

ΜΠΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΥΡΤΩ

Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του rituximab ως θεραπεία
επαγωγής στη νεφρίτιδα του Συστηματικού Ερυθηματώδη
Λύκου: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΑΘΗΝΑ, 2017

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και το Τμήμα Μαθηματικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Εγκρίθηκε την..... από την εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΒΑΘΜΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Φ.ΣΙΑΝΝΗΣ (Επιβλέπων)

Επίκουρος Καθηγητής

.....

Γ.ΜΟΥΣΤΑΚΑΣ

Δ/ντης Νεφρολογικής

Κλινικής Γ.Ν.Α.

«Γεώργιος Γεννηματάς»

.....

Ν.ΠΑΝΤΑΖΗΣ

Ε.ΔΙ.Π.

.....

Στην μητέρα μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1ο	Εισαγωγή	7
Κεφάλαιο 2ο	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	10
2.1	Ορισμός - Επιδημιολογία	10
2.2	Αιτιολογία-Παθογένεια	10
2.3	Κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ	12
2.3.1	Κριτήρια ταξινόμησης	13
2.3.2	Δείκτες δραστηριότητας της νόσου – Κλινική πορεία	14
Κεφάλαιο 3ο	Νεφρίτιδα του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου	16
3.1	Ορισμός - Επιδημιολογία	16
3.2	Αιτιολογία - Παθογένεια	16
3.3	Ιστοπαθολογική ταξινόμηση και κλινική συσχέτιση	17
3.4	Νεφρική βιοψία	21
3.5	Κλινικές εκδηλώσεις και πορεία νόσου	22
3.5.1	Νεφρικές εκδηλώσεις	22
3.5.2	Ύφεση και υποτροπή νόσου	22
3.6	Θεραπεία της ΝΛ	24
3.6.1	Θεραπευτικά πρωτόκολλα επαγωγής ύφεσης	24
3.6.1.1	Κορτικοστεροειδή	25
3.6.1.2	Κυκλοφωσφαμίδη	25
3.6.1.3	Μυκοφαινολικό μοφετίλ	27
3.6.1.4	Άλλα θεραπευτικά σχήματα	27
3.6.1.5	Θεραπεία υποτροπής – Ανθεκτική νόσος	28
3.6.2	Ριτουξιμάμπη	29
Κεφάλαιο 4ο	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	31
4.1	Συστηματική ανασκόπηση	31
4.1.1	Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος	31
4.1.2	Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού	32
4.1.3	Αναζήτηση μελετών	32
4.1.4	Μεθοδολογική ποιότητα μελετών	33
4.1.5	Συστηματική παρουσίαση και σύνθεση αποτελεσμάτων	33
4.2	Μετα-ανάλυση	34
4.2.1	Επιλογή δείκτη	34
4.2.2	Υπολογισμός βάρους κάθε μελέτης και συνοπτικού δείκτη	35
4.2.3	Ετερογένεια μελετών	36
4.2.4	Διερεύνηση ετερογένειας	37
4.2.4.1	Ανάλυση υπο-ομάδων	37
4.2.4.2	Μετα-παλινδρόμηση	38
4.2.5	Ανάλυση ευαισθησίας	38
4.2.6	Έλεγχος μεροληψίας	39

4.3	Ειδικά θέματα στη μετα-ανάλυση ποσοστών	39
4.3.1	Υπολογισμός διαστημάτων εμπιστοσύνης	40
4.3.2	Διερεύνηση σφάλματος δημοσίευσης	43
Κεφάλαιο 5ο Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας του RTX στη ΝΛ		45
5.1	Εισαγωγή	45
5.2	Σκοπός	46
5.3	Μέθοδος	46
5.3.1	Κριτήρια εισαγωγής των μελετών	46
5.3.1.1	Τύπος μελετών	46
5.3.1.2	Πληθυσμός	47
5.3.1.3	Τύπος έκθεσης/παρέμβασης	47
5.3.1.4	Τύποι έκβασης	47
5.3.2	Μέθοδοι αναζήτησης μελετών	48
5.3.3	Αξιολόγηση μελετών	48
5.3.4	Εξαγωγή δεδομένων	48
5.3.5	Σύνθεση δεδομένων	49
5.4	Αποτελέσματα	50
5.4.1	Επιλογή μελετών	50
5.4.2	Χαρακτηριστικά μελετών	52
5.4.3	Χαρακτηριστικά ασθενών στις μελέτες παρατήρησης	54
5.4.4	Τάξεις ΝΛ	54
5.4.5	Ανοσοκατασταλτική αγωγή	55
5.4.6	Πρωτόκολλο RTX	56
5.4.7	Ύφεση της ΝΛ	57
5.4.8	Επίπεδα λευκωματουρίας κατά την εισαγωγή και στα follow-up	60
5.4.9	Υποτροπή νεφρικής νόσου	61
5.4.10	Εξέλιξη σε ΤΣΧΝΝ και ανεπιθύμητες ενέργειες	62
5.4.11	Χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένων μελετών	64
5.4.11.1	Μελέτη LUNAR	64
5.4.11.2	Μελέτη για την αποτελεσματικότητα του RTX με ή χωρίς τη συγχορήγηση CYC	65
5.4.12	Μετα-ανάλυση μελετών	65
5.4.12.1	Ποσοστό ύφεσης στους 6 μήνες	66
5.4.12.2	Ποσοστό ύφεσης στους 12 μήνες	72
5.4.12.3	Ποσοστό ύφεσης στους 24 μήνες	79
5.4.12.4	Ανάλυση ευαισθησίας	81
5.4.12.5	Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)	82
5.4.13	Διερεύνηση ετερογένειας μεταξύ των μελετών- Μετα-παλινδρόμηση (Meta-regression)	85
5.4.13.1	Πρωτόκολλο RTX	85
5.4.13.2	Πρόσθετη θεραπεία (Add-on treatment)	86
5.4.13.3	Χορηγός μελέτης	86
5.4.14	Σύγκριση ποσοστού ύφεσης στους 6 και στους 12 μήνες	87
5.5	Συζήτηση	88

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	95

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα που οφείλεται σε δυσλειτουργία της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας (Mok and Lau, 2003). Χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια στις κλινικές του εκδηλώσεις και στην βαρύτητα της προσβολής των οργάνων στόχων. Η πορεία της νόσου διακρίνεται από εξάρσεις και υφέσεις, ενώ κατά την εξέλιξή της οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σημειολογία από διαφορετικά συστήματα όπως αρθρίτιδα, ορογονίτιδα, νεφρίτιδα, εξάνθημα, νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές (Agmon-Levin et al., 2012).

Η νεφρική προσβολή εμφανίζεται στο 50%-60% των ασθενών με ΣΕΛ, ενώ σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και εξέλιξη σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (ΤΣΧΝΝ). Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα οι ασθενείς να έχουν επιπλέον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών σχετιζόμενων με τη θεραπεία (Hogan and Appel, 2013).

Η θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου (ΝΛ) χωρίζεται στην θεραπεία επαγωγής (induction therapy) και στην θεραπεία συντήρησης (maintenance therapy). Η πρώτη αφορά την αρχική αντιμετώπιση της νόσου, περιλαμβάνει μεγάλες δόσεις ανοσοκατασταλτικών και έχει ως σκοπό να μειώσει την φλεγμονή που σχετίζεται με την εμφάνιση ή την υποτροπή της νεφρίτιδας. Κεντρικό ρόλο στη θεραπεία επαγωγής έχουν τα κορτικοστεροειδή (corticosteroids-CS) σε συνδυασμό με την

κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide-CYC) με ποσοστά αρχικής ανταπόκρισης στην θεραπεία 50%-80% (Houssiau et al., 2002, Grootsholten et al., 2006). Άλλες θεραπευτικές επιλογές τόσο κατά την επαγωγή όσο και κατά τη συντήρηση, αποτελούν το Μυκοφαινολικό μοφετίλ (mycophenolate mofetil-MMF), η κυκλοσπορίνη (cyclosporine-CSA), η αζαθειοπρίνη (azathioprine-AZA) και το Tacrolimus (Hogan and Appel, 2013). Ωστόσο, τα αυξημένα ποσοστά θανατηφόρων λοιμώξεων καθώς και η εμφάνιση υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής μορφής της νόσου, οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα στην ανεύρεση εναλλακτικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Η ριτουξιμάμπη (rituximab-RTX) είναι ένα χμαιορικό αντίσωμα ποντικού/ανθρώπου το οποίο στρέφεται έναντι του αντιγόνου CD20 των Β-λεμφοκυττάρων προκαλώντας λύση. Τα Β-λεμφοκύτταρα φαίνεται να κατέχουν κεντρική θέση στην παθογένεια του ΣΕΛ, μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων. Η μείωση του αριθμού των αυτοαντισωμάτων πιθανόν να οδηγεί σε αναστολή της παθογενετικής οδού και άρα σε ύφεση της νόσου. Οι πρώτες κλινικές δοκιμές ασθενών με ΣΕΛ που αντιμετωπίστηκαν με RTX έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα διατηρώντας το σχετικά ασφαλές προφίλ του φαρμάκου (Leandro et al., 2005, Leandro et al., 2002, Ng et al., 2006). Η ανταπόκριση της ΝΛ στο RTX ελέγχθηκε ακολούθως σε μια σειρά από μελέτες με διαφορετικά πρωτόκολλα, διαφορετικούς πληθυσμούς και για ποικίλους χρόνους παρακολούθησης. Η μεγάλη ετερογένεια στην έκφραση του ίδιου του ΣΕΛ, οι διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι της ΝΛ, η χρήση διαφορετικών δεικτών ενεργότητας και ύφεσης της νόσου και τα διαφορετικά πρωτόκολλα στη θεραπεία επαγωγής διαμορφώνουν ένα πολύπλοκο πλαίσιο.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του RTX στη θεραπεία της ΝΛ. Για το σκοπό αυτό έγινε συστηματική ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών μετά την εισαγωγή του RTX στη θεραπεία του ΣΕΛ την

τελευταία δεκαετία. Λόγω έλλειψης επαρκούς αριθμού τυχαιοποιημένων μελετών, ακολούθησε μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης.

Κεφάλαιο 2ο : Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

2.1 Ορισμός - Επιδημιολογία

Ο ΣΕΛ είναι μια συστηματική αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να προσβάλλει σχεδόν οποιοδήποτε σύστημα και χαρακτηρίζεται από την αυτοαντισωματική απάντηση σε διάφορα αντιγόνα. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 52/100,000 άτομα, ενώ η ετήσια επίπτωση της νόσου έχει αυξηθεί πιθανόν λόγω της της βελτίωσης των διαγνωστικών τεχνικών και της έγκαιρης διάγνωσης της νόσου και υπολογίζεται σε 5.1/100,000 άτομα (Danchenko et al., 2006). Η νόσος προσβάλλει γυναίκες στο 90% των περιπτώσεων, ενώ εμφανίζει μεγάλο ηλικιακό εύρος με μεγαλύτερη επίπτωση στις ηλικίες 15-45 ετών. Άτομα με Ασιατική και Αφρικανική καταγωγή φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου (Pons-Estel et al., 2010).

2.2 Αιτιολογία-Παθογένεια

Η ακριβής αιτιολογία και παθογένεια του ΣΕΛ δεν είναι γνωστή. Ωστόσο η ανάπτυξή του φαίνεται να είναι ένα πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα ανοσιακών, γενετικών και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων (Mok and Lau, 2003). Κεντρικό ρόλο στην κλινική εμφάνιση και τη φλεγμονώδη βάση του ΣΕΛ φαίνεται να παίζουν η διαταραχή της ανοσορρύθμισης, η υπερπαραγωγή αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων και η επαγόμενη από αυτά βλάβη. Τα πιο συχνά αυτοαντισώματα

σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι τα αντιπυρηνικά αντισώματα (antinuclear antibodies –ANA) που είναι θετικά στο 95% των περιπτώσεων. Κατευθύνονται έναντι πυρηνικών αντιγόνων των κυττάρων ενώ απαντώνται και σε ασθενείς με άλλα ρευματικά νοσήματα. Μεγαλύτερη ειδικότητα και άμεση παθογενετική σχέση ειδικά στη νεφρική προσβολή, έχουν τα αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του DNA (anti-double-stranded DNA antibodies- anti-dsDNA) που είναι θετικά στο 70% των ασθενών και χρησιμοποιούνται για παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου. Άλλα αντισώματα με άλλοτε άλλο ποσοστό θετικών τίτλων σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι τα anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-U1RNP, anti-cardiolipine, anti-histone κ.α.(Egner, 2000).

2.3 Κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ

Ο ΣΕΛ μπορεί να προσβάλλει σχεδόν όλα τα συστήματα δημιουργώντας έτσι ένα μεγάλο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, ποικίλης βαρύτητας. Η νόσος μπορεί να διαδράμει από υποκλινικά, με πολύ ήπιες και μη ειδικές εκδηλώσεις, μέχρι πολύ επιθετικά, με βαριά πολυσυστηματική προσβολή και θορυβώδη κλινική εικόνα. Γενικά συμπτώματα όπως κακουχία και πυρετός είναι παρόντα σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών. Τα πιο συχνά εμπλεκόμενα συστήματα και η συχνότητα προσβολής τους φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συχνότητα προσβολής συστημάτων στο ΣΕΛ		
Σύστημα/Κλινική εκδήλωση	Κατά τη διάγνωση(%)	Κατά την πορεία(%)
Γενικά συμπτώματα	50	77-100
Δέρμα	73	80-91
Μυοσκελετικό-Αρθρίτιδα	62-67	83-95
Νεφροί	16-38	34-73
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	12-21	25-75
Γαστρεντερικό	18	38-44
Λεμφαδενοπάθεια	7-16	21-50
Περικαρδίτιδα	8	8-48
Πνεύμονες	2-12	24-98
Προσαρμοσμένο από (Von Feldt, 1995)		

2.3.1 Κριτήρια ταξινόμησης

Το 1997 δημοσιεύτηκαν τα αναθεωρημένα κριτήρια ταξινόμησης της νόσου από το American College of Rheumatology (ACR) (Πίνακας 2) (Hochberg, 1997). Πρόκειται για ένα προτεινόμενο σύστημα ταυτοποίησης και ταξινόμησης των ασθενών με ΣΕΛ αλλά δεν έχει διαγνωστική ισχύ. Αναπτύχθηκε με σκοπό να αναγνωρίζονται με κοινό τρόπο οι ασθενείς με ΣΕΛ που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες και προϋποθέτει την ύπαρξη τουλάχιστον 4 κριτηρίων από τα 11, είτε όλα μαζί είτε μεμονωμένα κατά την διάρκεια της νόσου, ώστε να θεωρείται ότι ο ασθενής πάσχει από ΣΕΛ. Έτσι ασθενείς σε πρωιμότερα στάδια ή με νόσο περιοριζόμενη σε λίγα όργανα μπορεί να διαφύγουν της διάγνωσης.

Πίνακας 2. Κριτήρια για την ταξινόμηση του ΣΕΛ.

Κριτήριο	Ορισμός
Εξάνθημα παρειών	Σταθερό ερύθημα, επίπεδα ή επηρμένο, πάνω από τα ζυγωματικά τόξα με τάση να αφήνει ελεύθερες βλαβών τις ρινοχειλικές πτυχές
Δισκοειδές εξάνθημα	Επηρμένες ερυθματώδεις πλάκες με κερατωσική απολέπιση και βύσματα εντός των τριχοσμηγματογόνων θυλάκων, ατροφική ουλοποίηση σε παλαιότερες βλάβες
Φωτοευαισθησία	Εμφάνιση δερματικού εξανθήματος μετά από έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (από το ιστορικό ή τη φυσική εξέταση)
Στοματικά έλκη	Στοματικές ή ρινοφαρυγγικές εξελκώσεις συνήθως ανώδυνες (αντικειμενικό εύρημα)
Αρθρίτιδα	Μη διαβρωτική αρθρίτιδα προσβάλλουσα 2 ή περισσότερες περιφερικές αρθρώσεις και χαρακτηριζόμενη από τοπική ευαισθησία, διόγκωση ή ύδραρθρο
Πλευρίτιδα ή Περικαρδίτιδα	1. Πλευρίτιδα, πειστικό ιστορικό πλευριτικού πόνου ή ήχος τριβής κατά την ακρόαση ή ενδείξεις υπεζωκοτικής συλλογής ή 2. Περικαρδίτιδα, τεκμηριωμένη με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ήχο τριβής ή ενδείξεις περικαρδιακής συλλογής
Νεφρική νόσος	1. Εμμένουσα λευκωματουρία $>0.5\text{gr}/24\text{h}$ ή μεγαλύτερη από 3+ αν δεν γίνει ποσοτική μέτρηση ή 2. Κυλινδρουρία από κυτταρικά στοιχεία- μπορεί να είναι ερυθροκυτταρικοί, αιμοσφαιριναιμικοί, κοκκώδεις, σωληναριακοί ή μικτοί
Νευρολογικές διαταραχές	1. Επιληπτοειδείς σπασμοί, απουσία φαρμακευτικής ουσίας που μπορεί να ενοχοποιηθεί, ή μεταβολικής διαταραχής 2. Ψύχωση, απουσία φαρμακευτικής ουσίας που μπορεί να ενοχοποιηθεί, ή μεταβολικής διαταραχής
Αιματολογικές διαταραχές	1. Αιμολυτική αναιμία – με δικτυοερυθροκυττάρωση ή 2. Λευκοπενία – αριθμός λευκοκυττάρων $<4000/\text{mm}^3$ σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις ή 3. Λεμφοπενία – αριθμός λεμφοκυττάρων $<1500/\text{mm}^3$ σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις ή 4. Θρομβοπενία – αριθμός αιμοπεταλίων $<100000/\text{mm}^3$ απουσία υπόπτων φαρμάκων
Ανοσολογικές διαταραχές	1. Anti-DNA ή 2. Anti-Sm ή 3. Παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων σε: a. παθολογικά επίπεδα αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων b. θετικό αντιπηκτικό του Λύκου c. ψευδώς θετικές οροαντιδράσεις για σύφιλη διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών και επιβεβαιωμένες από την αντίδραση ακινητοποίησης της ωχράς σπειροχαΐτης ή με μεθόδους ανοσοφθορισμού
Θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα	Παθολογικοί τίτλοι αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) με μέθοδο έμμεσου ανοσοφθορισμού ή ισοδύναμη τεχνική σε οποιαδήποτε χρονική φάση και χωρίς ο ασθενής να παίρνει φάρμακα
*Για την ταξινόμηση του ασθενή ως ΣΕΛ απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον 4 κριτηρίων	

Η μειωμένη ευαισθησία των κριτηρίων της ACR αντικατοπτρίζεται καλύτερα σε ασθενείς με ΝΛ αποδεδειγμένη με βιοψία που ελλείπει άλλων κριτηρίων ACR, δεν ταξινομούνται ως ασθενείς με ΣΕΛ. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα το 2012 προτάθηκε νέα κλίμακα ταξινόμησης από το Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) που διαχωρίζει την ΝΛ παρουσία ANA/anti-ds-DNA σαν ειδική περίπτωση ΣΕΛ (Petri et al., 2012).

2.3.2 Δείκτες δραστηριότητας της νόσου – Κλινική πορεία

Ο ΣΕΛ είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις κατά την πορεία της. Η παρακολούθηση ασθενών με ΣΕΛ απαιτεί συνεκτίμηση κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Η πολυσυστηματική έκφραση της νόσου συνδυαζόμενη με τους δείκτες ανοσολογικής ενεργότητας θέτουν πολύ συχνά διαγνωστικά και θεραπευτικά διλήμματα στον κλινικό γιατρό. Για το λόγο αυτό έχουν προταθεί κλίμακες αναφοράς με δείκτες δραστηριότητας της νόσου. Από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες είναι η British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG), η SLE Disease Activity Index (SLEDAI) και η European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM) (Castrejon et al., 2014).

Η κλινική πορεία του ΣΕΛ ποικίλει από «καλοήθειες» μορφές της νόσου που διαδράμουν υποκλινικά μέχρι πολύ επιθετικές μορφές με προσβολή πολλών οργάνων, ανθεκτικές στη θεραπεία και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Ο ρυθμός υποτροπής στους ασθενείς με ΣΕΛ υπολογίζεται στις 0.65 υποτροπές ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης, ενώ οι ασθενείς στο σύνολό τους έχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από τον αντίστοιχο πληθυσμό ίδιας ηλικίας και φύλου (Borchers et al., 2004, Petri et al., 1991). Κακοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται η νεφρική προσβολή,

η προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), το άρρεν φύλο, η μαύρη φυλή, η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο.

Κεφάλαιο 3ο : Νεφρίτιδα του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου

3.1 Ορισμός – Επιδημιολογία

Η ΝΛ είναι μια συχνή και χαρακτηριστική εκδήλωση του ΣΕΛ. Μπορεί να είναι παρούσα κατά την διάγνωση της νόσου (16%-38%) ή να εμφανιστεί κατά την πορεία της (34%-73%) και θεωρείται κακός προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη του ΣΕΛ. Η νόσος έχει χειρότερη πρόγνωση στους άντρες και στους πληθυσμούς με αφρικανική, ασιατική και ισπανική καταγωγή (Ortega et al., 2010). Μετά την προσθήκη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής η 5ετής επιβίωση των ασθενών βελτιώθηκε εντυπωσιακά από 44% προ της εισαγωγής των σύγχρονων θεραπευτικών πρωτοκόλλων σε 96% σήμερα, ωστόσο η νεφρική επιβίωση παραμένει χαμηλή με ένα 10%-30% των ασθενών με υπερπλαστική νεφρίτιδα να καταλήγει σε ΤΣΧΝΝ (Appel et al., 1987).

3.2 Αιτιολογία – Παθογένεια

Η παθογένεια του ΣΕΛ και της ΝΛ είναι μια πολυσύνθετη διαδικασία στην οποία συμμετέχουν ανοσολογικοί και γενετικοί παράγοντες επηρεάζοντας την ανοσιακή ανοχή. Η τελευταία αφορά την ιδιότητα του ανοσιακού συστήματος να μην απαντάει ειδικά σε ίδια αντιγόνα (αυτό-αντιγόνα). Σε ασθενείς με ΣΕΛ γενετικοί παράγοντες φαίνεται να μειώνουν την ανοσιακή ανοχή σε ενδογενή πυρηνικά αντιγόνα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή αυτοαντισωμάτων (αντιπυρηνικά αντισώματα), τη σύνδεσή τους με τα αντίστοιχα αντιγόνα και την δημιουργία

ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα ανοσοσυμπλέγματα είτε κυκλοφορούν και εναποτίθενται σε ανατομικές δομές όπως στην περίπτωση των μεσαγγειακών και υπενδοθηλιακών εναποθέσεων, είτε σχηματίζονται απευθείας *in situ* όπως στην περίπτωση των υποεπιθηλιακών εναποθέσεων. Η επαγόμενη βλάβη οφείλεται σε ενεργοποίηση της κλασσικής οδού του συμπληρώματος και στη χημειοταξία. Οι διαφορετικές θέσεις δημιουργίας των ανοσοσυμπλεγμάτων δημιουργούν και τις διαφορετικές τάξεις της ΝΛ με άλλοτε άλλη κλινική εικόνα και πρόγνωση (Anders and Rovin, 2016).

Η ανοσοσυμπλεγματική σπειραματονεφρίτιδα είναι η τυπική βλάβη που συναντάται στη ΝΛ. Αντισώματα έναντι άλλων αντιγόνων, όπως π.χ το κλάσμα C1q του συμπληρώματος έχουν επίσης προταθεί ως υπεύθυνα για ανοσοσυμπλεγματική βλάβη στη ΝΛ (Horvath et al., 2001). Ωστόσο άλλες παθογενετικές οδοί μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική προσβολή είτε μέσω απευθείας νεφροτοξικότητας των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων είτε μέσω αγγειακής προσβολής όπως στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (Song et al., 2013).

