-1600. 169. Dignomai AS, et al. JAMA 2009;301