3.3 Ιστοπαθολογική ταξινόμηση και κλινική συσχέτιση

Η ταξινόμηση της ΝΛ γίνεται βάσει της θέσης και της έκτασης της σπειραματικής βλάβης με παθολογοανατομικά κριτήρια. Η κάθε τάξη έχει διαφορετικούς μορφολογικούς χαρακτήρες στο οπτικό μικροσκόπιο και σχετίζεται με άλλη κλινική εικόνα και πρόγνωση αν και υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ τους. Η τελευταία ταξινόμηση της ΝΛ έγινε το 2004 από την International Society of Nephrology (ISN) και χωρίζει τη νόσο σε 6 τάξεις (Πίνακας 3) (Weening et al., 2004).

Πίνακας 3. Ανανεωμένη Ταξινόμηση Σπειραματονεφρίτιδας στο Συστηματικό Ερυθηματώδη λύκο (2003)	
Τάξη	Όνομα/Περιγραφή
I	<u>Ελαχίστων μεσαγγειακών αλλοιώσεων</u> : φυσιολογικό σπείραμα στο οπτικό μικροσκόπιο, αλλά μεσαγγειακές εναποθέσεις στον ανοσοφθορισμό
II	<u>Μεσαγγειακή υπερπλασία</u> : μεσαγγειακή υπερπλασία οποιουδήποτε βαθμού ή έκπτυξη μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας στο οπτικό μικροσκόπιο με μεσαγγειακές εναποθέσεις. Πιθανές περιορισμένες υπενδοθηλιακές ή υποεπιθηλιακές εναποθέσεις ορατές στον ανοσοφθορισμό ή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αλλά όχι στο οπτικό μικροσκόπιο
III	<u>Εστιακή</u> : ενεργής ή ανενεργής εστιακή, τμηματική ή σφαιρική ενδο- ή εξω-τριχοειδική σπειραματονεφρίτιδα που προσβάλλει <50% των σπειραμάτων, τυπικά με εστιακές υπενδοθηλιακές εναποθέσεις με ή χωρίς μεσαγγειακές διαφοροποιήσεις
III(A)	Ενεργείς βλάβες: εστιακή υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου
III(A/C)	Ενεργείς και χρόνιες βλάβες: εστιακή υπερπλαστική και σκληρυντική νεφρίτιδα του λύκου
III(C)	Χρόνιες ανενεργείς βλάβες με σπειραματικές ουλές: εστιακή σκληρυντική νεφρίτιδα του λύκου
IV	<u>Διάχυτη</u> : ενεργής ή ανενεργής διάχυτη, τμηματική ή σφαιρική ενδο- ή εξω-τριχοειδική σπειραματονεφρίτιδα που προσβάλλει >50% των σπειραμάτων, τυπικά με διάχυτες υπενδοθηλιακές εναποθέσεις με ή χωρίς μεσαγγειακές διαφοροποιήσεις. Αυτή η τάξη χωρίζεται σε διάχυτη τμηματική (IV-S) νεφρίτιδα όταν >50% των προσβεβλημένων σπειραμάτων έχουν τμηματικές αλλοιώσεις και σε διάχυτη σφαιρική (IV-G) νεφρίτιδα όταν >50% των προσβεβλημένων σπειραμάτων έχουν σφαιρικές αλλοιώσεις. Τμηματική ορίζεται η βλάβη που εμπλέκει <50% του σπειράματος
IV-S(A)	Ενεργείς βλάβες: διάχυτη τμηματική υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου
IV-G(A)	Ενεργείς βλάβες: διάχυτη σφαιρική υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου
IV-S(A/C)	Ενεργείς και χρόνιες βλάβες: διάχυτη τμηματική υπερπλαστική και σκληρυντική νεφρίτιδα του λύκου
IV-G(A/C)	Ενεργείς και χρόνιες βλάβες: διάχυτη σφαιρική υπερπλαστική και σκληρυντική νεφρίτιδα του λύκου
IV-S(C)	Χρόνιες ανενεργείς βλάβες με ουλές: διάχυτη τμηματική σκληρυντική νεφρίτιδα του λύκου
IV-G(C)	Χρόνιες ανενεργείς βλάβες με ουλές: διάχυτη σφαιρική σκληρυντική νεφρίτιδα του λύκου
V	<u>Μεμβρανώδης</u> : τμηματικές ή σφαιρικές υποεπιθηλιακές εναποθέσεις στο οπτικό μικροσκόπιο, στον ανοσοφθορισμό ή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο με ή χωρίς μεσαγγειακές διαφοροποιήσεις. Η τάξη V μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με τις τάξεις III ή IV. Η τάξη V εμφανίζει προχωρημένες σκληρύνσεις
VI	<u>Σκληρυντική</u> : >90% των σπειραμάτων σφαιρικά σκληρυμένα χωρίς υπολειμματική δραστηριότητα
Προσαρμοσμένο από (Weening et al., 2004)	

Η τάξη I (ελαχίστων μεσαγγειακών αλλοιώσεων) αντιπροσωπεύει την πρωιμότερη και ηπιότερη μορφή της ΝΛ. Χαρακτηρίζεται από φυσιολογική απεικόνιση του σπειράματος, οι εναποθέσεις περιορίζονται στο μεσάγγειο και είναι ορατές μόνο μέσω ανοσοφθορισμού ή ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί ή με ήπια λευκωματουρία και συνήθως δεν χρήζουν ειδικής αγωγής. Διαπιστώνεται στο 1% των βιοψιών, πιθανόν λόγω του ότι συνδέεται συνήθως με υποκλινική προσβολή χωρίς ένδειξη βιοψίας (Mok et al., 2010).

Η τάξη II (μεσαγγειακής υπερπλασίας) χαρακτηρίζεται στο οπτικό μικροσκόπιο από αμιγή μεσαγγειακή υπερπλασία και μεσαγγειακές εναποθέσεις αλλά απουσία ορατών εναποθέσεων σε άλλα σημεία του σπειράματος (πχ υπενδοθηλιακά). Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν μικροσκοπική αιματουρία ή/και λευκωματουρία. Δεν είναι συχνή η νεφρική ανεπάρκεια και η πρόγνωση είναι άριστη ενώ σπάνια απαιτείται ειδική θεραπεία.

Η τάξη III (εστιακής υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας) χαρακτηρίζεται στο οπτικό μικροσκόπιο από μεσαγγειακή υπερπλασία και υπενδοθηλιακές εναποθέσεις που παρατηρούνται σε <50% του συνόλου των σπειραμάτων. Η ενεργότητα των βλαβών και η έκταση προσβολής του κάθε σπειράματος είναι κριτήρια περαιτέρω ταξινόμησης της τάξης III αντίστοιχα σε οξεία/χρόνια και τμηματική/σφαιρική. Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν μικροσκοπική αιματουρία, λευκωματουρία και ΑΥ, ενώ όταν υπάρχουν χρόνιες βλάβες συνήθως υπάρχει και νεφρική ανεπάρκεια. Η θεραπεία περιλαμβάνει ανοσοκατασταλτική αγωγή για τον περιορισμό των ενεργών βλαβών και η ύφεση μετά τη θεραπεία είναι 60%-70% (Moroni et al., 2007).

Η τάξη IV (διάχυτης υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας) διαφέρει από την τάξη III στο ότι προσβάλλεται >50% του συνολικού αριθμού των σπειραμάτων. Διακρίνεται ομοίως σε υποκατηγορίες ανάλογα με την ενεργότητα και την έκταση της σπειραματικής βλάβης. Είναι ο πιο συχνά απαντώμενος τύπος νεφρίτιδας στις βιοψίες ασθενών με ΣΕΛ και οι ασθενείς έχουν θορυβώδη εικόνα με μικροσκοπική αιματουρία, λευκωματουρία/νεφρωσικό σύνδρομο, ΑΥ και υποσυμπληρωματιναιμία. Η θεραπεία είναι παρόμοια με της εστιακής υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας.

Η τάξη V (μεμβρανώδης) χαρακτηρίζεται από πάχυνση βασικών μεμβρανών στο οπτικό μικροσκόπιο και υποεπιθηλιακές εναποθέσεις στο ανοσοφθορισμό. Μπορεί να συνδυαστεί με τις τάξεις III ή IV αν υπάρχουν υπερπλαστικά στοιχεία στο σπείραμα ορατά στο οπτικό μικροσκόπιο. Εκφράζεται συνήθως με νεφρωσικό σύνδρομο, μπορεί να συνυπάρχει μικροσκοπική αιματουρία και ΑΥ, ενώ η νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι συχνή. Η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα του ΣΕΛ έχει διαφορετικό πρωτόκολλο αντιμετώπισης από τις δυο προηγούμενες τάξεις ενώ σχετίζεται και αυτή με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΤΣΧΝΝ (Mercadal et al., 2002).

Η τάξη VI (σκληρυντική) χαρακτηρίζεται από την ολική σκλήρυνση του 90% των σπειραμάτων. Θεωρείται το τελικό στάδιο των προηγούμενων τάξεων και προβάλλει με προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με συνοδό λευκωματουρία. Λόγω της απουσίας ενεργών ή αναστρέψιμων βλαβών δεν ενδείκνυται θεραπεία.

Άλλες ιστοπαθολογικές βλάβες που απαντώνται στο ΣΕΛ και δεν ανήκουν στην παραπάνω ταξινόμηση είναι η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η σωληναροδιάμεση νεφρίτιδα, η ποδοκυτοπάθεια του ΣΕΛ κ.α. (Shea-Simonds et al., 2009, Singh et al., 1996).

3.4 Νεφρική βιοψία

Παρόλο που η κάθε τάξη φαίνεται να διαφοροποιείται ιστολογικά σαφώς από την άλλη, δεν ισχύει το ίδιο με την κλινική εικόνα όπου οι εκδηλώσεις είναι παρόμοιες. Επιπλέον, η απόφαση της χορήγησης ανοσοκατασταλτικής αγωγής δεν είναι εύκολη λόγω της τοξικότητας και των πολλών επιπλοκών της θεραπείας και πρέπει να συνυπολογίζεται το πιθανό προγνωστικό όφελος βασισμένο στην παθολογοανατομική εικόνα. Για παράδειγμα εκτεταμένες σκληρυντικές βλάβες χωρίς στοιχεία ενεργότητας κατευθύνουν προς μειωμένη απάντηση σε οποιαδήποτε θεραπεία. Άλλου τύπου βλάβες, όπως η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η διάμεση νεφρίτιδα και η νεφροτοξικότητα από την λοιπή φαρμακευτική αγωγή μπορεί να εκφραστούν με παρόμοια κλινικά σύνδρομα. Γι' αυτούς τους λόγους η νεφρική βιοψία κατέχει κεντρικό ρόλο στον χειρισμό της ΝΛ. Ενδείκνυται στους ασθενείς με ΣΕΛ που εμφανίζουν λευκωματουρία $>500\text{mg/d}$ ή/και μικροσκοπική αιματουρία σπειραματικής προέλευσης (δύσμορφα ερυθρά) και σε κάποιους ασθενείς με κοκκώδεις κυλίνδρους.

Σημαντική αξία στη ΝΛ έχει η διενέργεια επαναληπτικής βιοψίας σε κάποιες περιπτώσεις που υπάρχει υπόνοια αλλαγής ιστολογικής τάξης που απαιτεί άλλη θεραπεία. Για παράδειγμα ασθενής με γνωστή υπερπλαστική νεφρίτιδα (τάξη III-IV) που εμφανίζεται με νεφρωσικό μετά από ύφεση, χρήζει βιοψίας προς αποκλεισμό ανάπτυξης μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας που αντιμετωπίζεται με άλλη θεραπεία. Ομοίως ασθενής με ταχεία επιδείνωση της νεφρικής του λειτουργίας ή σταδιακή επιδείνωση μαζί με λευκωματουρία ή/και αιματουρία πρέπει να υποβληθεί σε βιοψία για τον αποκλεισμό ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας.

3.5 Κλινικές εκδηλώσεις και πορεία νόσου

Η μεγάλη ετερογένεια της ιστοπαθολογικής εικόνας δεν αντανακλάται κατ' απόλυτη αντιστοιχία στις κλινικές εκδηλώσεις της ΝΛ. Ανεξάρτητα από την τάξη της ΝΛ με εξαίρεση ίσως την τάξη I οι ασθενείς αναπτύσσουν παρόμοια συμπτωματολογία άλλοτε άλλης βαρύτητας. Η παρακολούθηση των ασθενών ακόμα και με ανενεργή νόσο πρέπει να είναι συχνή με έλεγχο νεφρικής λειτουργίας, γενική ούρων για ανεύρεση ενεργού ιζήματος (δύσμορφα ερυθρά και κυλίνδρους) και μέτρηση της λευκωματουρίας. Μετά την χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής η νόσος είτε υφίεται, είτε ανθίσταται με αποτέλεσμα ανάγκη χορήγησης εναλλακτικής αγωγής. Οι ανθεκτικές και οι συχνά υποτροπιάζουσες μορφές της νόσου αντιμετωπίζονται με εναλλακτικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.

3.5.1 Νεφρικές εκδηλώσεις

Η ΝΛ εμφανίζεται συνήθως με μικροσκοπική αιματουρία (80%), ήπια λευκωματουρία <1g/d (80%) ενώ νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να παρουσιάσει ένα 30% των ασθενών κάποια στιγμή στην πορεία της νόσου και θεωρείται κακό προγνωστικό στοιχείο. Νεφρική ανεπάρκεια και ΑΥ εμφανίζονται σε μικρότερο ποσοστό των ασθενών (20%) και κυρίως σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου. Οι αυξημένες τιμές κρεατινίνης κατά τη διάγνωση θεωρούνται επίσης κακός προγνωστικός δείκτης.

3.5.2 Ύφεση και υποτροπή νόσου

Οι θεραπείες επαγωγής έχουν ως στόχο την πλήρη ύφεση της νεφρίτιδας με βάση κλινικά κριτήρια. Ωστόσο, η κλινική ύφεση φαίνεται να μην αντιστοιχεί πάντα σε ιστολογική ύφεση. Σειρές μελετών έχουν δείξει στοιχεία ενεργότητας νόσου σε επαναληπτικές βιοψίες μετά την κλινική ύφεση, εγείροντας το ερώτημα της συνέχισης

της θεραπείας (Zickert et al., 2014). Αντίθετα, η αποτυχία πλήρους ύφεσης δεν ανταποκρίνεται πάντα σε ιστολογικά σημεία ενεργότητας καθώς μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρόνιων βλαβών (Gunnarsson et al., 2007). Παρόλ'αυτά η επαναληπτική βιοψία δεν θεωρείται πάγια τακτική και η ύφεση ορίζεται βάσει τριών κλινικών παραγόντων: την λευκωματουρία, την ενεργότητα του ιζήματος και τη νεφρική λειτουργία.

Αν και δεν υπάρχει συνέπεια στους ορισμούς της ύφεσης που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς στην βιβλιογραφία, οι αποκλίσεις είναι μικρές. Το 2009, σε μια προσπάθεια δημιουργίας ορισμών που θ'αποτελούν κοινή αναφορά για τις μελλοντικές μελέτες δημοσιεύτηκε το European Consensus Statement (ECS) για την ορολογία στη ΝΛ (Gordon et al., 2009). Σύμφωνα με αυτό στην πλήρη ύφεση πρέπει να πληρούνται ταυτόχρονα για 6 τουλάχιστον μήνες τα ακόλουθα: λευκωματουρία <0.2 g/ημερησίως, ανενεργό ίζημα ούρων και φυσιολογική ή σταθερή νεφρική λειτουργία. Αντίστοιχα στα κριτήρια της μερικής ύφεσης περιλαμβάνονται : λευκωματουρία <0.5 g/ημερησίως, ανενεργό ίζημα ούρων και φυσιολογική ή σταθερή νεφρική λειτουργία ($<10\%$ επιδείνωση από τις τιμές προ θεραπείας επαγωγής). Άλλοι ορισμοί της πλήρους και μερικής ύφεσης προτείνονται από τα “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)” του 2012 όπου για την πλήρη ύφεση απαιτούνται επιστροφή της κρεατινίνης ορού στις τιμές προ της προσβολής/υποτροπής και λευκωματουρία <0.5 g/ημερησίως (<50 mg/mmol), ενώ για τη μερική ύφεση απαιτούνται σταθερή κρεατινίνη ορού (αλλά όχι φυσιολογική) και $>50\%$ βελτίωση της λευκωματουρίας (Radhakrishnan and Cattran, 2012).

Η υποτροπή της ΝΛ είναι κακός προγνωστικός παράγοντας στην εξέλιξη της νόσου. Αφορά την επανεμφάνιση λευκωματουρίας ή/και μικροσκοπικής αιματουρίας που συνοδεύεται ή όχι από νεφρική ανεπάρκεια μετά από πλήρη ή μερική ύφεση. Πριν

την εισαγωγή της θεραπείας συντήρησης στα πρωτόκολλα αντιμετώπισης τα ποσοστά υποτροπής της νεφρίτιδας ήταν κοντά στο 50% (Grootscholten and Berden, 2006). Σε πιο πρόσφατες μελέτες τα ποσοστά υποτροπής έχουν μειωθεί σε 20%-45% με μεγάλες διαφορές αναλόγως πληθυσμού, φύλου, ηλικίας, τάξης της νεφρίτιδας, και θεραπευτικού σχήματος συντήρησης (Feng et al., 2013, Mejia-Vilet et al., 2016, Moon et al., 2013)

3.6 Θεραπεία της ΝΛ

Η θεραπεία της ΝΛ έχει ως στόχο την ταχεία επίτευξη πλήρους ύφεσης, την αποφυγή υποτροπών και την αποφυγή της φαρμακευτικής τοξικότητας. Η θεραπεία επαγωγής αφορά την αντιμετώπιση πρωτοεμφανιζόμενης ή ανθεκτικής προσβολής και των υποτροπών της, ενώ η θεραπεία συντήρησης αφορά την αγωγή που ακολουθεί με στόχο την μείωση των υποτροπών.

3.6.1 Θεραπευτικά πρωτόκολλα επαγωγής ύφεσης

Η θεραπεία επαγωγής αφορά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής ώστε να επιτευχθεί νεφρική ύφεση. Τα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα έχουν διαφορετικές διάρκειες εφαρμογής που ποικίλουν μεταξύ 3 μηνών και 1 έτους με μέση διάρκεια χορήγησης τους 6 μήνες. Οι σύγχρονες θεραπευτικές οδηγίες για τις τάξεις III και IV προτείνουν τη χορήγηση CS σε συνδυασμό με CYC ή MMF ενώ για την τάξη V προτείνεται ο συνδυασμός CS με MMF (Bertsias et al., 2012, Hahn et al., 2012). Ταυτόχρονα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή χορηγούνται μη ειδικές θεραπείες για τον περιορισμό της λευκωματουρίας, τον έλεγχο της ΑΥ, τις εξωνεφρικές εκδηλώσεις και την χημειοπροφύλαξη έναντι ειδικών λοιμώξεων.

3.6.1.1 Κορτικοστεροειδή – CS

Τα CS έχουν χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες στην θεραπεία της ΝΛ αρχικά σαν μονοθεραπεία και κατόπιν σαν συνδυαστική με την προσθήκη ειδικής ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Οι χορηγούμενες δόσεις και η διάρκεια χορήγησης διαφέρουν, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται σαν θεραπεία συντήρησης. Στη φάση επαγωγής οι περισσότερες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούν 1 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζολόνης (PLN) για 2-4 εβδομάδες και κατόπιν σταδιακή μείωση στη δόση συντήρησης 10mg/ημερησίως.

Η συστηματική χρήση CS έχει σχετισθεί με πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως λοιμώξεις, σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), ΑΥ και οστεοπόρωση και ενδεχομένως να συμμετέχει στην μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία. Η πρώτη προοπτική μελέτη που χρησιμοποίησε θεραπευτικό πρωτόκολλο χωρίς τη συγχορήγηση CS είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα με το 90% των ασθενών να επιτυγχάνει μερική ή πλήρη ύφεση ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα της πρώτης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής (Condon et al., 2013).

3.6.1.2 Κυκλοφωσφαμίδη - CYC

Η CYC είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας με ισχυρή κυτταροτοξική δράση. Ο μηχανισμός δράσης εμπλέκει την αναστολή της αντιγραφής του DNA με αλκυλίωση της γουανίνης κατά τη φάση G2 ή S του κυτταρικού κύκλου επάγοντας τον κυτταρικό θάνατο.

Η εισαγωγή της CYC στη θεραπεία της ΝΛ (τάξεις III και IV) κατά τη δεκαετία του '80 επέφερε μεγάλη βελτίωση στα ποσοστά ύφεσης της νόσου και επί 30 χρόνια θεωρούνταν η θεραπεία πρώτης γραμμής (Velo-Garcia et al., 2016).

Υπάρχουν δυο πρωτόκολλα CYC για την επαγωγή της ύφεσης στην υπερπλαστική ΝΛ. Το πρώτο χρονολογικά είναι του National Institute of Health (NIH) κατά το οποίο χορηγούνται ενδοφλέβιες μηνιαίες δόσεις CYC 0.5-1g/m² για 6 μήνες και κατόπιν ανά 3μηνο για 12-24μήνες . Κλινικές δοκιμές με το NIH πρωτόκολλο έδειξαν ότι ο συνδυασμός CS με CYC υπερέχει σε σχέση με τη μονοθεραπεία με CS (Austin et al., 1986, Hahn et al., 2012). Τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά (επαγωγή ύφεσης μέχρι και στο 85% των ασθενών), ωστόσο η μεγάλη αθροιστική δόση της CYC συνδέθηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως λευκοπενία, αιμορραγική κυστίτιδα, αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης, αλωπεκία, λοιμώξεις και υπογοναδισμό (Gourley et al., 1996, Velo-Garcia et al., 2016). Στην προσπάθεια περιορισμού των μεγάλων δόσεων CYC δημιουργήθηκε ένα νέο πρωτόκολλο που ονομάστηκε “Euro-Lupus” και περιελάμβανε τη χορήγηση 0.5g/m² CYC ανά 15θήμερο για 3 συνολικά μήνες και κατόπιν χορήγηση AZA. Σε συγκριτικές μελέτες που ακολούθησαν φάνηκε ισοδυναμία των δυο πρωτοκόλλων αναφορικά με την ύφεση, τα ποσοστά υποτροπής και τη θνητότητα (Houssiau et al., 2002).

Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης της CYC αναφέρονται ακόμη και μετά την εισαγωγή των πρωτοκόλλων σε προσπάθεια εξατομίκευσης της θεραπείας στον κάθε ασθενή. Μεταξύ αυτών η *per os* (po) χορήγηση της CYC σε δόση 1.0–1.5 mg/kg/ημερησίως φάνηκε να είναι ισοδύναμη ως προς την επίτευξη της ύφεσης αλλά με πολύ μεγαλύτερες αθροιστικές δόσεις και συνδεόμενη με αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες τοξικότητας (Mok et al., 2006).

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της CYC ένα 20%-25% των ασθενών αποτυγχάνει να επιτύχει ύφεση και ένα 20%-40% υποτροπιάζει σε διάστημα 5 ετών (Ioannidis et al., 2000). Για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών αλλά και την μείωση

των ανεπιθύμητων ενεργειών της CYC, δοκιμάστηκαν εναλλακτικές θεραπείες επαγωγής με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως το MMF.

3.6.1.3 Μυκοφαινολικό μοφετίλ – MMF

Το MMF είναι ένα πρόδρομο μόριο του μυκοφαινολικού οξέος που αναστέλλει την παραγωγή των πουρινών οδηγώντας σε αναστολή πολλαπλασιασμού των Τ και Β-λεμφοκυττάρων.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που σύγκρινε την CYC με το MMF στη θεραπεία της ΝΛ (τάξεις III-V) έδειξε ισοδύναμα αποτελέσματα ύφεσης και στις δυο ομάδες (Sinclair et al., 2007). Μετά από σειρά μελετών το MMF θεωρήθηκε ισάξιο της CYC σαν θεραπεία επαγωγής σε δόση έως 3g/ημερησίως για 6 μήνες, με παρόμοιο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (πιθανόν λιγότερο σοβαρές) (Ginzler et al., 2005). Ωστόσο δεν ισχύει το ίδιο για τις περιπτώσεις πολύ επιθετικής νόσου (μηνοειδική μορφή) όπου προτιμάται η έναρξη αγωγής με CYC.

Το MMF κατέχει επίσης κεντρική θέση στη θεραπεία συντήρησης της ΝΛ και επιδεικνύει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την AZA. Στα θετικά του θεωρείται το ασφαλέστερο προφίλ του στον υπογοναδισμό σε σχέση με τη CYC ή την AZA, καθώς η νόσος προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούν να κάνουν παιδιά.

3.6.1.4 Άλλα θεραπευτικά σχήματα

Η AZA, και οι αναστολείς καλσινευρίνης (calcineurin inhibitors-CNI's) –CSA και Tacrolimus- έχουν δοκιμαστεί σε μικρές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συγκριτικά με την CYC σαν θεραπείες επαγωγής. Οι ασθενείς που έλαβαν AZA είχαν μεγαλύτερο ρυθμό υποτροπής από τους ασθενείς που έλαβαν CYC στο follow-up στα 9 έτη (Arends et al., 2012). Οι αναστολείς καλσινευρίνης χρησιμοποιήθηκαν σε ειδικές

εθνικές ομάδες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και σχετικά ασφαλές προφίλ. Η τελευταία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που έλεγξε την θεραπεία με CYC και CS συγκριτικά με συγχορήγηση MMF, CS και Tacrolimus (multitarget therapy) έδειξε υπεροχή της δεύτερης ομάδας στο follow-up των 6 μηνών. Ωστόσο το πρωτόκολλο δεν έχει ενταχθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες ίσως γιατί αφορούσε αποκλειστικά Ασιατικό πληθυσμό και είχε μικρό χρόνο παρακολούθησης (Liu et al., 2015).

3.6.1.5 Θεραπεία υποτροπής – Ανθεκτική νόσος

Η θεραπεία της υποτροπής της ΝΛ εξαρτάται από την προηγούμενη θεραπεία επαγωγής, από τον χρόνο εμφάνισης και την βαρύτητα της υποτροπής και από τον κίνδυνο τοξικότητας της νέας θεραπείας. Οι θεραπευτικές οδηγίες προτείνουν την επανάληψη της αγωγής που επέφερε αρχικά την ύφεση (είτε MMF είτε CYC) και προτείνουν τη διενέργεια επαναληπτικής βιοψίας όταν υπάρχει υπόνοια αλλαγής τάξης (για παράδειγμα εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου σε γνωστή υπερπλαστική νεφρίτιδα).

Η ειδική κατηγορία της ανθεκτικής νόσου αφορά τις περιπτώσεις που παρά την ολοκλήρωση της θεραπείας επαγωγής (είτε MMF είτε CYC), δεν υπάρχουν δείκτες βελτίωσης της νόσου (μερική ή πλήρης ύφεση) σε 6-12 μήνες. Οι ασθενείς με ανθεκτική νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΤΣΧΝΝ και αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ενώ το ποσοστό της ανθεκτικής νόσου υπολογίζεται σε 14%-33% (Chen et al., 2008, Mok et al., 2002). Για τους ασθενείς αυτούς προτείνεται η θεραπεία με το εναλλακτικό πρωτόκολλο επαγωγής. Για παράδειγμα ασθενείς που λάμβαναν CS με MMF να λάβουν CS με CYC και αντιστρόφως ενώ επί νέας αποτυχίας προτείνεται η χορήγηση RTX.

3.6.2 Ριτουξιμάμπη – RTX

Το RTX είναι ένα μονοκλωνικό χημειοαντιγόνο ποντικού/ανθρώπου έναντι του υποδοχέα CD20, ο οποίος είναι παρών σε όλα τα Β-λεμφοκύτταρα αλλά όχι στα πλασματοκύτταρα. Το RTX έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και έχει ένα πολύ ασφαλές προφίλ (van Vollenhoven et al., 2015). Η λογική της επιλογής του RTX στο ΣΕΛ βασίζεται στον κεντρικό ρόλο που παίζουν τα αυτοαντισώματα στην παθογένεια της νόσου. Το RTX στρέφεται έναντι των Β-λεμφοκυττάρων και άρα προκαλεί τη μείωση των αντίστοιχων αυτοαντισωμάτων.

Κατά την τελευταία δεκαετία το RTX δοκιμάστηκε πιλοτικά σε υποτροπιάζουσες και ανθεκτικές μορφές του ΣΕΛ και της ΝΛ. Τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα οδήγησαν στον σχεδιασμό δύο διπλών-τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών που μελέτησαν την επίδραση του RTX στο ΣΕΛ και στη ΝΛ αντίστοιχα. Η πρώτη κατά σειρά μελέτη με το όνομα EXPLORER δοκίμασε την προσθήκη του RTX στην βασική θεραπεία επαγωγής έναντι μόνο της βασικής θεραπείας σε ασθενείς με ΣΕΛ μέτριας και σοβαρής βαρύτητας. Η μελέτη απέτυχε να αποδείξει επιπλέον όφελος από την προσθήκη του RTX (Merrill et al., 2010). Η EXPLORER δέχθηκε κριτική για τον σχεδιασμό της καθώς οι ασθενείς δεν είχαν ανθεκτική μορφή ΣΕΛ και η βασική θεραπεία επαγωγής (placebo group) που αποτελείτο από βαριά ανοσοκατασταλτική θεραπεία που είναι αποδεδειγμένα αρκετά αποτελεσματική, μπορεί να οδήγησε σε υψηλά ποσοστά ύφεσης στο control arm και έτσι να δημιουργήσει ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα για την επίδραση του RTX για το δεδομένο δείγμα. Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, διαφορετικοί ορισμοί κλινικής έκβασης και μείωση της λαμβανόμενης ανοσοκατασταλτικής αγωγής προτάθηκαν σαν διορθώσεις για έναν καλύτερο σχεδιασμό σε μελλοντική τυχαιοποιημένη μελέτη (Beckwith and Lightstone, 2014).

Η επίδραση του RTX ειδικά στη ΝΛ δοκιμάστηκε στη μελέτη LUNAR (Rovin et al., 2012). Η μελέτη, σχεδιασμένη να ελέγξει την υπεροχή του RTX όταν προστίθεται στη αγωγή με MMF και CS, απέτυχε ν' αποδείξει επιπλέον όφελος. Η LUNAR δέχτηκε και αυτή κριτική καθώς βάσει σχεδιασμού οι ερευνητές θεώρησαν κλινικά σημαντική βελτίωση την αύξηση κατά 23% των ασθενών με πλήρη ύφεση, αποτυγχάνοντας έτσι να διακρίνουν όφελος στις περιπτώσεις μερικής ύφεσης λόγω μειωμένης ισχύος. Επιπλέον ο μικρός χρόνος παρακολούθησης και η έλλειψη επαναληπτικής βιοψίας μπορεί να συγκάλυψαν πιθανό μακροπρόθεσμο θεραπευτικό όφελος του RTX. Σε δεύτερο χρόνο αναλύθηκαν σημαντικές προστατευτικές “τάσεις” υπέρ του RTX όπως για παράδειγμα στην μείωση της λευκωματουρίας (Lightstone, 2012). Τα αντιφατικά αποτελέσματα της LUNAR σε σχέση με τις προηγούμενες μελέτες παρατήρησης εξηγήθηκαν εν μέρει από τους διαφορετικούς πληθυσμούς που αφορούσαν καθώς η πρώτη είχε μεγάλο ποσοστό ασθενών με πρώτο επεισόδιο νεφρικής προσβολής ενώ αντίθετα οι μελέτες παρατήρησης αφορούσαν σχεδόν αποκλειστικά πληθυσμό με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα μορφή.

Παρά τα αποθαρρυντικά αποτελέσματα των δυο τυχαιοποιημένων μελετών το RTX εξακολουθεί να θεωρείται εναλλακτική θεραπεία ειδικά για τις ανθεκτικές και συχνά υποτροπιάζουσες μορφές της ΝΛ και αποτελεί το φάρμακο μελέτης σε άλλες δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που αναμένεται να ολοκληρωθούν άμεσα. Η μελέτη RITUXILUP (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01773616) ερευνά την αποτελεσματικότητα του RTX σε συνδυασμό με MMF χωρίς πο CS συγκριτικά με την κλασσική θεραπεία επαγωγής με MMF και CS. Τέλος η μελέτη RING (Rituximab for Lupus Nephritis with Remission as a Goal, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01673295) εξετάζει την αποτελεσματικότητα του RTX αποκλειστικά σε ασθενείς με ανθεκτική ΝΛ.

4.1 Συστηματική ανασκόπηση

Η συστηματική ανασκόπηση είναι μια ενδεδειγμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση που σκοπό έχει τη συλλογή όλων των δεδομένων που απαντούν σ' ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα βάσει προεπιλεγμένων κριτηρίων. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται ειδικές μέθοδοι ώστε να αναγνωριστούν, να επιλεγούν, να αξιολογηθούν και να συντεθούν τα αποτελέσματα από παρόμοιες αλλά ξεχωριστές μελέτες (Chandler and Hopewell, 2013).

Τα βασικά χαρακτηριστικά μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι ο σαφής καθορισμός του ερευνητικού ερωτήματος, η επιλογή των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού των αντίστοιχων μελετών, η αναπαραγωγικότητα της μεθόδου, η συστηματική έρευνα προς εντοπισμό όλων των σχετικών μελετών, η αξιολόγηση της εγκυρότητας και μεθοδολογικής ποιότητας των δεδομένων και η συστηματική παρουσίαση και σύνθεση των αποτελεσμάτων. Όλα τα παραπάνω στοιχεία αποτελούν μέρος του πρωτοκόλλου που σχεδιάζεται πριν την έναρξη της κάθε συστηματικής ανασκόπησης (McKenzie et al., 2013).

4.1.1 Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος

Το ερευνητικό ερώτημα πρέπει να είναι σαφές και να ορίζει ταυτόχρονα τον πληθυσμό αναφοράς, το είδος της έκθεσης/παρέμβασης και την αντίστοιχη έκβαση. Η φύση του ερευνητικού ερωτήματος καθορίζει την ευρύτητα ή όχι των παραπάνω ορισμών. Για παράδειγμα ο πληθυσμός αναφοράς ενός σπάνιου νοσήματος μπορεί να

αφορά το σύνολο των ασθενών όλων των ηλικιών και φύλων, ενώ η μελέτη ενός νέου θεραπευτικού σχήματος μπορεί να αφορά αποκλειστικά τους ασθενείς με ανθεκτική μορφή μια νόσου. Ο καθορισμός των παραπάνω εννοιών είναι απαραίτητος για την επιλογή των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού των σχετικών μελετών.

4.1.2 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Η επιλογή των κριτηρίων εισαγωγής ή αποκλεισμού μιας μελέτης από τη συστηματική ανασκόπηση προηγείται της έναρξης της αναζήτησης και καθορίζεται σαφώς στο πρωτόκολλο. Ο πληθυσμός αναφοράς, η έκθεση και το μέτρο σύγκρισης - αν υπάρχει- αποτελούν αυτονόητα κριτήρια για τις μελέτες που θα αναζητηθούν. Μέρος των κριτηρίων αποτελεί επίσης ο καθορισμός του είδους/σχεδιασμού των μελετών που θα αναζητηθούν και άλλα χαρακτηριστικά όπως η γλώσσα της μελέτης, η ημερομηνία διεξαγωγής της κ.ο.κ..

4.1.3 Αναζήτηση των μελετών

Η αναζήτηση των μελετών περιλαμβάνει εκτεταμένη έρευνα σε ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες, βάσεις δεδομένων γκρίζας βιβλιογραφίας (μη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, διπλωματικές, διατριβές), πρακτικά συνεδρίων, περιοδικά ειδικής θεματολογίας και οποιαδήποτε άλλη σχετική πηγή. Οι πιο γνωστές ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες είναι η Medline, η Embase, η Cochrane και η ClinicalTrials.gov αλλά η αναζήτηση μπορεί να επεκταθεί ανάλογα με το θέμα και σε πιο εξειδικευμένες βιβλιοθήκες (π.χ. Cancerlit, Cochrane Renal Group Specialised Register).

Μετά την βιβλιογραφική αναζήτηση ακολουθεί επιλογή των μελετών βάσει κριτηρίων εισαγωγής/αποκλεισμού και περαιτέρω έλεγχος για διπλές αναφορές (αποτελέσματα για ίδιους ασθενείς). Η επιλογή γίνεται συνήθως από δυο ανεξάρτητους

μελετητές για μείωση του κινδύνου μεροληψίας (bias). Η εξαγωγή των δεδομένων ακολουθεί συγκεκριμένες φόρμες που διευκολύνουν τη σύγκριση και αξιολόγηση των μελετών και την καταγραφή των δεικτών υπό μελέτη (Jorgensen et al., 2016).

4.1.4 Μεθοδολογική ποιότητα μελετών

Η μεθοδολογική ποιότητα της κάθε μελέτης εξαρτάται από το σχεδιασμό, την εφαρμογή και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της. Βασικός άξονας της αξιολόγησης είναι ο έλεγχος του κινδύνου μεροληψίας. Ειδικές κλίμακες αξιολόγησης και εργαλεία ελέγχου μεροληψίας παρέχουν δυνατότητα περαιτέρω διερεύνησης της ποιότητας της κάθε μελέτης ανάλογα με τον τρόπο τυχαιοποίησης, τυφλότητας, τον χειρισμό των ελλειπουσών τιμών (missing values), την ορθότητα των στατιστικών μεθόδων, την επιλεκτική ή όχι αναφορά των αποτελεσμάτων κ.ο.κ. Ο έλεγχος της μεροληψίας αφορά κατά περίπτωση διαφορετικά συστηματικά σφάλματα όπως το σφάλμα δημοσίευσης (publication bias), το σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς (selective reporting bias), το σφάλμα πολλαπλών δημοσιεύσεων, το σφάλμα αναφοράς (citation bias), το σφάλμα χρονο-καθυστερήσης (time lag bias) και άλλα είδη σφαλμάτων μεροληψίας. Η μεθοδολογική ποιότητα εξετάζεται με διαφορετικούς τρόπους ανάλογα με τον αν οι μελέτες είναι τυχαιοποιημένες ή μελέτες παρατήρησης (Faber et al., 2016).

4.1.5 Συστηματική παρουσίαση και σύνθεση των αποτελεσμάτων

Μετά την επιλογή των μελετών, την αξιολόγησή τους και την εξαγωγή των δεδομένων γίνεται μια συνθετική παρουσίαση των αποτελεσμάτων τους. Τα χαρακτηριστικά των μελετών, οι διαφορές τους και τα αποτελέσματά τους παρουσιάζονται μ' έναν περιγραφικό τρόπο. Ο αριθμός και το είδος των μελετών καθορίζει το αν μπορεί να γίνει μια στατιστική σύνθεση των αποτελεσμάτων και η

εκτίμηση ενός συνοπτικού δείκτη που απαντά στο ερευνητικό ερώτημα. Η τελευταία διαδικασία είναι γνωστή ως μετα-ανάλυση.

4.1 Μετα-ανάλυση

Μετα-ανάλυση είναι μια ποσοτική ανασκόπηση και σύνθεση αποτελεσμάτων όμοιων άλλα ανεξάρτητων μελετών (Normand, 1999). Η διαδικασία της μετα-ανάλυσης γίνεται σε δυο στάδια. Στο πρώτο στάδιο εξάγεται ένας στατιστικός δείκτης που περιγράφει την επίδραση του υπό μελέτη παράγοντα στην κάθε μελέτη. Στο δεύτερο στάδιο υπολογίζεται ένας συνοπτικός σταθμισμένος μέσος (pooled estimate) όλων των δεικτών και διερευνάται η ετερογένεια των αποτελεσμάτων. Ο υπολογισμός του σταθμισμένου μέσου γίνεται από τον τύπο :

$$\text{Σταθμισμένος μέσος} = \frac{\sum Y_i W_i}{\sum W_i}$$

Όπου Y_i ο δείκτης -μέγεθος της επίδρασης- της i -στής μελέτης και W_i το αποδοτέο «βάρους» της i -στής μελέτης. Η επιλογή του δείκτη και ο τρόπος υπολογισμού του βάρους της κάθε μελέτης αναλύονται παρακάτω.

4.1.1 Επιλογή δείκτη

Η επιλογή του δείκτη από την κάθε μελέτη εξαρτάται από το ερευνητικό ερώτημα. Το μέγεθος της επίδρασης (effect size – ES) προσδιορίζεται ως το μέτρο έντασης της σχέσης μεταξύ δυο μεταβλητών.

Αν η έκβαση είναι δίτιμη μεταβλητή (ναι/όχι) το ES μπορεί να εκφραστεί ως λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio - OR), ως σχετικός κίνδυνος (relative risk - RR), ως διαφορά απόλυτου κινδύνου (risk difference – RD) είτε σαν απλό ποσοστό εμφάνισης της έκβασης (π.χ remission rate).

Αν η έκβαση είναι συνεχής μεταβλητή το ES συνήθως εκφράζει τη διαφορά των μέσω τιμών (mean difference – MD) μεταξύ των ομάδων ελέγχου ή τη σταθμισμένη διαφορά των μέσων αν υπάρχει ετερογένεια στις μονάδες μέτρησης των μεταβλητών της έκβασης (standardized mean difference – SMD).

4.1.2 Υπολογισμός βάρους κάθε μελέτης και συνοπτικού δείκτη

Υπάρχουν δυο μοντέλα προσέγγισης για τον υπολογισμό του συνοπτικού δείκτη: το μοντέλο σταθερών και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model) η υπόθεση είναι ότι ο συνοπτικός δείκτης εκτιμά μια συγκεκριμένη πραγματική επίδραση που είναι ίδια μεταξύ των μελετών. Σε αυτή την περίπτωση το βάρος που αποδίδεται σε κάθε μελέτη εξαρτάται μόνο από την διακύμανση της κάθε μελέτης. Στην πραγματικότητα το βάρος είναι ίσο με το αντίστροφο της διακύμανσης οπότε όσο μεγαλύτερη η διακύμανση τόσο μικρότερο το βάρος και η συμμετοχή της κάθε μελέτης στον υπολογισμό του συνοπτικού δείκτη (inverse variance method). Ο συνοπτικός σταθμισμένος δείκτης υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\text{Σταθμισμένος μέσος} = \frac{\sum Y_i \left(\frac{1}{SE_i^2} \right)}{\sum \left(\frac{1}{SE_i^2} \right)}$$

Όπου Y_i ο δείκτης -μέγεθος της επίδρασης- της i -οστής μελέτης και SE_i το τυπικό σφάλμα του εκτιμητή της i -οστής μελέτης.

Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model) η υπόθεση είναι ότι η επίδραση δεν είναι σταθερή αλλά ακολουθεί μια κατανομή (κανονική). Σε αυτήν την περίπτωση ο συνοπτικός δείκτης είναι εκτίμηση της μέσης επίδρασης. Όταν υπάρχει ετερογένεια στις μελέτες που αναλύονται, το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων δίνει μεγαλύτερο βάρος στις μικρές μελέτες σε σύγκριση με το μοντέλο σταθερών

επιδράσεων. Αυτό γίνεται γιατί στην περίπτωση της υπόθεσης μιας κατανομής για την επίδραση οι μικρές μελέτες παρέχουν περισσότερη πληροφορία απ' ό τι στην περίπτωση της εκτίμησης μιας σταθερής (ίδιας) επίδρασης. Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων υπάρχουν δυο πηγές μεταβλητότητας: μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρήσεων και μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών. Η μεταβλητότητα-διακύμανση μεταξύ των μελετών εκφράζεται με το τ^2 . Έτσι στον υπολογισμό του βάρους που δίνεται σε κάθε μελέτη συνυπολογίζεται και η διακύμανση μεταξύ των μελετών (DerSimonian and Laird, 1986).

$$W_i = \frac{1}{\text{Var}(Y_i) + T^2}$$

Όπου W_i το βάρος της i -οστής μελέτης $\text{Var}(Y_i)$ η διακύμανση της i -οστής μελέτης και T^2 εκτιμητής του τ^2 .

4.1.3 Ετερογένεια μελετών

Ετερογένεια ονομάζεται οποιαδήποτε μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών. Πηγές μεταβλητότητας μπορεί να είναι οι διαφορές στους πληθυσμούς, στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους ή σε παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση (κλινική ετερογένεια), ή διαφορές στις μεθόδους σχεδιασμού και εφαρμογής των μελετών (μεθοδολογική ετερογένεια). Ως μέτρο έκφρασης των δυο παραπάνω πηγών μεταβλητότητας ορίζεται η στατιστική ετερογένεια. Ο έλεγχός της αφορά την υπόθεση ότι η παρατηρούμενη μεταβλητότητα μεταξύ των επιμέρους δεικτών είναι αποτέλεσμα τυχαίου σφάλματος. Ωστόσο οι δοκιμασίες ετερογένειας (χ^2 - chi-squared) είναι έλεγχοι με χαμηλή ισχύ και τα στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα δεν πρέπει να ερμηνεύονται ως έλλειψη ετερογένειας. Ένα χρήσιμο στατιστικό μέτρο της μεταβλητότητας είναι το I^2 που εκφράζει το ποσοστό μεταβλητότητας που οφείλεται στην ετερογένεια και όχι σε δειγματοληπτικό σφάλμα και ορίζεται ως :

$$I^2 = \frac{Q-df}{Q} * 100\%$$

Όπου Q ο έλεγχος χ^2 και df οι βαθμοί ελευθερίας (Higgins and Thompson, 2002).

Ένας αδρός οδηγός ερμηνείας του δείκτη I^2 αντιστοιχεί τα ακόλουθα:

$I^2=0-40\%$ μη σημαντική ετερογένεια

$I^2=30-60\%$ μέτρια ετερογένεια

$I^2=50-90\%$ μεγάλη ετερογένεια

$I^2=75-100\%$ σημαντική ετερογένεια

Η γραφική απεικόνιση που συμπεριλαμβάνει τα διαστήματα εμπιστοσύνης της κάθε μελέτης με τους επιμέρους εκτιμητές, την εκτίμηση του συνοπτικού δείκτη μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης του και συνήθως τους δείκτες ετερογένειας μαζί με τους αντίστοιχους ελέγχους λέγεται forest-plot.

4.1.4 Διερεύνηση ετερογένειας

Η διερεύνηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών αφορά το ερώτημα της επίδρασης διαφόρων επιμέρους χαρακτηριστικών των μελετών στο μέτρο της έκβασης. Τρόποι για να ελεγχθεί η ετερογένεια αποτελούν η ανάλυση υπο-ομάδων (sub-group analysis) και η μετα-παλινδρόμηση (meta-regression).

4.1.4.1 Ανάλυση υπο-ομάδων

Στην ανάλυση υπο-ομάδων χωρίζονται είτε ασθενείς είτε μελέτες βάσει κάποιου κοινού χαρακτηριστικού και μελετάται η αλλαγή του συνοπτικού δείκτη της κάθε υπο-ομάδας σε σχέση με την άλλη και σε σχέση με τον συνολικό δείκτη. Πρόκειται στην ουσία για μια μελέτη παρατήρησης αφού δεν υπάρχει τυχαιοποίηση των ασθενών μεταξύ των μελετών. Γι' αυτό το λόγο τα αποτελέσματα υπόκεινται σε

σφάλματα και η μεροληψία είναι πιο πιθανή πχ λόγω της ύπαρξης άλλων συγχυτικών παραγόντων μεταξύ των υπο-ομάδων.

4.2.4.2 Μετα-παλινδρόμηση

Η μετα-παλινδρόμηση είναι μια επέκταση της ανάλυσης υπο-ομάδων που διερευνά αν τα χαρακτηριστικά των μελετών διαφοροποιούν την έκβαση. Είναι δυνατή όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών (συνήθως >10). Πρόκειται για ένα μοντέλο παλινδρόμησης όπου το μέτρο της έκβασης είναι η εξαρτημένη μεταβλητή και τα επιμέρους χαρακτηριστικά είναι οι ανεξάρτητες μεταβλητές. Διαφέρει από τα απλά μοντέλα παλινδρόμησης στο ότι οι παρατηρήσεις των επεξηγηματικών μεταβλητών δεν έχουν το ίδιο βάρος (μεγαλύτερο βάρος στις μεγαλύτερες μελέτες – μοντέλο τυχαίο επιδράσεων) και στην παρουσία «υπολειμματικής» ετερογένειας που αφορά την ετερογένεια των μελετών που δεν εξηγείται από τις ανεξάρτητες μεταβλητές (Thompson and Higgins, 2002). Το μοντέλο μετα-παλινδρόμησης είναι :

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip} + u_i + e_i$$

όπου $u_i \sim (N, \tau^2)$ και $e_i \sim (N, v_i)$, με το τ^2 να αντιστοιχεί στη διακύμανση μεταξύ των μελετών (μοντέλο τυχαίων επιδράσεων) και τα v_i να αντιστοιχούν στις δειγματικές διακυμάνσεις των μέτρων επίδρασης (τυχαίο σφάλμα).

4.1.5 Ανάλυση ευαισθησίας

Η ανάλυση ευαισθησίας μελετά την σταθερότητα και συνέπεια των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης. Μελέτες με ακραίες τιμές, με αμφίβολα κριτήρια εισαγωγής ή με διαφορές στους σχεδιασμούς μπορεί να επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στην εκτίμηση του συνοπτικού δείκτη. Η ανάλυση ευαισθησίας ελέγχει τη σταθερότητα των ευρημάτων κάτω από διαφορετικές συνθήκες. Η αθροιστική μετα-ανάλυση, η ανάλυση χωρίς ακραίες τιμές ή η ανάλυση με ή χωρίς τις μελέτες με

αμφίβολη μεθοδολογική ποιότητα μπορεί να προσφέρει πληροφορία σχετικά με την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των αρχικών αποτελεσμάτων.

4.1.6 Έλεγχος μεροληψίας

Ο έλεγχος μεροληψίας αφορά τη διερεύνηση των συστηματικών σφαλμάτων αναφοράς. Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα που δείχνουν προστατευτικό/θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι πιο πιθανό να δημοσιευτούν, πιο πιθανό να ανακοινωθούν σε έγκυρα περιοδικά, είναι πιο πιθανό να είναι γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα, να δημοσιευτούν παραπάνω από μια φορές και πιο γρήγορα από ότι μελέτες με στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα. Επίσης οι μικρές μελέτες είναι πιο ευάλωτες σε σφάλματα δημοσίευσης, και πιο πιθανό να δείχνουν πιο ακραία αποτελέσματα. Για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης χρησιμοποιούνται γραφήματα σκέδασης γνωστά ως funnel-plots.

Στο funnel-plot στον οριζόντιο άξονα τοποθετείται το μέτρο έκβασης και στον κατακόρυφο άξονα το τυπικό σφάλμα ή κάποιο άλλο μέτρο ακριβείας όπως το αντίστροφο του τυπικού σφάλματος, η διακύμανση και το μέγεθος του δείγματος. Μικρές και μεγάλες μελέτες πρέπει να είναι συμμετρικά κατανομημένες γύρω από τη «συνθετική» τιμή του δείκτη. Η ασυμμετρία του γραφήματος είναι ενδεικτική σφάλματος δημοσίευσης ή άλλης μεθοδολογικής διαφοράς. Η εκτίμηση της ασυμμετρίας ενός funnel-plot μπορεί να γίνει εκτός από την οπτική και άρα υποκειμενική κρίση, με άλλους ελέγχους (π.χ. Egger's test) με χαμηλή ωστόσο ισχύ.

4.2 Ειδικά θέματα στη μετα-ανάλυση ποσοστών

Στη μετα-ανάλυση ποσοστών το μέγεθος της επίδρασης εκφράζεται από το ποσοστό (p) επιτυχίας της έκβασης στο σύνολο των παρατηρήσεων της κάθε μελέτης.

$$Pi = \frac{x_i}{n_i}, \text{ όπου } x_i \text{ ο αριθμός των επιτυχιών στην } i\text{-οστή μελέτη και } n_i \text{ ο συνολικός}$$

αριθμός παρατηρήσεων στην i -οστή μελέτη.

Η κάθε μελέτη συνεισφέρει στον υπολογισμό του συνοπτικού δείκτη με διαφορετικό τρόπο στο μοντέλο σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (όπως συμβαίνει και στην περίπτωση των σχετικών δεικτών) αλλά οι παραδοχές για την κατανομή των παρατηρήσεων οδηγούν σε διαφοροποίηση στον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης των επιμέρους και των συνοπτικών δεικτών.

4.2.1 Υπολογισμός διαστημάτων εμπιστοσύνης

Στην στατιστική μεθοδολογία μια τυχαία μεταβλητή X_i ακολουθεί την κατανομή Bernoulli όταν έχει δυο πιθανές τιμές έκβασης : επιτυχία ($X_i=1$, με πιθανότητα p) και αποτυχία ($X_i=0$, με πιθανότητα $q=1-p$). Ο μέσος και η διακύμανση μιας τέτοιας τυχαίας μεταβλητής υπολογίζονται ως εξής:

$$\mu = E(X_i) = (1)(p) + (0)(q) = p$$

$$E(X_i^2) = (1^2)(p) + (0^2)q = p$$

$$\text{Var}(X_i) = E(X_i^2) - [E(X_i)]^2 = pq$$

Η τυχαία μεταβλητή X που δίνει τον αριθμό επιτυχιών σε n δοκιμές Bernoulli ($X_1, \dots, X_n$) με κοινή πιθανότητα επιτυχίας p λέγεται διωνυμική (binomial) τυχαία μεταβλητή. Ο μέσος και η διακύμανση υπολογίζονται αντίστοιχα ως np και npq . Η πιθανότητα κάθε τιμής x μιας διωνυμικής τυχαίας μεταβλητής δίνεται από τη συνάρτηση πυκνότητας (ή μάζας) πιθανότητας :

$$X \sim \text{Bin}(n, p) \leftrightarrow P\{X = x | n, p\} = \binom{n}{x} p^x q^{n-x}$$

Για τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης των επιμέρους μελετών προϋπόθεση είναι η θεώρηση της έκβασης X ως μια διωνυμική τυχαία μεταβλητή. Βάσει Κεντρικού Οριακού Θεωρήματος (ΚΟΘ) και εφόσον οι παρατηρήσεις της κάθε μελέτης μπορούν να θεωρηθούν ανεξάρτητες δοκιμές Bernoulli, η μεταβλητή X έχει

κατά προσέγγιση κανονική κατανομή. Ομοίως και ο λόγος $p = \frac{X}{n}$ που στην πράξη αποτελεί τον δείκτη έκβασης της κάθε μελέτης. Ο μέσος και η διακύμανση του $\hat{p}$ υπολογίζονται ως εξής:

$$E\left[\frac{X}{n}\right] = \left(\frac{1}{n}\right) E[X] = \frac{np}{n} = p$$

$$V\left[\frac{X}{n}\right] = \left(\frac{1}{n}\right)^2 V[X] = \frac{npq}{n^2} = \frac{pq}{n}$$

Τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίζονται βάσει του τύπου 1

$$p = \hat{p} \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n}} \quad (1)$$

όπου $\hat{p}$ και $\hat{q}$ οι εκτιμητές p και q . Αυτή η δοκιμασία είναι γνωστή ως μέθοδος Wald.

Μια άλλη μέθοδος γνωστή ως Wilson score method οδηγεί επίσης σε υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης από τον τύπο 2 (Vollset, 1993).

$$p = \frac{\hat{p} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n} \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{4n^2}}}{1 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{n}} \quad (2)$$

Οι παραπάνω μέθοδοι προϋποθέτουν ότι οι παρατηρήσεις ακολουθούν προσεγγιστικά κανονική κατανομή κάτι που ωστόσο δεν ισχύει όταν το n είναι μικρό. Μειονεκτήματα του Wald test γίνονται εμφανή στον υπολογισμό διαστημάτων εμπιστοσύνης πολύ συχνών ή πολύ σπάνιων συμβάντων οπότε και τα διαστήματα εμπιστοσύνης μπορεί να ξεπερνούν το όριο (0,1). Επιπλέον ο υπολογισμός των διαστημάτων εμπιστοσύνης είναι αδύνατος για ακραίες τιμές ($p=0, p=1$) (Newcombe, 1998). Άλλες μέθοδοι που προσεγγίζουν τα διαστήματα εμπιστοσύνης κάτω από την υπόθεση της διωνυμικής κατανομής των παρατηρήσεων είναι γνωστές ως «ακριβείς»

μέθοδοι (exact methods). Παράδειγμα τέτοιας μεθόδου αποτελεί η Copper Pearson (Agresti, 2003).

Ο υπολογισμός του συνοπτικού εκτιμητή και του αντίστοιχου διαστήματος εμπιστοσύνης εξαρτάται αφενός από την επιλογή του συστήματος σταθερών ή τυχαίων επιδράσεων και αφετέρου από την υπόθεση κατανομής των παρατηρήσεων, όμοια με την λογική που παρουσιάστηκε παραπάνω. Η πιο συνηθισμένη προσέγγιση αφορά την υπόθεση ότι τα δεδομένα ακολουθούν προσεγγιστικά κανονική κατανομή. Προκειμένου τα δεδομένα να προσεγγίσουν την κανονική κατανομή συχνά χρησιμοποιούνται μετασχηματισμοί οι πιο γνωστοί από τους οποίους είναι ο logit και ο arcsine. Στον μετασχηματισμό logit υπολογίζεται ο λογάριθμος των odds:

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p}$$

Αν n_i είναι ο αριθμός των ατόμων στην μελέτη i και x_i είναι ο αριθμός των ατόμων με έκβαση $X=1$ τότε το logit ποσοστό επιτυχίας $h = \ln \left(\frac{x_i}{n_i - x_i} \right)$ ακολουθεί προσεγγιστικά κανονική κατανομή με μέσο $\hat{h}$.

$$\hat{h} \sim N(\hat{h}_i, \sigma^2) \quad \sigma^2 = \frac{1}{x_i} + \frac{1}{n_i - x_i}$$

Ομοίως οι παρατηρήσεις μετά το μετασχηματισμό Freeman-Tukey (double arcsine transformation) $z = \sin^{-1} \sqrt{\frac{x_i}{n_i+1}} + \sin^{-1} \sqrt{\frac{x_i+1}{n_i+1}}$ ακολουθούν προσεγγιστικά κανονική κατανομή.

Με τις παραπάνω μεθόδους που ονομάζονται προσεγγιστικές (approximate methods) εφαρμόζονται στα δεδομένα οι ιδιότητες της κανονικής κατανομής. Για τον υπολογισμό των παραμέτρων στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ακολουθούνται κλασσικές μέθοδοι πιθανοφάνειας (likelihood) όπως η μέγιστη πιθανοφάνεια (maximum likelihood), η περιορισμένη μέγιστη πιθανοφάνεια (restricted maximum

likelihood) και η μέθοδος των ροπών (DerSimonian and Laid) οι οποίες διαφέρουν κυρίως στον υπολογισμό της διακύμανσης μεταξύ των μελετών (Hamza et al., 2008).

Μια άλλη μέθοδος υπολογισμού των παραμέτρων που λαμβάνει υπόψη την πραγματική κατανομή των δεδομένων (διωνυμική κατανομή) και υπολογίζει τις παραμέτρους χωρίς την υπόθεση της κανονικότητας αλλά μέσω της βήτα-διωνυμικής κατανομής (beta-binomial) λέγεται ακριβής μέθοδος (exact method).

Τέλος μια τρίτη μέθοδος συνδυάζει την ακριβή και την προσεγγιστική μέθοδο προχωρώντας σε υπολογισμό των παραμέτρων σε δυο στάδια. Στο πρώτο στάδιο τα δεδομένα μοντελοποιούνται βάσει της διωνυμικής κατανομής και κατόπιν οι παράμετροι του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων υπολογίζονται με μετασχηματισμούς και κάτω από την υπόθεση της κανονικότητας (Kassahun et al., 2012). Πιο αναλυτικά στο πρώτο στάδιο της υπόθεσης της διωνυμικής κατανομής :

$$x_i \sim \text{binomial}(p_i, n_i)$$

όπου x_i τα άτομα με έκβαση $X=1$ στην i -οστή μελέτη με παραμέτρους p_i και συνολικό αριθμό παρατηρήσεων n_i .

Κατόπιν η κανονική κατανομή χρησιμοποιείται για να μοντελοποιήσει τα μετασχηματισμένα δεδομένα (π.χ μετασχηματισμός logit) και η κατανομή είναι:

$$\text{logit}(p_i) \sim N(\mu, \tau)$$

Όπου μ ο μέσος της κατανομής στην logit κλίμακα και τ η διακύμανση μεταξύ των μελετών επίσης στην logit κλίμακα. Αν $\tau=0$ το μοντέλο μετατρέπεται σε μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Nyaga et al., 2014).

4.2.2 Διερεύνηση σφάλματος δημοσίευσης

Η κλασική μέθοδος διερεύνησης του σφάλματος δημοσίευσης με το funnel plot ελέγχει την ασυμμετρία ενός γραφήματος που στον οριζόντιο άξονα είναι το ES

(συνήθως στη λογαριθμική κλίμακα π.χ $\log(\text{Odds Ratio})$) και στον κατακόρυφο άξονα ένα μέτρο της διακύμανσης (συνήθως το SE). Στην περίπτωση της μετα-ανάλυσης ποσοστών τα δυο αυτά μεγέθη είναι αναλυτικότερα:

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{q} = \ln \frac{x}{n-x} \qquad SE(\text{logit}(p)) = \sqrt{\left(\frac{1}{x} + \frac{1}{n-x}\right)}$$

Όπου p το ποσοστό επιτυχίας ατόμων x σε σύνολο παρατηρήσεων n και q=1-p.

Για διαφορετικές τιμές του x με σταθερό αριθμό παρατηρήσεων n το SE αυξάνεται όσο το x πλησιάζει στις τιμές 0 ή n (που αντιστοιχεί σε ακραίες τιμές ποσοστών επιτυχίας). Στην πράξη, και για εκβάσεις με ακραίες τιμές επιτυχίας (κοντά στο 0 ή κοντά στο 1) αυτή η σχέση μπορεί να επηρεάσει την ασυμμετρία του γραφήματος και να δημιουργηθεί ψευδής εκτίμηση σφάλματος δημοσίευσης. Ένας τρόπος που αφαιρεί την εξάρτηση του ES από το μέτρο του κατακόρυφου άξονα είναι η χρήση του μεγέθους του δείγματος αντί του SE. Για παρόμοιους λόγους έλεγχοι που βασίζονται στο SE του ES είναι περισσότερο αδύναμοι στην περίπτωση της μετα-ανάλυσης ποσοστών (πχ Egger's test)

Κεφάλαιο 5: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας του RTX στη ΝΛ

5.1 Εισαγωγή

Η ΝΛ είναι μία από τις συχνότερες και σοβαρότερες εκδηλώσεις του ΣΕΛ προσβάλλοντας το 34%-73% των ασθενών κατά την πορεία της νόσου . Η εμφάνισή της θεωρείται κακός προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη της νόσου επηρεάζοντας τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με ΣΕΛ. Παρά την εισαγωγή ανοσοκατασταλτικής αγωγής το 10%-30% των ασθενών με ΝΛ καταλήγει σε ΤΣΧΝΝ, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η φαρμακευτική τοξικότητα παραμένουν σημαντικό πρόβλημα στη διαχείριση των ασθενών οδηγώντας την επιστημονική κοινότητα σε αναζήτηση αποτελεσματικότερων και ασφαλέστερων εναλλακτικών θεραπειών (Ortega et al., 2010).

Τα ισχύοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα για την θεραπεία επαγωγής αφορούν κυρίως τις τάξεις III-V κατά ISN και έχουν σαν στόχο την μείωση της ενεργότητας της νόσου και την επίτευξη πλήρους ύφεσης με τις λιγότερες δυνατές παρενέργειες. Τα κύρια ανοσοκατασταλτικά σχήματα περιλαμβάνουν την χρήση CYC, MMF και CS (και CNI's ειδικά για την τάξη V) στις θεραπείες επαγωγής. Η τοξικότητα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και οι επακόλουθες παρενέργειες, έχουν συνδεθεί με την μη ειδική ανοσοκατασταλτική τους δράση. Έτσι, νέες φαρμακευτικές ουσίες με στοχευμένη δράση έναντι παραγόντων που έχουν παθογενετικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΝΛ προσέφεραν μια λογική εναλλακτική υπόθεση.

Το RTX, ως μονοκλωνικό αντίσωμα που μειώνει τον αριθμό των Β-λεμφοκυττάρων, φαίνεται να μειώνει και τα επίπεδα ορισμένων αυτό-αντισωμάτων (Levine and Pestronk, 1999). Την τελευταία δεκαετία δοκιμάστηκε σε μια σειρά από μελέτες ώστε να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητά του στη θεραπεία της ΝΛ με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ωστόσο παραμένει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για τις ανθεκτικές μορφές της ΝΛ ενώ συνεχίζει η πιλοτική του χρήση σε μια σειρά από κέντρα.

5.2 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του RTX στη θεραπεία της ΝΛ μέσω συστηματικής ανασκόπησης της σχετικής βιβλιογραφίας και τη μετα-ανάλυση κατάλληλων μελετών.

5.3 Μέθοδος

5.3.1 Κριτήρια εισαγωγής των μελετών

5.3.1.1 Τύπος μελετών

Συμπεριλαμβάνονται μελέτες RCT's, quasi RCT's, case control, cohort και case series που αναφέρουν δείκτες εκτίμησης της αποτελεσματικότητας του RTX στη ΝΛ. Οι μελέτες μπορεί να είναι γραμμένες στην αγγλική, γαλλική, ισπανική ή ελληνική γλώσσα.

5.3.1.2 Πληθυσμός

Στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς άνω των 16 ετών με διαγνωσμένη ΝΛ μετά από διενέργεια βιοψίας, οποιασδήποτε τάξης και ανεξαρτήτως βαρύτητας. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν πρωτοεμφανιζόμενη ΝΛ είτε νόσο σε υποτροπή είτε ανθεκτική μορφή της νόσου.

5.3.1.3 Τύπος έκθεσης/παρέμβασης

Στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται μελέτες που αναφέρουν το ακριβές πρωτόκολλο χορήγησης RTX είτε ως μονοθεραπεία είτε ως πρόσθετη θεραπεία (add-on treatment) σε ήδη λαμβανόμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή.

5.3.1.4 Τύποι έκβασης

Στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται μελέτες που αναφέρουν ως δείκτες έκβασης τους δείκτες ύφεσης της ΝΛ σύμφωνα με του ορισμούς του ECS ή των KDIGO ως δίτιμες μεταβλητές. Κατά το ECS ως πλήρης ύφεση ορίζεται η ταυτόχρονη παρουσία των ακόλουθων: λευκωματουρία $<0.2\text{g/ημερησίως}$, ανενεργό ίζημα ούρων και φυσιολογική ή σταθερή νεφρική λειτουργία, ενώ για τη μερική ύφεση απαιτούνται λευκωματουρία $<0.5\text{g/ημερησίως}$, ανενεργό ίζημα ούρων και φυσιολογική ή σταθερή νεφρική λειτουργία ($<10\%$ επιδείνωση από τις τιμές προ της θεραπείας επαγωγής). Σύμφωνα με τα KDIGO ως πλήρης ύφεση ορίζεται η επιστροφή της κρεατινίνης ορού στις τιμές προ της προσβολής/υποτροπής και λευκωματουρία $<0.5\text{g/ημερησίως}$ ($<50\text{mg/mmol}$), ενώ για τη μερική ύφεση απαιτούνται σταθερή κρεατινίνη ορού (αλλά όχι απαραίτητα φυσιολογική) και $>50\%$ βελτίωση της λευκωματουρίας. Άλλοι ορισμοί έγιναν αποδεκτοί εφόσον δεν απέκλιναν από τους προαναφερθέντες και εφόσον αναφέρονταν στην ανταπόκριση λευκωματουρίας και νεφρικής λειτουργίας.

Επιπλέον δείκτες έκβασης (δευτερεύοντες) που μελετήθηκαν ήταν η επίδραση στη λευκωματουρία και στη νεφρική λειτουργία, η εξέλιξη ή όχι σε ΤΣΧΝΝ και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ως αριθμός/ποσοστό και ως είδος (λοίμωξη, ουδετεροπενία, αλλεργική αντίδραση κοκ).

5.3.2 Μέθοδοι αναζήτησης μελετών

Έγινε εκτεταμένη αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις Medline, Embase, Cochrane Renal Group Specialised Register (Central) με σχετικούς όρους αναζήτησης (rituximab, B-cell depletion, biologic therapies, lupus, SLE, lupus nephritis) και με καταληκτική ημερομηνία τον Δεκέμβριο του 2016. Για την αναζήτηση της γκρίζας βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν η ψηφιακή βιβλιοθήκη “γκρίζας βιβλιογραφίας” του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) και το Opengrey (www.opengrey.eu).

5.3.3 Αξιολόγηση μελετών

Η αξιολόγηση των μελετών έγινε με σύστημα checklist χρησιμοποιώντας το Moga’s tool for case series.

5.3.4 Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε σε φύλλο Excel με τις παρακάτω στήλες : αύξων αριθμός, id μελέτης, πρώτος συγγραφέας, τίτλος, είδος μελέτης, έτος διενέργειας μελέτης, αριθμός ασθενών, αναλογία αντρών/γυναικών, μέση ηλικία, εθνικότητα, τάξη ΝΛ, προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, πρωτόκολλο RTX, πρόσθετες θεραπείες, πλήρης/μερική ύφεση, χρόνος πλήρους/μερικής ύφεσης, λόγος λεύκωμα/κρεατινίνη ούρων (U_{PCR}) στην εισαγωγή στη μελέτη, U_{PCR} στα follow-

up, λεύκωμα ούρων 24ώρου (U_{P24h}) στην εισαγωγή στην μελέτη, U_{P24h} στα follow-up, διαφορά νεφρικής λειτουργίας, εξέλιξη σε ΤΣΧΝΝ, νεφρική υποτροπή, ανεπιθύμητες ενέργειες.

5.3.5 Σύνθεση δεδομένων

Η μετα-ανάλυση βασίστηκε σε δεδομένα από τις μελέτες ως δίτιμες μεταβλητές (ύφεση/μη ύφεση). Ως ποσοστό ύφεσης (remission rate) θεωρήθηκε ο λόγος των ασθενών που παρουσίασαν ύφεση προς τον συνολικό αριθμό των ασθενών της κάθε μελέτης.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης της κάθε μελέτης υπολογίστηκαν βάσει Wilson score test σε διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Λόγω της διωνυμικής κατανομής των δεδομένων έγινε παράλληλα υπολογισμός με ακριβή μέθοδο (exact method) βασισμένη στην πραγματική κατανομή των δεδομένων (binomial). Στα δεδομένα με ακραίες τιμές εφαρμόστηκαν μετασχηματισμοί των δεδομένων.

Η μετα-ανάλυση έγινε βάσει του μοντέλου των τυχαίων επιδράσεων για να συνυπολογιστεί η μεταξύ των μελετών διακύμανση. Ο υπολογισμός του εκτιμητή και των διαστημάτων εμπιστοσύνης για τις επιμέρους μελέτες έγιναν βάσει Wilson score test ή της binomial (exact) μεθόδου. Η μέθοδος DerSimonian and Laird χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του συνοπτικού εκτιμητή και των αντίστοιχων διαστημάτων εμπιστοσύνης. Επιπλέον έγινε χρήση μετασχηματισμών για σχηματισμό συμβατών διαστημάτων εμπιστοσύνης και καλύτερη προσέγγιση της κανονικής κατανομής. Στον μετασχηματισμό Freeman-Tukey arcsine τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν με τη μέθοδο DerSimonian and Laird. Στον μετασχηματισμό logit χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος μέγιστης πιθανοφάνειας .

Ακολούθησε ανάλυση ευαισθησίας και ανάλυση μετα-παλινδρόμησης (meta-regression) για την επίδραση διαφόρων παραγόντων στον συνοπτικό εκτιμητή. Η διερεύνηση του σφάλματος δημοσίευσης έγινε με χρήση funnel-plot, γραφημάτων σκέδασης και egger's test.

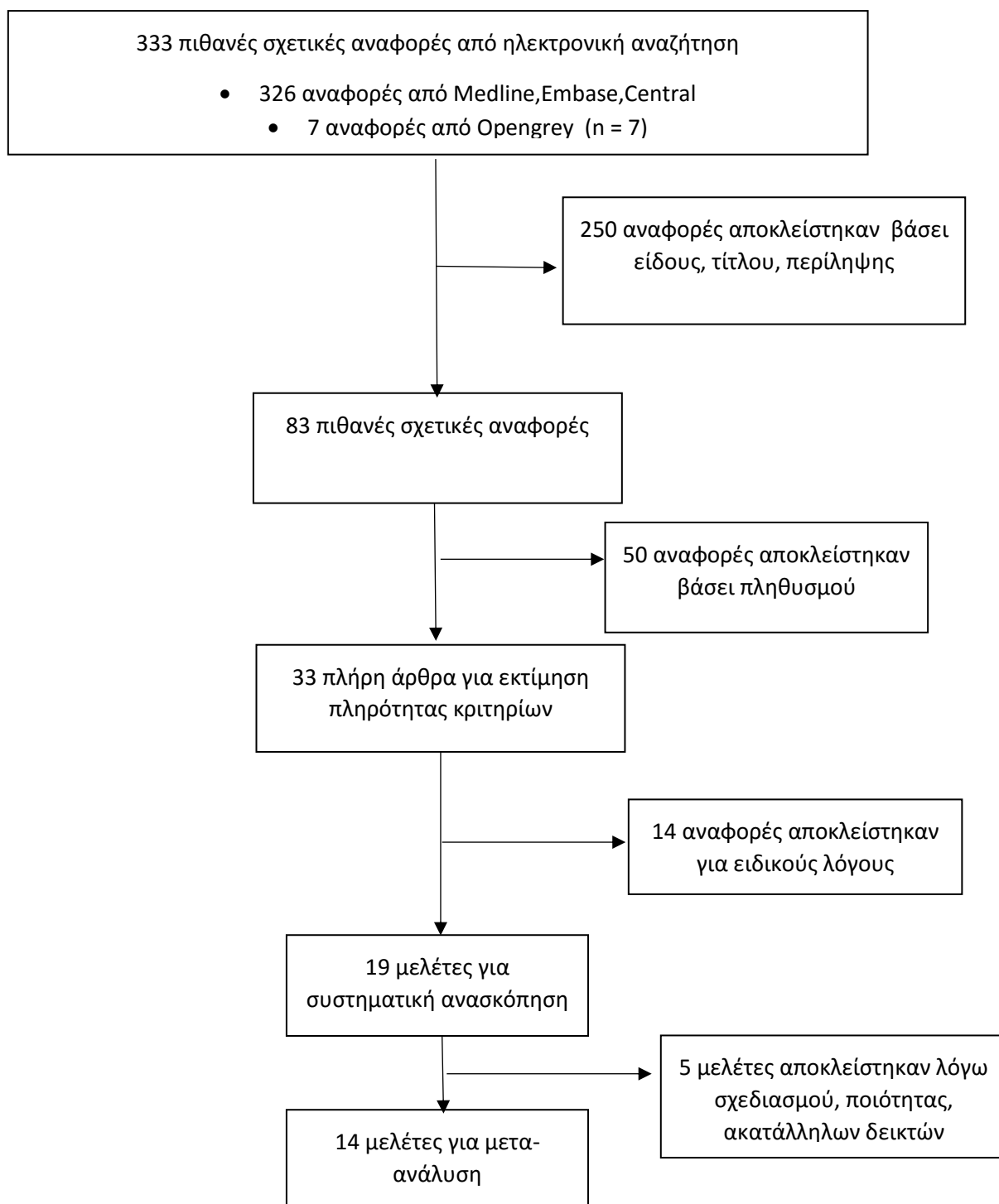
Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος Stata (Data analysis and statistical software) v.13.1

5.4 Αποτελέσματα

5.4.1 Επιλογή μελετών

Με βάση τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν και τη σχετική βιβλιογραφική αναζήτηση προέκυψαν τα αρχικά αποτελέσματα (σύνολο 333 τίτλοι). Ακολούθησε μια πρώτη αξιολόγηση των μελετών βάσει είδους, τίτλου και περίληψης προς αποκλεισμό αυτών που δεν είχαν σχέση με το ερευνητικό ερώτημα ή ήταν σε άλλη γλώσσα πλην των εγκεκριμένων. Όπου αυτό ήταν ασαφές έγινε αναζήτηση του πλήρους κειμένου. Ακολούθως έγινε αποκλεισμός των μελετών βάσει πληθυσμού (μη πάσχοντες από ΝΛ, παιδιά). Για τις μελέτες που απέμειναν ανακτήθηκαν τα πλήρη κείμενα βάσει των οποίων αποκλείστηκαν κάποιες για ειδικούς λόγους (overlap, συμμετοχή παιδιών, μη ορισμένοι δείκτες ύφεσης). Στις 19 που εγκρίθηκαν ακολούθησε η εξαγωγή των πληροφοριών. Η διαδικασία επιλογής των μελετών φαίνεται στην εικόνα 1.

Εικόνα 1. Επιλογή μελετών - Flow Diagram



5.4.2 Χαρακτηριστικά μελετών

Από τη βιβλιογραφική αναζήτηση και την διαδικασία επιλογής προέκυψαν 19 μελέτες. Από αυτές 16 ήταν μελέτες παρατήρησης, 2 ήταν RCT's και μία μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (controlled trial – CT). Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των μελετών φαίνονται στον Πίνακα 4 για τις μελέτες παρατήρησης και τη μοναδική CT και στον Πίνακα 5 για τις RCT's.

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά μελετών παρατήρησης που επιλέχθηκαν για την ανασκόπηση

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών (n)	Μέση ηλικία (εύρος), $\pm$ SD	Άρρεν / Θήλυ	Τάξη κατά WHO ^a / ISN ^b	Ανθεκτική/ Υποτροπιάζουσα/ Νεοδιαγνωσθείσα	Δόση RTX ^c	Πρόσθετη αγωγή
(Davies et al., 2013)	CSR ^d	18	29 (21-45)	4/14	III-V	Ανθεκτική	2 x 1g	CYC ^e , CS ^f
(Tanaka et al., 2016)	CSR	10	NA ^j	NA	III,IV	Ανθεκτική	2 x 1g και επανάληψη σε 6μήνες	MMF ^g , CYC, AZA ^h , MTX ⁱ , CS
(Condon et al., 2013)	CSR	50	45 (19-75)	11/39	III-V	Ανθεκτική/ Υποτροπιάζουσα /Νεοδιαγνωσθείσα	2 x 1g	MMF
(Melander et al., 2009)	CSR	20	25.6 (18-37)	1/19	IV,V	Ανθεκτική/ Υποτροπιάζουσα/ Νεοδιαγνωσθείσα	4 x 375mg/m ² +/-επιπλέον δόσεις	RTX, CYC, MMF, CS
(Sfikakis et al., 2005)	CSR	10	28.7 (19-38)	1/9	III,IV	Υποτροπιάζουσα/ Νεοδιαγνωσθείσα	4 x 375mg/m ²	CS
(Lindholm et al., 2008)	CSR	17	37 (19-53)	2/15	II-IV	Ανθεκτική	4 x 375mg/m ²	CYC, MMF, AZA
(Ng et al., 2007)	CSR	21	NA	NA	IV,V	Ανθεκτική	3 ασθενείς: 2 x 500mg, 18 ασθενείς: 1g	CYC
(Boletis et al., 2009)	CSR	10	25.8 (16-36)	0/10	III,IV	Υποτροπιάζουσα	4 x 375mg/m ²	MMF, CS
(Pepper et al., 2009)	CSR	18	36.9 (23-69)	3/15	III-V	Υποτροπιάζουσα/ Νεοδιαγνωσθείσα	2 x 1g	MMF, CS
(Arce-Salinas et al., 2012)	CSR	8	28.5 (22-64)	2/6	III-V	Ανθεκτική/ Υποτροπιάζουσα	4 x 375mg/m ² (σε 3 ασθενείς επιπλέον δόση στο 1 έτος)	MMF, AZA, CS

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά μελετών παρατήρησης που επιλέχθηκαν για την ανασκόπηση (συνέχεια)

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Μέση ηλικία (εύρος), ±SD	Άρρεν/Θήλυ	Τάξη κατά WHO ^a /ISN ^b	Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα/Νεοδιαγνωσθείσα	Δόση RTX ^c	Πρόσθετη αγωγή
(Catapano et al., 2010)	CSR	11	35.7 (13-59)	2/9	III-V	Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα	4 x 375mg/m ² ή 2 x 1g	MMF, AZA, CYC, CS
(Terrier et al., 2010)	CSR	31	NA	NA	II-V	NA	4 x 375mg/m ² ή 2 x 1g	NA
(Ramos-Casals et al., 2010)	CSR	25	NA	NA	III,IV	Υποτροπιάζουσα	4 x 375mg/m ² ή 2 x 1g	NA
(Kotagiri et al., 2016)	CSR	14	33 (24-39)	3/11	III,IV, (+/-V)	Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα	1 x 375mg/m ²	MMF, AZA,CYC
(Jonsdottir et al., 2013)	CSR	25	35 (18-71)	2/25	III-V	Ανθεκτική	4 x 375mg/m ²	CYC,CS
(Roccatello et al., 2015)	CSR	12	43.8 (25-55)	3/9	III-V	Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα/Νεοδιαγνωσθείσα	6 x 375 mg/m ²	CYC,CS
(Moroni et al., 2012)	CT ^k	10	37.4 (36.5-38.9)	0/10	III-V	Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα	2 x 1g	MMF, AZA,CS

^a WHO: World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) ^bISN: International Society of Nephrology (Διεθνής Κοινότητα Νεφρολογίας) ^cRTX: Rituximab (ριτουξιμάμπη) ^dCSR: Case series (σειρές ασθενών) ^eCYC: Cyclophosphamide (κυκλοφωσφαμίδη) ^fCS:Corticosteroids (κορτικοστεροειδή) ^gMMF: Mycophenolate mofetil (μυκοφαινολικό μοφετίλ) ^hAZA: Azathioprine (αζαθειοπρίνη) ⁱMTX: Methotrexate (μεθοτρεξάτη) ^jNA: Not available ^kCT: Controlled trial (μελέτη με ομάδα ελέγχου)

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των RTC's και CT μελετών που επιλέχθηκαν για την ανασκόπηση

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Μέση ηλικία (εύρος), ±SD	Άρρεν / Θήλυ	Τάξη κατά WHO ^a /ISN ^b	Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα/Νεοδιαγνωσθείσα	Δόση RTX ^c	Πρόσθετη αγωγή
(Rovin et al., 2012)	RCT ^d	144	30.6 ± 9.5	14/130	III,IV,V	Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα/Νεοδιαγνωσθείσα	4 x 1g (72 ασθενείς)	MMF ^e ,CS ^f
(Li et al., 2009)	RCT	19	39.9 (24-65)	2/17	III,IV, (+/-V)	Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα/Νεοδιαγνωσθείσα	2 x 1g	CYC ^g ,CS

^a WHO: World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) ^bISN: International Society of Nephrology (Διεθνής Κοινότητα Νεφρολογίας) ^cRTX: Rituximab (ριτουξιμάμπη) ^dRCT: Randomized Controlled Trial (τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή) ^eMMF: Mycophenolate mofetil (μυκοφαινολικό μοφετίλ) ^fCS:Corticosteroids (κορτικοστεροειδή) ^gCYC: Cyclophosphamide (κυκλοφωσφαμίδη)

5.4.3 Χαρακτηριστικά ασθενών στις μελέτες παρατήρησης

Ο συνολικός αριθμός των ασθενών στις 17 μελέτες ήταν 294. Από τις μελέτες που παρείχαν το ποσοστό συμμετοχής ανά φύλο (σύνολο 225 ασθενών) οι 191 ήταν γυναίκες (84.8%) και οι 34 άντρες (15.1%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 35.7 έτη (SD=6.72 έτη).

Οι εθνικότητες των ασθενών αναφέρονταν σε 8 μελέτες με τους ασθενείς με Καυκάσια καταγωγή να συμμετέχουν με ποσοστά 17%-100% και τους ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής με 8%-50% ανάλογα με τη μελέτη. Ασθενείς ασιατικής καταγωγής συμμετείχαν σε μικρότερα ποσοστά (8%-30%) ενώ ασθενείς άλλης καταγωγής αναφέρονται σε 3 μελέτες με ποσοστό περίπου 15% του δείγματος στην κάθε μελέτη (Arce-Salinas et al., 2012, Catapano et al., 2010, Davies et al., 2013, Melander et al., 2009, Ng et al., 2007, Roccatello et al., 2015).

Οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις αναφέρονταν σε 6 μελέτες και αφορούσαν την προσβολή του δέρματος, των αρθρώσεων, των πνευμόνων, του αίματος και την πολυορογονίτιδα. Στις 5 από τις 6 μελέτες η προσβολή του δέρματος και των πνευμόνων ήταν πολύ συχνές με πάνω από το 60% των ασθενών να τις εμφανίζουν (Arce-Salinas et al., 2012, Catapano et al., 2010, Melander et al., 2009, Ng et al., 2007, Roccatello et al., 2015). Η πολυορογονίτιδα επίσης ήταν συχνή εξωνεφρική εκδήλωση αναφερόμενη σε 4 μελέτες με ποσοστά 16%-72% των ασθενών, ενώ η προσβολή των πνευμόνων και οι αιματολογικές διαταραχές ήταν λιγότερο συχνές μεταξύ των μελετών.

5.4.4 Τάξεις ΝΛ

Αναφορικά με τις τάξεις της ΝΛ, 6 από τις 17 μελέτες παρατήρησης αφορούσαν αποκλειστικά υπερπλαστικές τάξεις ενώ όλες οι υπόλοιπες συμπεριελάμβαναν

συνδυασμούς υπερπλαστικής (III ή IV) με μεμβρανώδη (V) ή και ασθενείς με γνήσια μεμβρανώδη. Σε δύο μελέτες αναφέρονται ασθενείς με τάξη II χωρίς επιπλέον στοιχεία για την αναγκαιότητα ειδικής θεραπείας (Lindholm et al., 2008, Terrier et al., 2010).

5.4.5 Ανοσοκατασταλτική αγωγή

Παρόλο που οι μελέτες αφορούσαν ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα ΝΛ μόνο οι 13 από τις 17 μελέτες ανέφεραν τις προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές αγωγές. Από αυτές προέκυψε ότι οι ληφθείσες φαρμακευτικές ουσίες προ της έναρξης του πρωτοκόλλου του RTX ήταν οι ακόλουθες: CS, MMF, CYC, AZA, CSA, MTX και Tacrolimus. Η συχνότερα λαμβανόμενη αγωγή ήταν κατά σειρά τα CS, η CYC και η AZA. Αντιθέτως στην ανοσοκατασταλτική αγωγή που χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το πρωτόκολλο του RTX όπου αυτό προβλεπόταν, συχνότερη ήταν η χορήγηση MMF και ακολουθούσε η χρήση CS και CYC (δεδομένα από 12 μελέτες). Τα ευρήματα συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Ανοσοκατασταλτική αγωγή πριν και κατά τη διάρκεια χορήγησης RTX ^a στις μελέτες παρατήρησης					
Ανοσοκατασταλτική αγωγή προ της χορήγησης RTX*			Ανοσοκατασταλτική αγωγή κατά την χορήγηση RTX [§]		
Αγωγή	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επί των ασθενών	Αγωγή	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό χορήγησης
CS ^b	159	69.4%	CS	152	72.7%
CYC ^c	126	55%	CYC	79	37.7%
AZA ^d	93	40.6%	AZA	25	11.9%
MMF ^e	76	15.6%	MMF	89	42.5%
MTX ^f	17	33.1%	MTX	5	2.3%
CSA ^g	26	11.3%	CSA	4	1.9%
Άλλη αγωγή	1	0.004%	Άλλη αγωγή	-	-

^aRTX: rituximab (ριτουξιμάμπη) ^bCS: corticosteroids (κορτικοστεροειδή) ^cCYC cyclophosphamide (κυκλοφωσφαμίδη) ^dAZA: azathioprine (αζαθειοπρίνη) ^eMMF: mycophenolate mofetil (μυκοφαινολικό μοφετίλ) ^fMTX: methotrexate (μεθοτρεξάτη) ^gCSA: cyclosporine (κυκλοσπορίνη)

* Ποσοστό των ασθενών που είχαν λάβει έστω μια φορά την αντίστοιχη ανοσοκατασταλτική αγωγή κατά το παρελθόν επί του συνόλου των ασθενών (δεδομένα από 229 ασθενείς)

§ Ποσοστό των ασθενών που έλαβαν πρωτόκολλο RTX με συγχορήγηση της αντίστοιχης ανοσοκατασταλτικής αγωγής επί του συνόλου των ασθενών (δεδομένα από 209 ασθενείς)

5.4.6 Πρωτόκολλα RTX

Το πρωτόκολλο χορήγησης του RTX διέφερε μεταξύ των μελετών ως προς τον αριθμό των δόσεων, το μεσοδιάστημα μεταξύ τους, την ποσότητα της κάθε δόσης και την αθροιστική χορηγούμενη ποσότητα. Ο συχνότερος τρόπος χορήγησης ακολουθούσε το πρωτόκολλο που χορηγείται στο λέμφωμα (Πρωτόκολλο A: 4 εβδομαδιαίες δόσεις των 375mg/m²) ενώ πολλοί ασθενείς έλαβαν το πρωτόκολλο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Πρωτόκολλο B: 2 δόσεις του 1g με απόσταση 15ημερών). Τα στοιχεία με τα διαφορετικά πρωτόκολλα συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Πρωτόκολλα χορήγησης RTX ^a στις μελέτες παρατήρησης		
Πρωτόκολλο	Περιγραφή πρωτοκόλλου	Αριθμός μελετών
<i>A</i>	4 εβδομαδιαίες δόσεις των 375mg/m ²	9
<i>B</i>	2 δόσεις του 1g ανά 15 μέρες	4
<i>C</i>	2 δόσεις του 1g ανά 15 μέρες και επανάληψη σε 6 μήνες (συνολικά 4 δόσεις)	1
<i>D</i>	375mg/m ² άπαξ	1
<i>E</i>	1g άπαξ	1
<i>F</i>	4 εβδομαδιαίες δόσεις των 375 mg/m ² και άλλες 2 δόσεις τον 1 ^ο και 2 ^ο μήνα αντίστοιχα (συνολικά 6 δόσεις)	1
Σύνολο		17
^a RTX: rituximab (ριτουξιμάμπη)		

5.4.7 Ύφεση της ΝΛ

Αν και υπήρχε ετερογένεια στους ορισμούς πλήρους ύφεσης μεταξύ των μελετών και 9 διαφορετικά κριτήρια σε 17 μελέτες (βλ. Πίνακα 8), ωστόσο όλες χρησιμοποιούσαν σαν άξονες τα επίπεδα της λευκωματουρίας, τη νεφρική λειτουργία και συχνά τα ευρήματα ενεργότητας από τη γενική ούρων (σπειραματική αιματουρία/κυλινδρουρία). Στα κριτήρια μερικής ύφεσης υπήρχε μεγαλύτερη ομοιογένεια με σχεδόν σταθερό κριτήριο την σταθεροποιημένη νεφρική λειτουργία και την μείωση τουλάχιστον κατά 50% της λευκωματουρίας.

Πίνακας 8. Κριτήρια πλήρους ύφεσης ΝΛ στις μελέτες παρατήρησης *

Είδη	GFR/Κρεατινίνη ορού	Λευκωματουρία (U _{p24h} ^a , U _{pcr} ^b)	Αιματουρία (ίζημα)	Άλλοι δείκτες	Αριθμός μελετών
1	Φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης ορού	U _{p24h} <500mg/24h	Ανενεργό ^c	Φυσιολογική αλβουμίνη ορού	5
2	- Αν η κρεατινίνη αναφοράς δεν ήταν φυσιολογική τότε επάνοδος στα φυσιολογικά επίπεδα - Αν η κρεατινίνη αναφοράς ήταν φυσιολογική τότε η κρεατινίνη ορού πρέπει να είναι <115% της κρεατινίνης αναφοράς	U _{pcr} <500mg/g	Ανενεργό	-	1
3	Κρεατινίνη ορού <1.25 της κρεατινίνης αναφοράς	U _{pcr} <50mg/mmol (500mg/g)	-	-	3
4	Φυσιολογικό GFR ^d	U _{p24h} <500mg/24h	Ανενεργό	-	3
5	Φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης ορού	U _{p24h} <500mg/24h	-	Φυσιολογική αλβουμίνη ορού	1
6	Σταθερό GFR	U _{p24h} <1000mg/24h	Ανενεργό	Φυσιολογικό C3	1
7	Φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης ορού	U _{pcr} <350mg/g	RBC ^e (≤13x10 ⁶)	Φυσιολογική αλβουμίνη ορού	1
8	Φυσιολογικό GFR	U _{p24h} <500mg/24h	-	Αρνητικά anti-DNA, Φυσιολογικά επίπεδα C3 C4	1
9**	Κρεατινίνη ορού <130μΜ/l (=1.47mg/dl)	U _{p24h} <250mg/24h	-	Απουσία αυξανόμενης αρτηριακής πίεσης	1
					Σύνολο:17

^aU_{p24h}: Urine protein (λευκώμα ούρων 24ώρου) ^bU_{pcr}: Urine protein to creatinine ratio (λόγος λευκώματος/κρεατινίνη ούρων) ^cΑνενεργό ίζημα ούρων: απουσία σπειραματικών ερυθρών/κυλίνδρων στα ούρα ^dGFR: Glomerular Filtration Rate (Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης)

*Για την πλήρη φύση πρέπει να τηρούνται ταυτόχρονα όλοι οι παράγοντες του κάθε κριτηρίου

** Βασισμένο στην αναφορά των συγγραφέων για ορισμό πλήρους ύφεσης βάσει BILAG index (Jonsdottir et al., 2013)

Η ύφεση της ΝΛ μελετήθηκε σε διαφορετικά follow-up ανά μελέτη στους 6, 12 και 24 μήνες.

Στους 6 μήνες από την χορήγηση του πρωτοκόλλου RTX, 160 ασθενείς συνολικά μελετήθηκαν για δείκτες ύφεσης σε 7 μελέτες. Το μεγαλύτερο ποσοστό συνολικής ύφεσης αναφέρεται στη μελέτη των Boletis et al όπου 80% των 10 συνολικά ασθενών παρουσίασε μερική ή πλήρη ύφεση στο follow up των 6 μηνών, με το 20% να εμφανίζει πλήρη και το 60% μερική. Το μικρότερο ποσοστό συνολικής ύφεσης ήταν 40% σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (n=25) με το 12% να αφορά πλήρη ύφεση και το 28% μερική (Jonsdottir et al., 2013). Σε άλλες 4 μελέτες τα ποσοστά συνολική ύφεσης ήταν μεταξύ 62% και 78% και στις υπόλοιπες 2 στο 40%. Αναλυτικά τα ποσοστά για κάθε μελέτη φαίνονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Πλήρης, μερική και συνολική ύφεση στο follow-up των 6 μηνών				
Μελέτη	Αριθμός ασθενών (n=)	Πλήρης ύφεση (%)	Μερική ύφεση (%)	Συνολική ύφεση (%)
<i>Davies et al</i>	18	61	11	72
<i>Condon et al</i>	50	32	30	62
<i>Boletis et al</i>	10	60	20	80
<i>Terrier et al</i>	31	45	29	74
<i>Kotagiri et al</i>	14	14	64	78
<i>Jonsdottir et al</i>	25	12	28	40
<i>Roccatello et al</i>	12	41	0	41

Στους 12 μήνες από την χορήγηση του πρωτοκόλλου RTX διαθέσιμα στοιχεία υπήρχαν για 174 ασθενείς σε 11 μελέτες. Σε δυο μελέτες το σύνολο των ασθενών παρουσίαζε πλήρη ή μερική ύφεση στο follow-up των 12 μηνών (100% συνολική ύφεση) (Roccatello et al., 2015, Moroni et al., 2012). Στις υπόλοιπες μελέτες τα ποσοστά συνολικής ύφεσης κυμαίνονταν μεταξύ 50% και 86%. Αναλυτικά στοιχεία

για τα ποσοστά πλήρους, μερικής και συνολικής ύφεσης στις 11 μελέτες φαίνονται στον Πίνακα 10.

Στους 24 μήνες στοιχεία υπήρχαν μόνο για τη συνολική ύφεση που κυμαινόταν μεταξύ 43% και 91% σε 5 μελέτες.

Πίνακας 10. Πλήρης, μερική και συνολική ύφεση στο follow-up των 12 μηνών				
Μελέτη	Αριθμός ασθενών (n=)	Πλήρης ύφεση (%)	Μερική ύφεση (%)	Συνολική ύφεση (%)
<i>Tanaka et al</i>	10	40	20	60
<i>Condon et al</i>	50	52	34	86
<i>Melander et al</i>	20	10	45	55
<i>Sfikakis et al</i>	10	40	10	50
<i>Lindholm et al</i>	17	11	53	64
<i>Boletis et al</i>	10	60	10	70
<i>Pepper et al</i>	18	33	33	66
<i>Ramos-Casals et al</i>	25	-	-	84
<i>Jonsdottir et al</i>	25	16	44	60
<i>Roccatello et al</i>	12	-	-	100
<i>Moroni et al</i>	10	90	10	100

5.4.8 Επίπεδα λευκωματουρίας κατά την εισαγωγή και στα follow-up

Οι ορισμοί της πλήρους και μερικής ύφεσης περιλαμβάνουν την παράμετρο της λευκωματουρίας συνήθως με την ουδό στα 500mg. Ωστόσο μια ενδεχόμενη μείωση της λευκωματουρίας έχει προγνωστική αξία. Δεδομένα για τα επίπεδα λευκωματουρίας πριν και μετά την χορήγηση του πρωτοκόλλου υπήρχαν σε 6 μελέτες που αφορούσαν συνολικά 88 ασθενείς (Boletis et al., 2009, Catapano et al., 2010, Jonsdottir et al., 2013, Melander et al., 2009, Roccatello et al., 2015, Moroni et al., 2012). Η μέση τιμή λευκωματουρίας προ της χορήγησης του RTX ήταν 4.1g (SD=1.44g). Ο επανέλεγχος

έγινε σε διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους στις περισσότερες μελέτες, ενώ κάποιες μελέτες ανέφεραν τιμές από το follow-up των 2 και 4 ετών (Melander et al., 2009, Roccatello et al., 2015). Σε όλες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων λευκωματουρίας. Συνοπτικά οι τιμές λευκωματουρίας και το αντίστοιχο διάστημα παρακολούθησης φαίνονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11. Επίπεδα λευκωματουρίας αναφοράς και μετά από την εφαρμογή του RTX				
Μελέτη	Αριθμός ασθενών (n=)	Follow-up (μήνες)	Λευκωματουρία αναφοράς (g/24h) (εύρος ή ±SD)	Λευκωματουρία στο follow-up (g/24h) (εύρος ή ±SD)
<i>Melander et al</i>	20	22	6.2(±5.2)	1.11(±1.35)*
<i>Boletis et al</i>	10	12	3.1(±1.3)	1.4(±1.6)*
<i>Catapano et al</i>	11	24	2.2(NA ^a)	0.5(NA)*
<i>Jonsdottir et al</i>	14	36	3(0.2-7.1)	0.1(0-2.6)*
<i>Roccatello et al</i>	12	44	4.9(NA)	0.22(NA)*
<i>Moroni et al</i>	10	12	4.8(3.5-6)	0.4(0.33-0.5)*
*p<0.05				
^a NA: Not available				

5.4.9 Υποτροπή νεφρικής νόσου

Πληροφορίες για την υποτροπή της ΝΛ μετά από την επίτευξη ύφεσης (μερικής ή πλήρους) υπήρχαν σε 8 μελέτες (Condon et al., 2013, Davies et al., 2013, Jonsdottir et al., 2013, Kotagiri et al., 2016, Lindholm et al., 2008, Roccatello et al., 2015, Sfikakis et al., 2005, Terrier et al., 2010). Από αυτές μόνο δυο μελέτες έδιναν στοιχεία για την υποτροπή της νόσου μετά τους 6 και μετά τους 12 μήνες (Condon et al., 2013, Jonsdottir et al., 2013). Στη μελέτη των Condon et al το ποσοστό υποτροπής στους ασθενείς που είχαν ύφεση στους 6 μήνες ήταν 6% και στους ασθενείς που είχαν ύφεση στους 12 μήνες ήταν 23%, ενώ στην μελέτη των Jonsdottir et al. τα ποσοστά ήταν 10% και 20% αντίστοιχα. Από τις υπόλοιπες 3 μελέτες που ανέφεραν ποσοστά υποτροπής

στους ασθενείς που είχαν ύφεση στους 6 μήνες, αυτά ήταν 38%, 21% και 45% αντίστοιχα (Davies et al., 2013, Kotagiri et al., 2016, Terrier et al., 2010). Μια μελέτη ανέφερε υποτροπή σε 1 από τους 5 ασθενείς που είχαν επιτύχει ύφεση στους 12 μήνες και άλλες δυο ποσοστό υποτροπής 25% και 36% επίσης μετά το πρώτο έτος (Lindholm et al., 2008, Roccatello et al., 2015, Sfikakis et al., 2005).

5.4.10 Εξέλιξη σε ΤΣΧΝΝ και ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένα σχετικά με την εξέλιξη σε ΤΣΧΝΝ προέκυψαν από 9 μελέτες. Σε 5 από αυτές κανένας ασθενείς δεν κατέληξε σε ΤΣΧΝΝ κατά το διάστημα παρακολούθησης, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΤΣΧΝΝ σημειώθηκε στην μελέτη των Davies et al. Τα δεδομένα για τα ποσοστά ΤΣΧΝΝ για τους αντίστοιχους χρόνους παρακολούθησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12. Εξέλιξη των ασθενών σε Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΤΣΧΝΝ) στις μελέτες παρατήρησης				
Μελέτη	Αριθμός ασθενών (n=)	Διάστημα παρακολούθησης (μήνες)	Αριθμός Ασθενών με ΤΣΧΝΝ	Ποσοστό ΤΣΧΝΝ (%)
<i>Davies et al</i>	18	6	5	27
<i>Condon et al</i>	50	40	0	0
<i>Melander et al</i>	20	22	3	15
<i>Sfikakis et al</i>	10	12	0	0
<i>Lindholm et al</i>	17	12	4	23.5
<i>Boletis et al</i>	10	12	0	0
<i>Arce-Salinas et al</i>	8	24	1	12.5
<i>Jonsdottir et al</i>	25	22	0	0
<i>Roccatello et al</i>	12	44	0	0

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων των άμεσων (αλλεργικές αντιδράσεις) και των απώτερων (λοιμώξεις, ουδετεροπενία κλπ.) ήταν γενικά συχνές στους ασθενείς των μελετών. Αν και υπήρχε ετερογένεια μεταξύ τους, με άλλες μελέτες να αναφέρουν μόνο τις σοβαρές και άλλες μελέτες να τις αναφέρουν όλες, οι πιο συχνά απαντώμενες κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν οι λοιμώξεις, η ουδετεροπενία και οι αντιδράσεις κατά την έγχυση. Αναλυτικά τα στοιχεία για τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη συχνότητα εμφάνισής τους φαίνονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. Ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες παρατήρησης								
Μελέτη	Αριθμός ασθενών (n=)	Λοιμώξεις	Αντιδράσεις έγχυσης	Ουδετεροπενία	Καρδιαγγεικό	Ενδοκράνια Αιμορραγία	Άλλα	Σύνολο
<i>Davies et al</i>	18	1	1	-	-	-	-	2
<i>Condon et al</i>	50	5	-	-	1	-	3	9
<i>Melander et al</i>	20	5	-	4	-	1	-	10
<i>Sfikakis et al</i>	10	3	1	-	-	-	-	4
<i>Ng et al</i>	21	1	1	-	1	-	-	3
<i>Boletis et al</i>	10	-	-	-	-	-	-	0
<i>Pepper et al</i>	18	4	-	-	-	1	-	5
<i>Arce-Salinas et al</i>	8	-	-	-	-	1	-	1
<i>Kotagiri et al</i>	14	3	-	-	-	-	-	3
<i>Jonsdottir et al</i>	25	-	-	4	-	-	-	4
<i>Roccatello et al</i>	12	-	-	-	-	-	2	2
<i>Moroni et al</i>	10	2	1	-	-	-	1	4
<i>Σύνολο</i>	216	24	4	8	2	3	6	47

5.4.11 Χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένων μελετών

Κατά την βιβλιογραφική αναζήτηση προέκυψαν δυο τυχαιοποιημένες μελέτες τα χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον Πίνακα 5.

5.4.11.1 Μελέτη LUNAR

Η μελέτη Lupus Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) είναι μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III που μελέτησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Rituximab σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ή υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΝΛ (Rovin et al., 2012). Οι 144 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 ώστε να λάβουν MMF και CS ή RTX με MMF και CS με διακοπή της προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Η μελέτη εξέτασε το ενδεχόμενο επιπλέον οφέλους από την προσθήκη του RTX στην καθιερωμένη θεραπεία επαγωγής (MMF+CS) κυρίως σε ασθενείς με ανθεκτική ΝΛ. Ως κύριο καταληκτικό σημείο χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες πλήρους και μερικής ύφεσης με τους αντίστοιχους ορισμούς (πλήρης ύφεση: φυσιολογική κρεατινίνη ορού, αν η τιμή αναφοράς ήταν παθολογική ή κρεατινίνη ορού <115% της τιμής της κρεατινίνης αναφοράς αν η τιμή αναφοράς ήταν φυσιολογική, ανενεργό ίζημα ούρων και $U_{\text{PCR}} < 0.5$ – μερική ύφεση: τιμή κρεατινίνης <115% κρεατινίνης αναφοράς, ανενεργό ίζημα και >50% μείωση λευκωματουρίας). Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία χρησιμοποιήθηκαν η αλλαγή στην λευκωματουρία, στους δείκτες ενεργότητας της νόσου, στα επίπεδα αυτοαντισωμάτων και συμπληρώματος (C3, C4) κ.α.

Στο follow-up στις 52 εβδομάδες η ομάδα του RTX παρουσίασε πλήρη ύφεση σε 26.4% των ασθενών και μερική στο 30.6%, ενώ τα ποσοστά ύφεσης στην ομάδα placebo ήταν 30.6% και 15.3% αντίστοιχα ($p=0.55$). Στο follow-up των 78 εβδομάδων

η ομάδα του RTX είχε μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας και χαμηλότερα επίπεδα anti-dsDNA και C4 σε σχέση με την ομάδα αναφοράς ($p=0.04$, $p=0.02$ και $p=0.04$ αντίστοιχα).

5.4.11.2 Μελέτη για την αποτελεσματικότητα του RTX με ή χωρίς τη συγχορήγηση CYC (Li et al., 2009).

Στη δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη για την αποτελεσματικότητα του RTX στη ΝΛ 19 ασθενείς με υπερπλαστική νεφρίτιδα (III,IV, $\pm$ V) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν RTX και CS ή RTX, CS και επιπλέον μια δόση CYC 750mg και με διακοπή της προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 48 εβδομάδες με κύριο καταληκτικό σημείο την επίτευξη πλήρους ύφεσης. Ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε η μερική ύφεση.

Στις 48 εβδομάδες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά πλήρους ύφεσης στις δύο ομάδες (22.2% στην ομάδα RTX, 20% στην ομάδα RTX + CYC). Ομοίως χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν και άλλοι δείκτες όπως η μείωση στη λευκωματουρία, η αλλαγή στα επίπεδα κρεατινίνης, η αύξηση των επιπέδων του συμπληρώματος κ.α.

5.4.12 Μετα-ανάλυση μελετών

Στην μετα-ανάλυση συμπεριλαμβάνονται 14 μελέτες από τις 19 της συστηματικής ανασκόπησης. Οι λόγοι αποκλεισμού των 5 μελετών ήταν : 2 μελέτες λόγω διαφορετικού σχεδιασμού (RCT's), 1 μελέτη λόγω μη συγκρίσιμων δεικτών έκβασης, 1 μελέτη λόγω 2 ασθενών με διάγνωση ΝΛ χωρίς νεφρική βιοψία και 1 μελέτη λόγω χαμηλής ποιότητας με ελλιπή στοιχεία/χαρακτηριστικά των ασθενών του

δείγματος (Catapano et al., 2010, Li et al., 2009, Ng et al., 2007, Ramos-Casals et al., 2010, Rovin et al., 2012).

Λόγω έλλειψης ανεύρεσης μεγάλου αριθμού τυχαιοποιημένων μελετών στη βιβλιογραφία που να μελετούν την αποτελεσματικότητα του RTX στη ΝΛ, ακολούθησε μετα-ανάλυση των μελετών παρατήρησης.

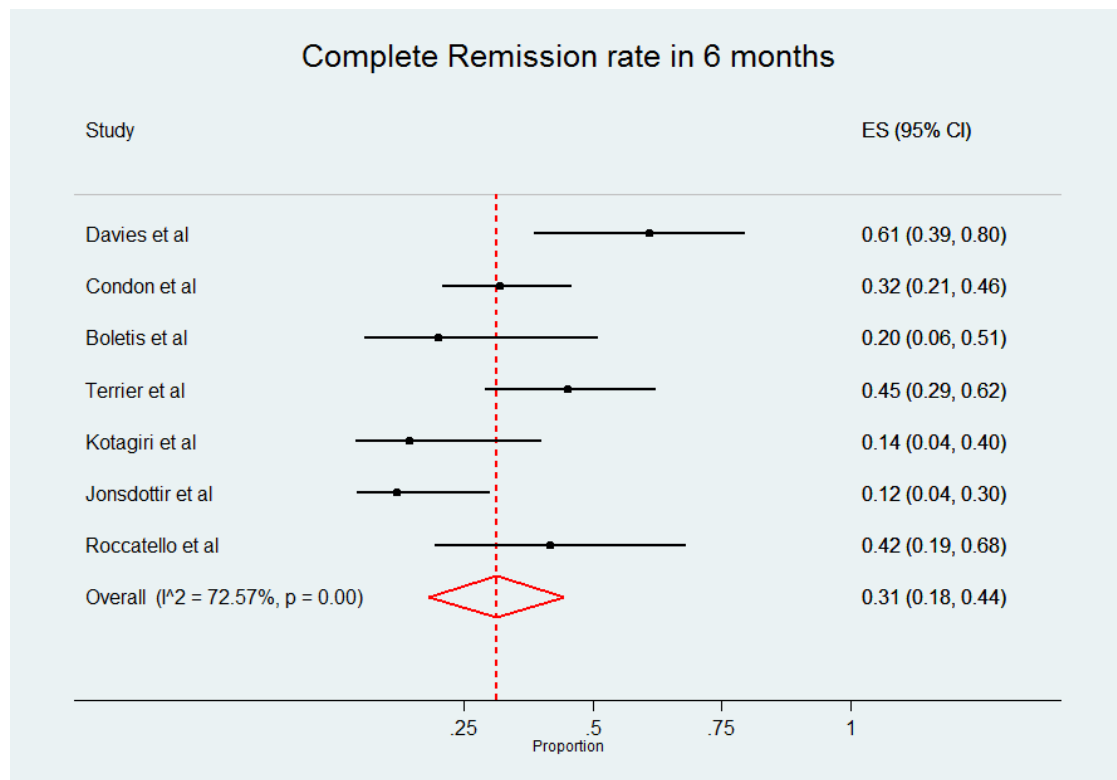
Έγινε ανάλυση των μελετών για ανάκτηση συνολικών εκτιμητών ποσοστού ύφεσης στους 6, 12 και 24 μήνες.

5.4.12.1 Ποσοστό ύφεσης στους 6 μήνες

Στο follow-up των 6 μηνών τα δεδομένα από 7 μελέτες συνοψίζονται στις εικόνες 2-8 με ξεχωριστές εκτιμήσεις για τους ασθενείς με πλήρη, μερική και συνολική ύφεση.

Ο συνοπτικός εκτιμητής του ποσοστού πλήρους ύφεσης στους 6 μήνες ήταν 31% (18%-44%). Ο υπολογισμός των διαστημάτων εμπιστοσύνης με την exact μέθοδο έδωσε πανομοιότυπα αποτελέσματα. Ο δείκτης I^2 ήταν ενδεικτικός σημαντικής ετερογένειας ($I^2=72.57\%$) (Εικόνα 2).

Εικόνα 2



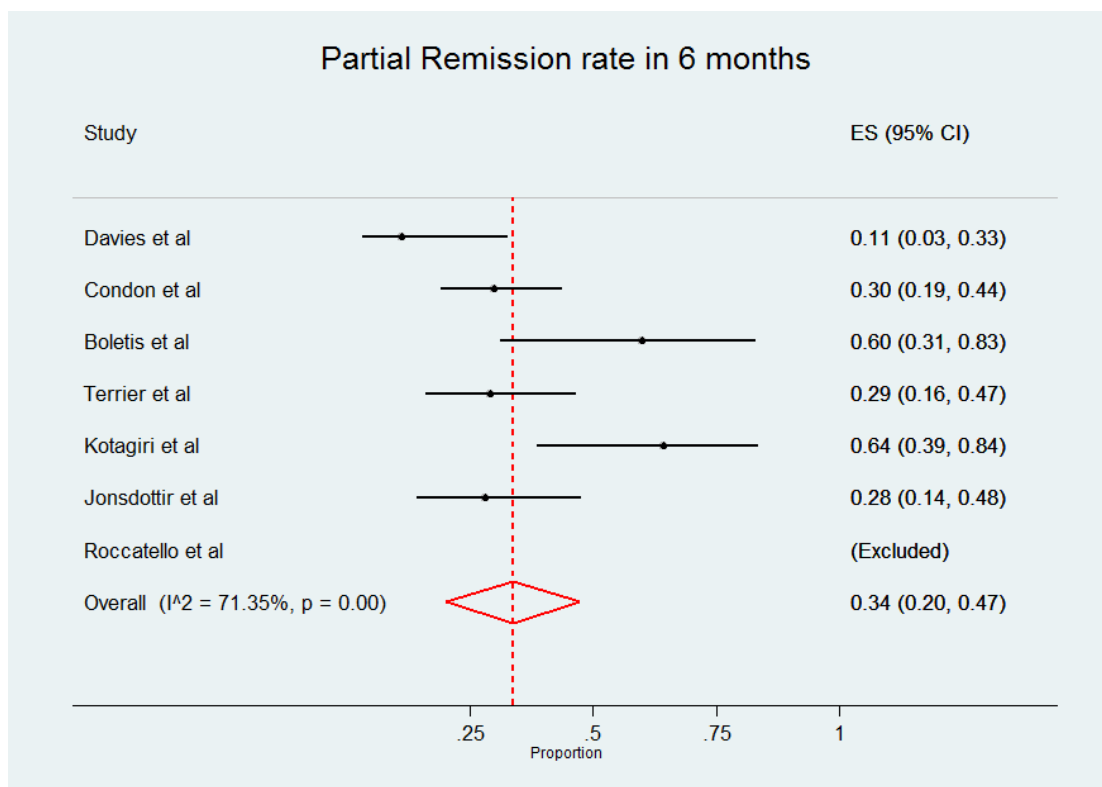
Με logit μετασχηματισμό δεδομένων ο συνοπτικός εκτιμητής της πλήρους ύφεσης στους 6 μήνες ήταν 31% (20%-46%) και ο έλεγχος LR για διαφορά μεταξύ των μοντέλων σταθερών και τυχαίων επιδράσεων ήταν στατιστικά σημαντικός ($p=0.025$) (Εικόνα 3).

Εικόνα 3



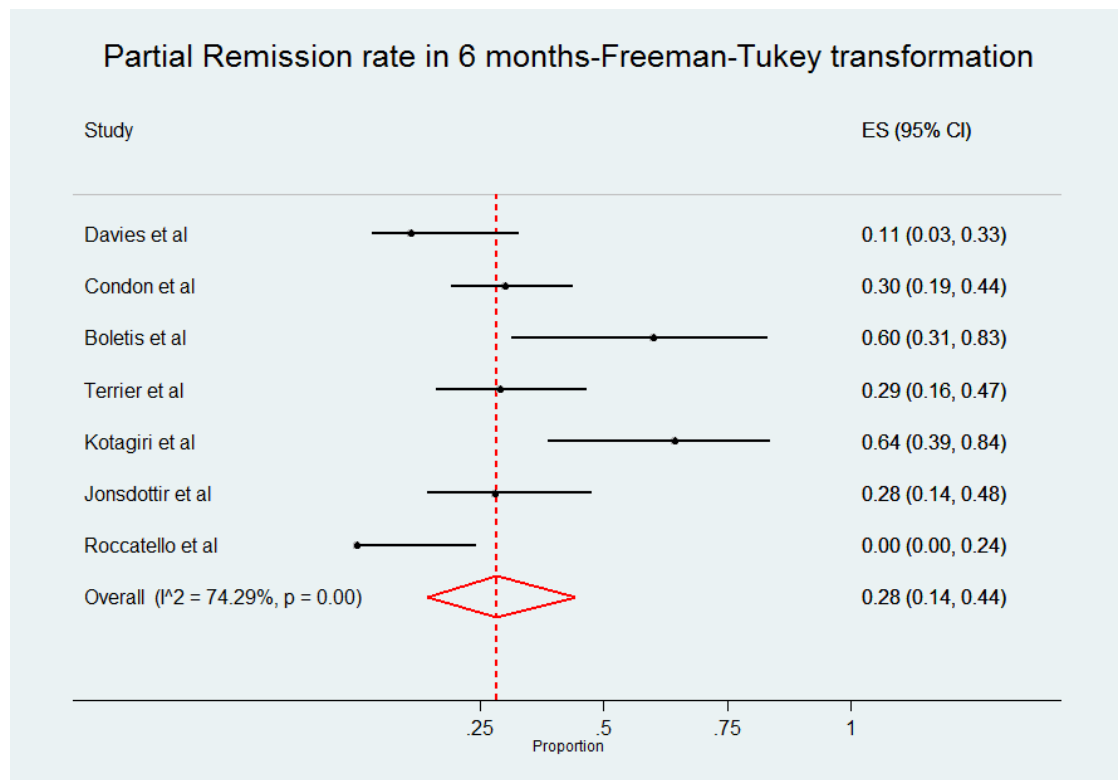
Ο συνοπτικός εκτιμητής του ποσοστού μερικής ύφεσης στους 6 μήνες ήταν 34% (20%-47%) (Εικόνα 4). Ο υπολογισμός των διαστημάτων εμπιστοσύνης με την exact μέθοδο έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

Εικόνα 4

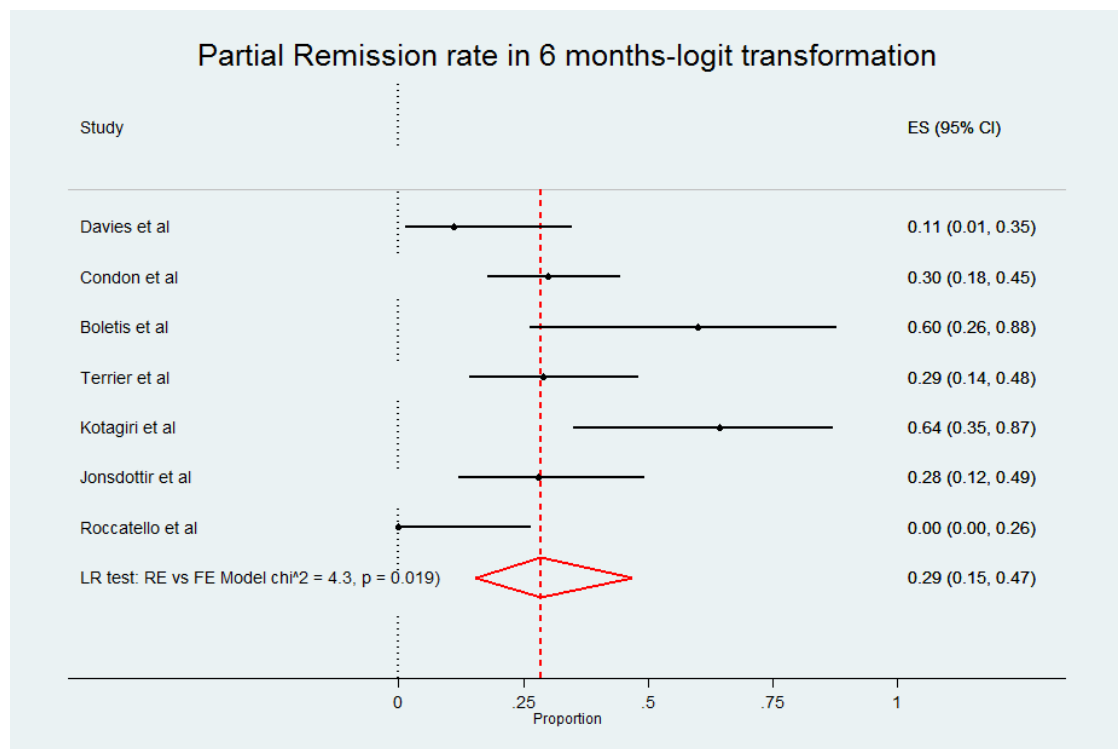


Η μελέτη των Roccatello et al εξαιρέθηκε λόγω της ακραίας τιμής του ποσοστού ύφεσης ($p=0$). Για να συμπεριληφθούν οι ακραίες τιμές ακολούθησαν μετασχηματισμοί Freeman-Tukey arcsine και logit που έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα με τον συνοπτικό εκτιμητή να είναι ίσος με 28%(14%-44%) και 29%(15%-47%) αντίστοιχα. Ο δείκτης I^2 ήταν ενδεικτικός σημαντικής ετερογένειας ($I^2=71.35\%-74.29\%$) (Εικόνες 5,6).

Εικόνα 5

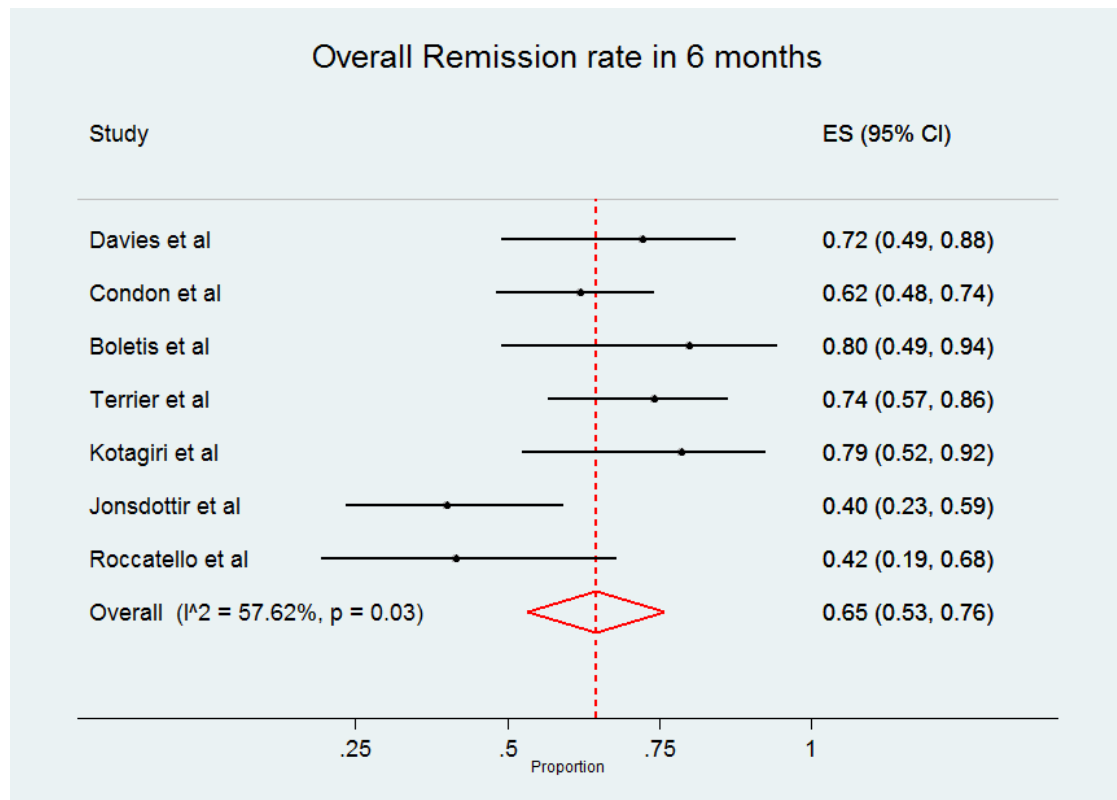


Εικόνα 6



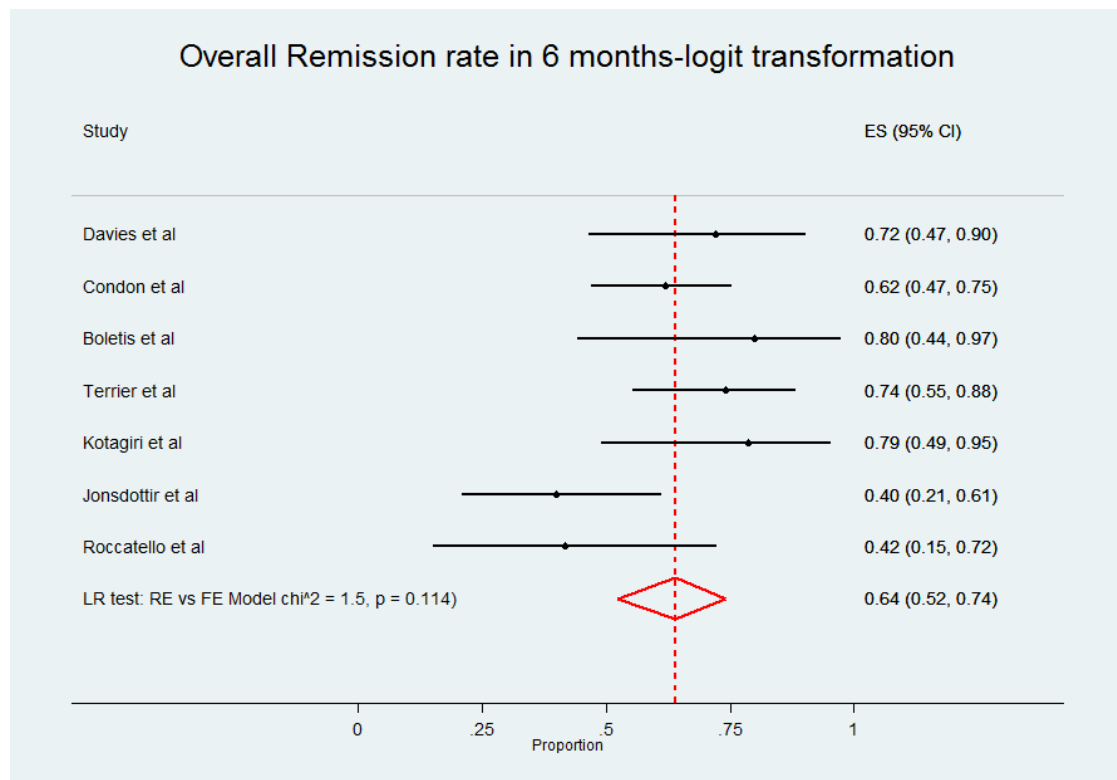
Ο συνοπτικός εκτιμητής του ποσοστού συνολικής ύφεσης στους 6 μήνες ήταν 65% (53%-76%) (Εικόνα 7). Ο υπολογισμός των διαστημάτων εμπιστοσύνης με την exact μέθοδο έδωσε πανομοιότυπα αποτελέσματα. Ο δείκτης I^2 ήταν ενδεικτικός σημαντικής ετερογένειας ($I^2=57.62\%$)

Εικόνα 7



Με logit μετασχηματισμό δεδομένων ο συνοπτικός εκτιμητής της συνολικής ύφεσης στους 6 μήνες ήταν παρόμοιος 64% (52%-74%) και ο έλεγχος LR για διαφορά μεταξύ των μοντέλων σταθερών και τυχαίων επιδράσεων ήταν στατιστικά μη σημαντικός ($p=0.114$) (Εικόνα 8).

Εικόνα 8

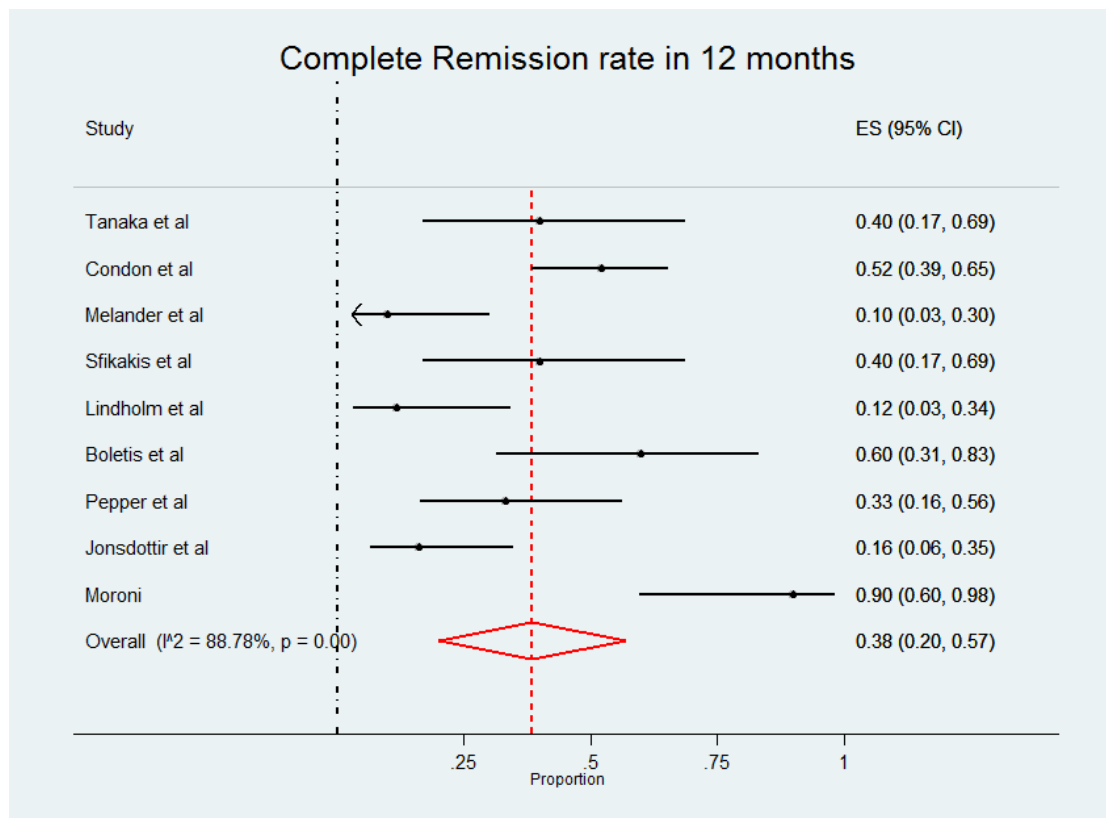


5.4.12.2 Ποσοστό ύφεσης στους 12 μήνες

Στο follow-up των 12 μηνών τα δεδομένα από 9 μελέτες συνοψίζονται στις εικόνες 9-15 με ξεχωριστές εκτιμήσεις για τους ασθενείς με πλήρη, μερική και συνολική ύφεση.

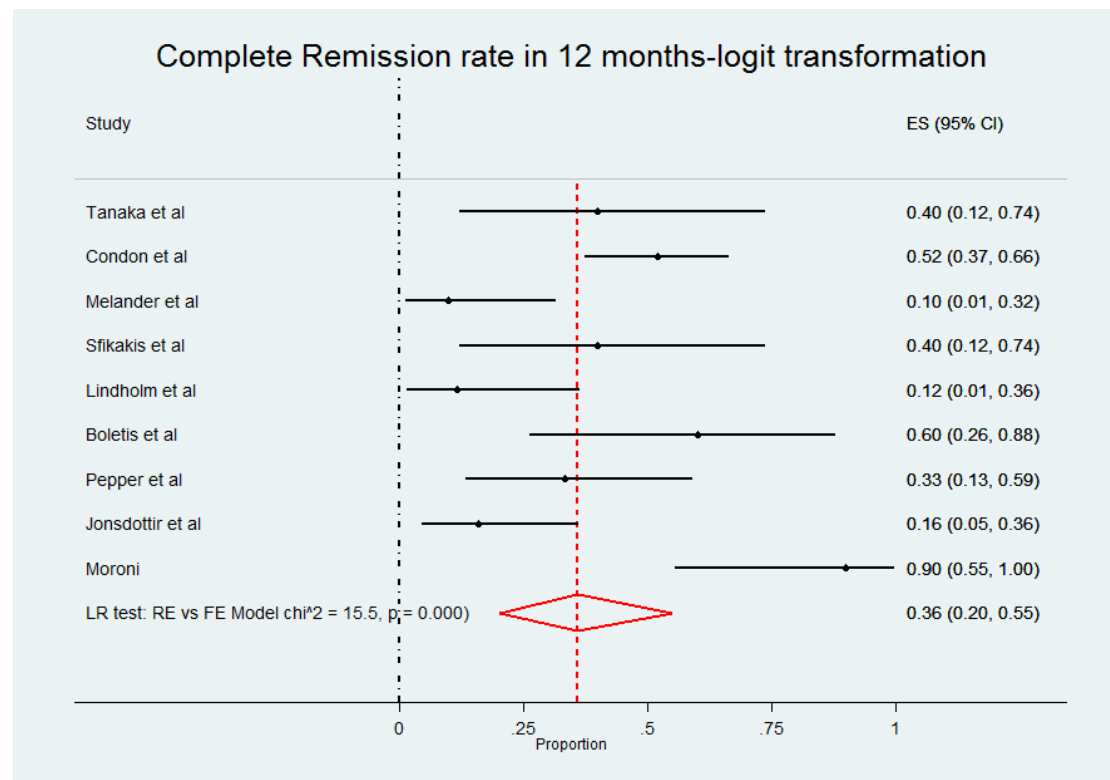
Ο συνοπτικός εκτιμητής του ποσοστού πλήρους ύφεσης στους 12 μήνες ήταν 38% (20%-57%). Ο υπολογισμός των διαστημάτων εμπιστοσύνης με την exact μέθοδο έδωσε παρόμοια αποτελέσματα. Ο δείκτης I^2 ήταν ενδεικτικός σημαντικής ετερογένειας ($I^2=88.78\%$) (Εικόνα 9).

Εικόνα 9



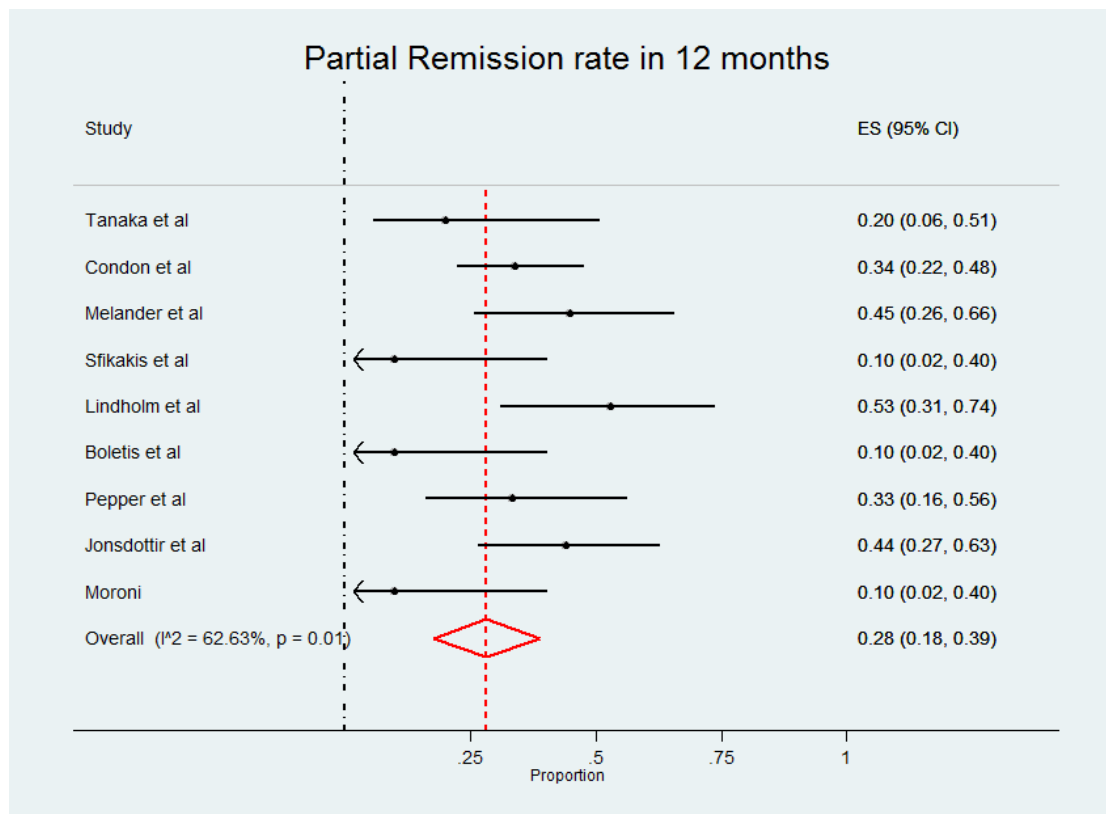
Με logit μετασχηματισμό δεδομένων ο συνοπτικός εκτιμητής της πλήρους ύφεσης στους 12 μήνες ήταν παρόμοιος 36% (20%-55%) και ο έλεγχος LR για διαφορά μεταξύ των μοντέλων σταθερών και τυχαίων επιδράσεων ήταν στατιστικά σημαντικός ($p < 0.001$) (Εικόνα 10).

Εικόνα 10



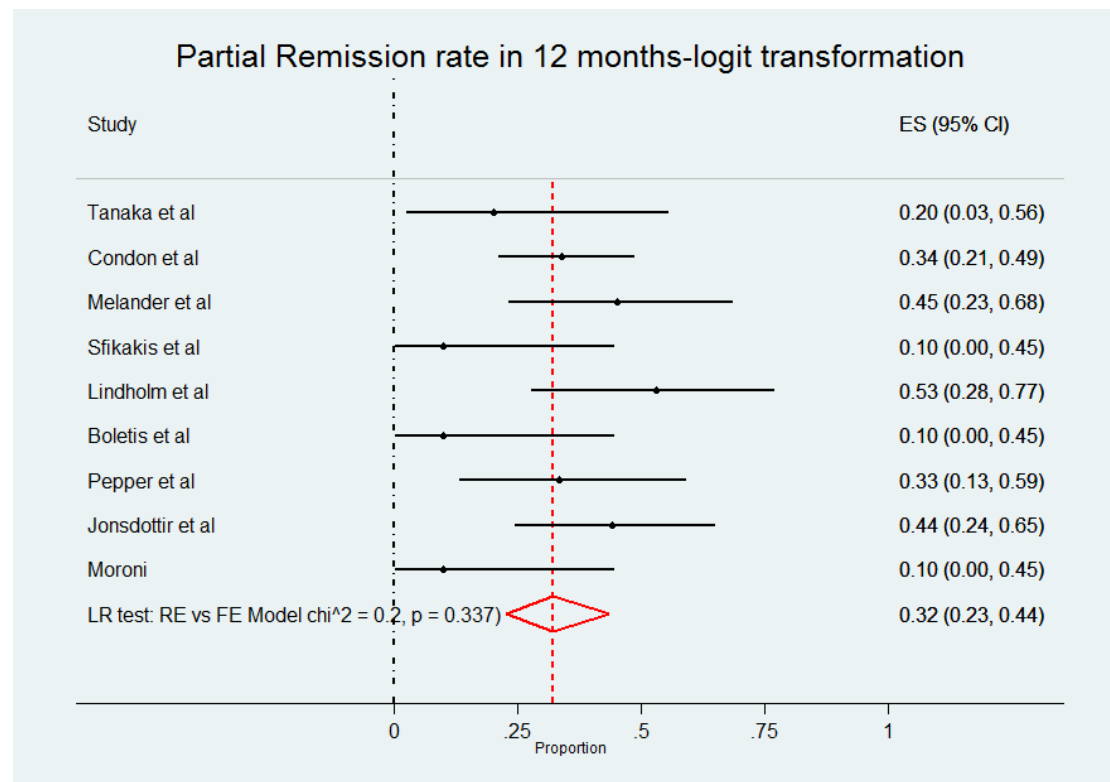
Ο συνοπτικός εκτιμητής του ποσοστού μερικής ύφεσης στους 12 μήνες ήταν 28% (18%-39%). Ο υπολογισμός των διαστημάτων εμπιστοσύνης με την exact μέθοδο έδωσε παρόμοια αποτελέσματα. Ο δείκτης I^2 ήταν ενδεικτικός σημαντικής ετερογένειας ($I^2=62.63\%$) (Εικόνα 11).

Εικόνα 11



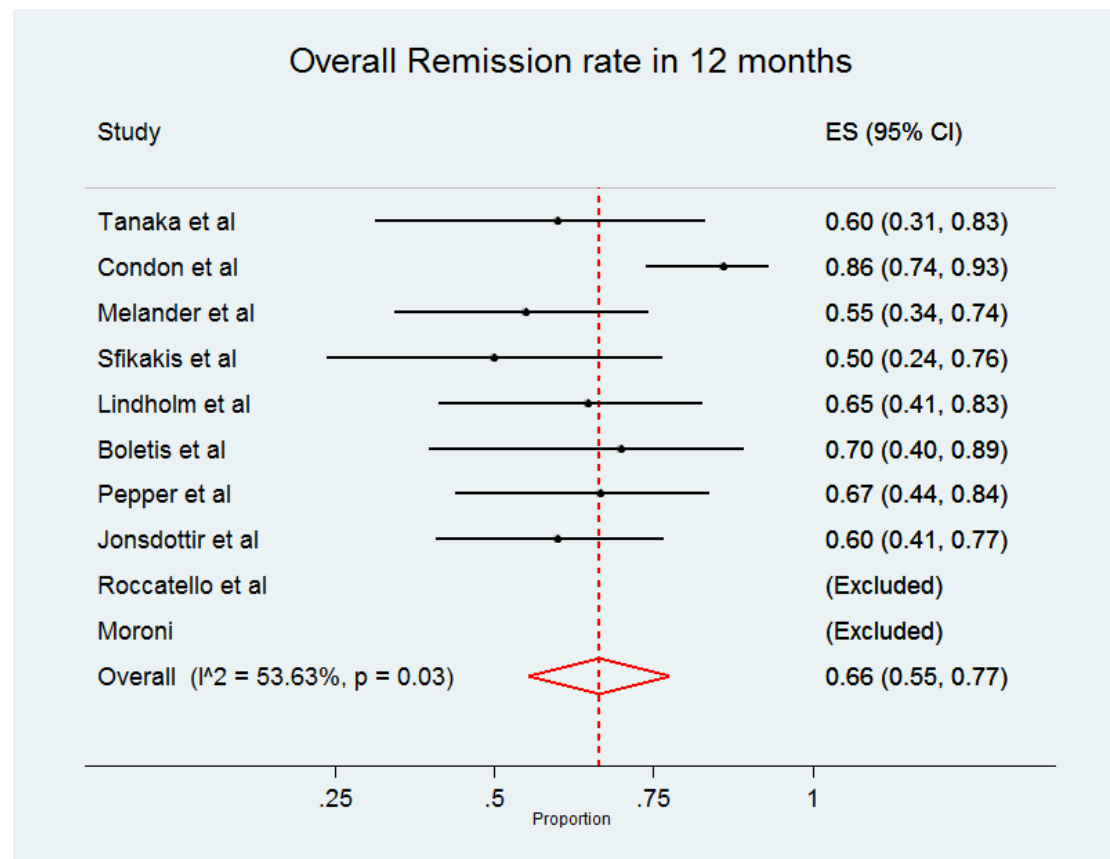
Με logit μετασχηματισμό δεδομένων ο συνοπτικός εκτιμητής της μερικής ύφεσης στους 12 μήνες ήταν παρόμοιος 32% (23%-44%) και ο έλεγχος LR για διαφορά μεταξύ των μοντέλων σταθερών και τυχαίων επιδράσεων ήταν στατιστικά μη σημαντικός ($p=0.337$) (Εικόνα 12).

Εικόνα 12



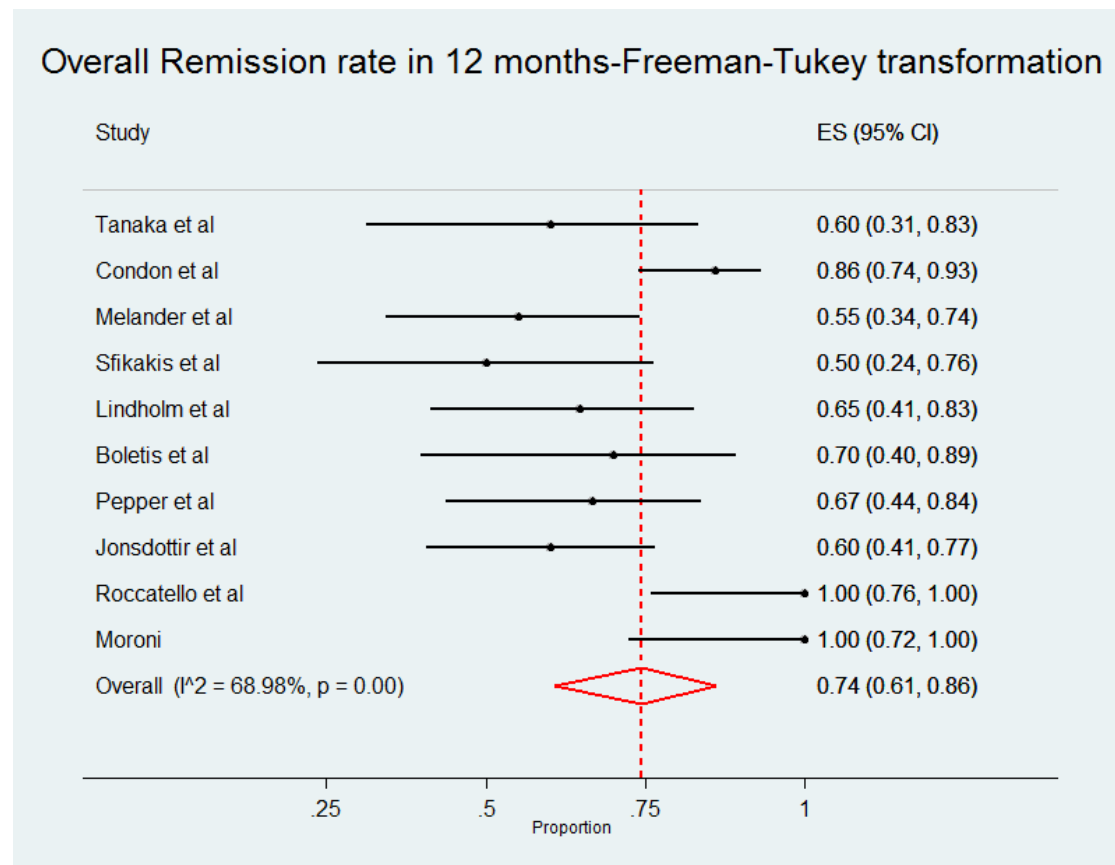
Ο συνοπτικός εκτιμητής του ποσοστού ολικής ύφεσης στους 12 μήνες ήταν 66% (55%-77%). Ο υπολογισμός των διαστημάτων εμπιστοσύνης με την exact μέθοδο έδωσε παρόμοια αποτελέσματα. Ο δείκτης I^2 ήταν ενδεικτικός σημαντικής ετερογένειας ($I^2=62.63\%$) (Εικόνα 13).

Εικόνα 13

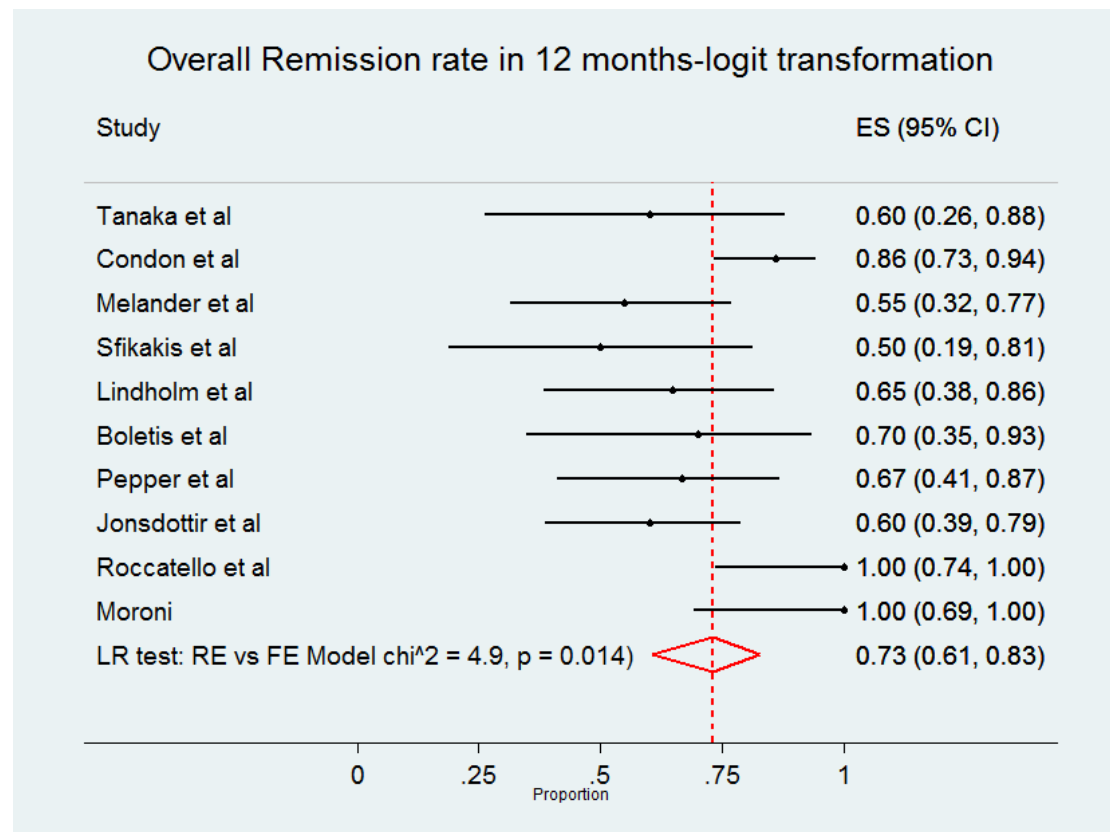


Οι μελέτες των Roccatello et al και Moroni et al εξαιρέθηκαν λόγω ακραίων τιμών ποσοστού ύφεσης ($p=1$). Για να συμπεριληφθούν οι ακραίες τιμές ακολούθησαν μετασχηματισμοί Freeman-Tukey arcsine και logit και ο συνοπτικός εκτιμητής διαμορφώθηκε στο 74%(61%-86%) και 73%(61%-83%) αντίστοιχα. Ο δείκτης I^2 ήταν ενδεικτικός σημαντικής ετερογένειας ($I^2=53.63\%-68.98\%$) (Εικόνα 14-15).

Εικόνα 14



Εικόνα 15

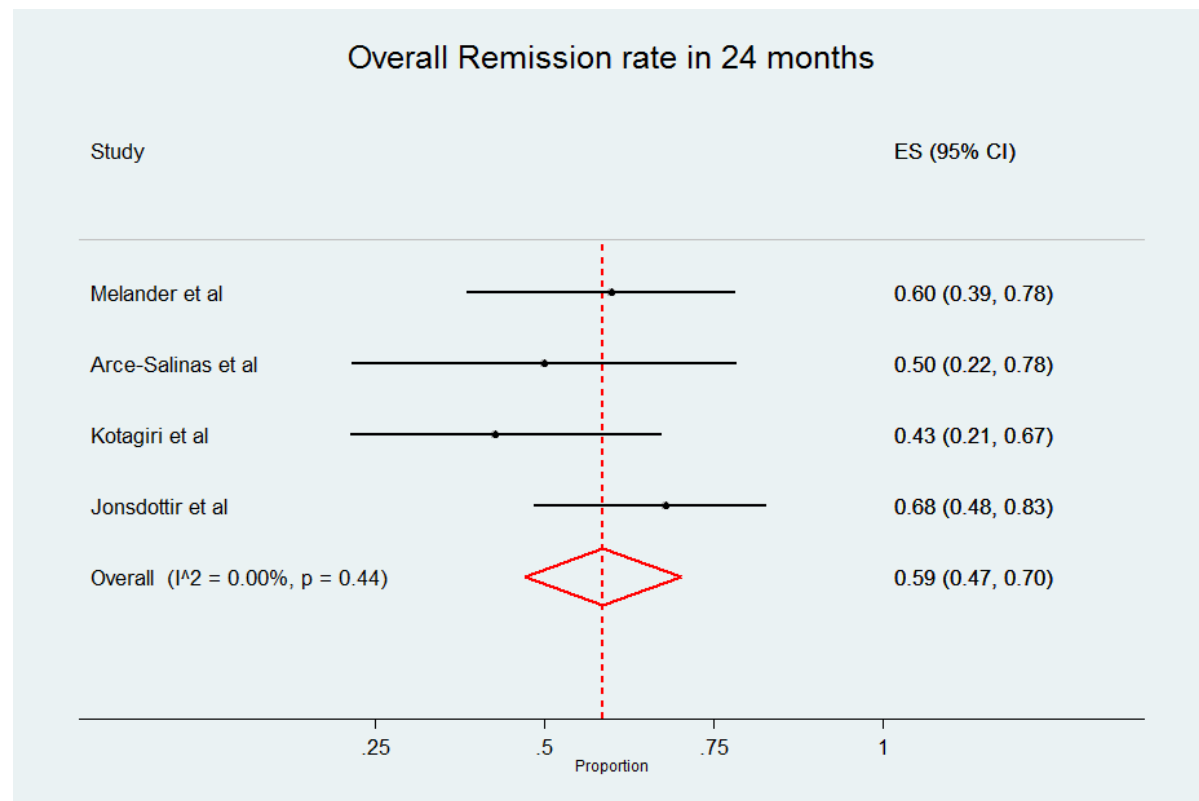


5.4.12.3 Ποσοστό ύφεσης στους 24 μήνες

Στο follow-up των 24 μηνών τα δεδομένα από 4 μελέτες συνοψίζονται στην εικόνα 16 και αφορούν μόνο την συνολική ύφεση.

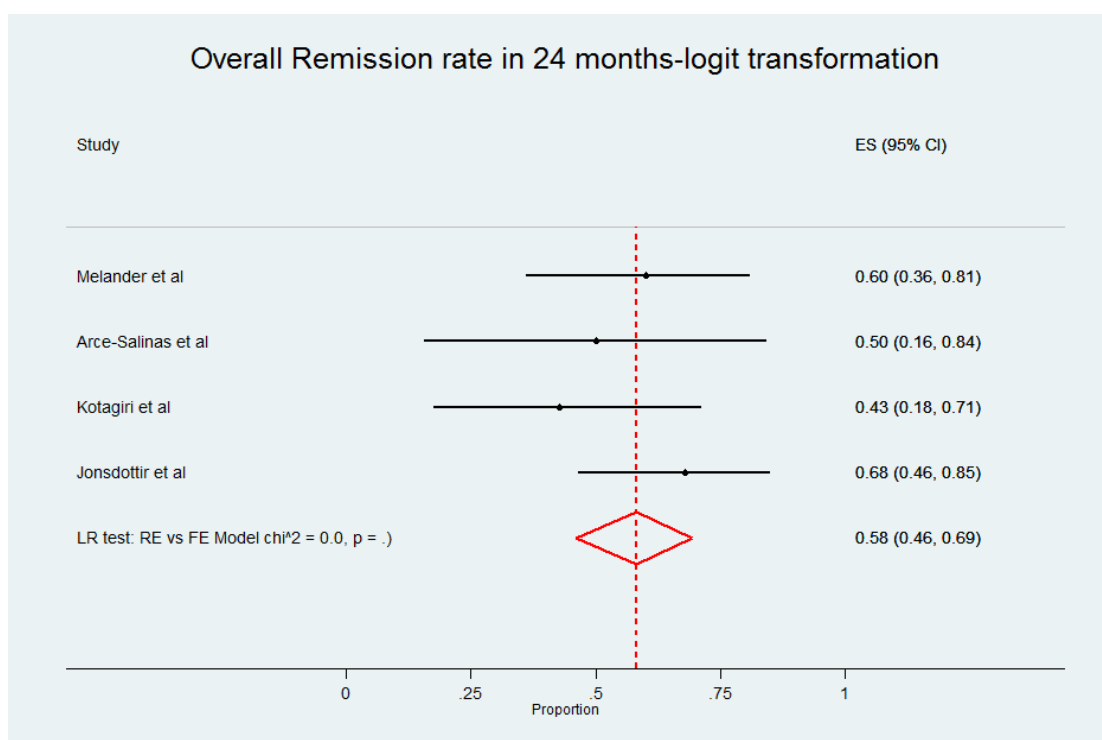
Ο συνοπτικός εκτιμητής του ποσοστού συνολικής ύφεσης στους 24 μήνες ήταν 59%(47%-70%). Ο δείκτης ετερογένειας δεν ήταν ενδεικτικός ύπαρξης μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών (I^2 : 0%, $p=0.44$).

Εικόνα 16



Με logit μετασχηματισμό δεδομένων ο συνοπτικός εκτιμητής της συνολικής ύφεσης στους 24 μήνες ήταν παρόμοιος 58% (46%-69%) (Εικόνα 17).

Εικόνα 17



5.4.12.4 Ανάλυση ευαισθησίας

Για την ανάλυση ευαισθησίας έγινε επαναυπολογισμός των συνοπτικών εκτιμητών μετά από την εξαίρεση μελετών με ακραίες τιμές, μελετών χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας και μελετών με διαφορά στον σχεδιασμό. Η ανάλυση αναφοράς αφορούσε το συνοπτικό εκτιμητή ολικής ύφεσης στους 12 μήνες που ήταν ίσος με 73%(61%-83%).

Με την εξαίρεση των μελετών των Roccatello et al και Moroni et al που είχαν τις πιο ακραίες τιμές ($p=1$), ο συνοπτικός εκτιμητής διαμορφώθηκε στο 67%(56%-76%).

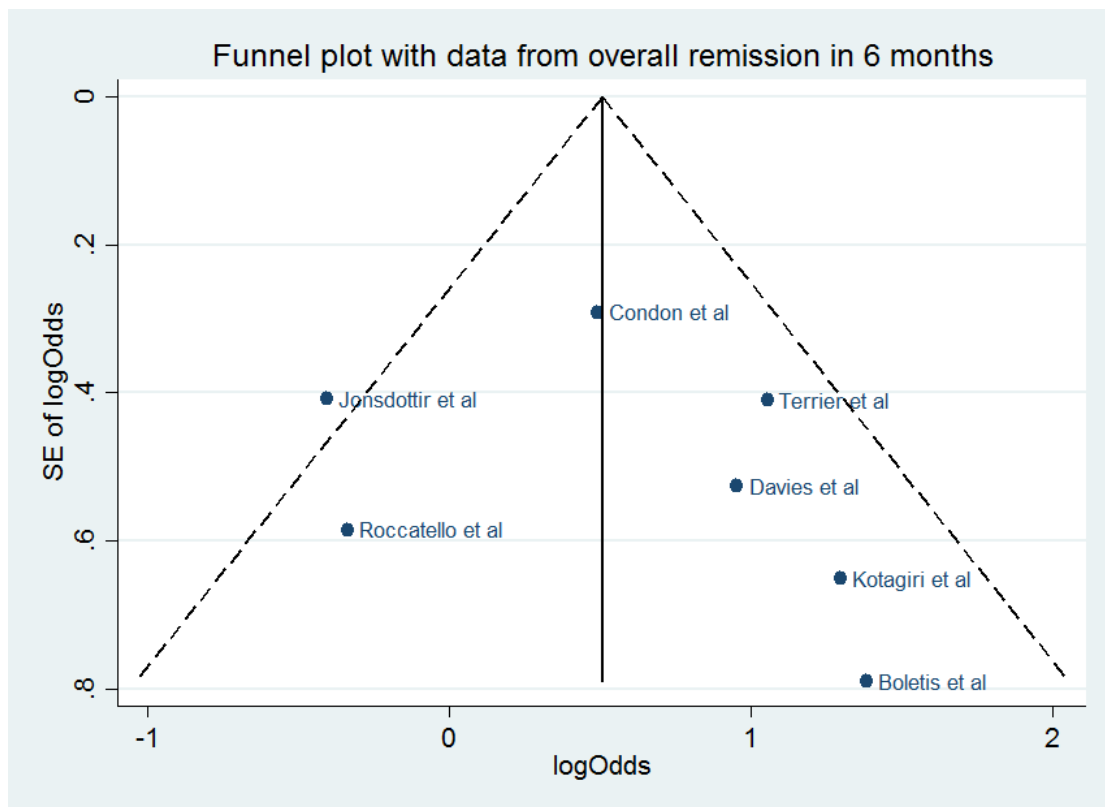
Με την εξαίρεση της μελέτης Lindholm et al λόγω μικρότερης μεθοδολογικής ποιότητας, ο συνοπτικός εκτιμητής διαμορφώθηκε στο 74%(60%-85%)

Τέλος με την εξαίρεση της μελέτης Moroni et al λόγω διαφορετικού σχεδιασμού ο συνοπτικός εκτιμητής διαμορφώθηκε στο 70%(59%-79%).

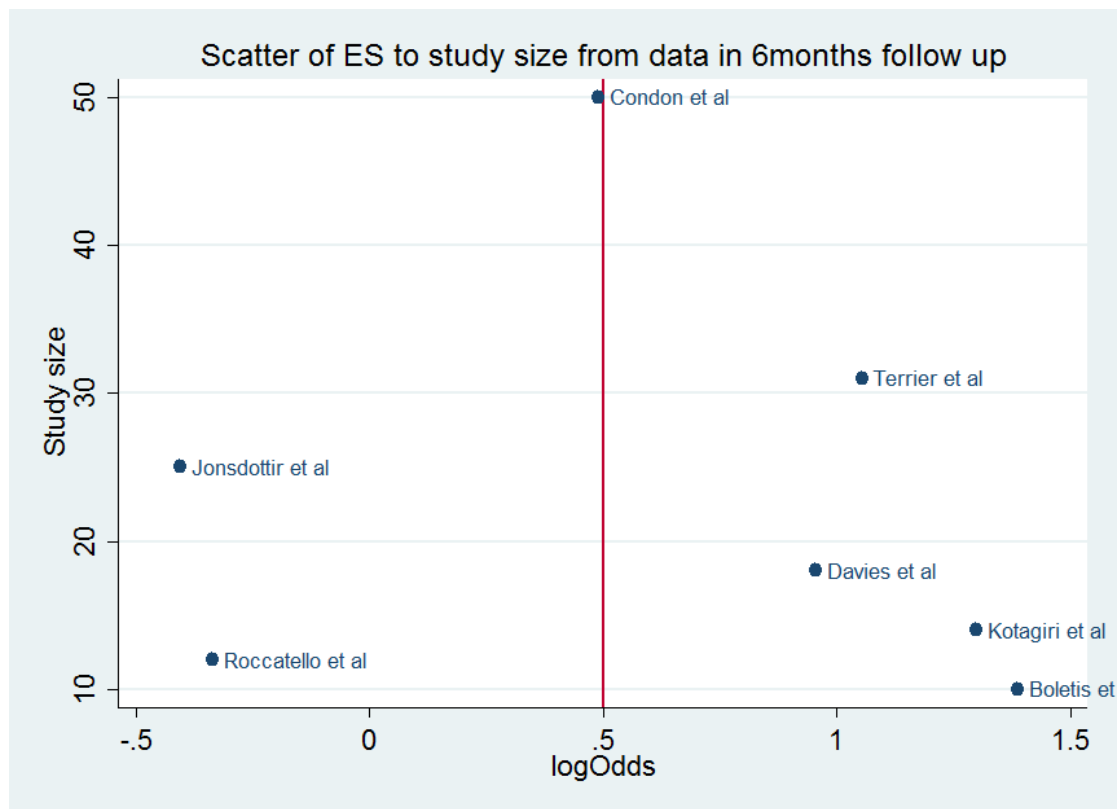
5.4.12.5 Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)

Για τη διερεύνηση πιθανού σφάλματος δημοσίευσης έγινε γραφική παράσταση «φουγάρου» (funnel plot) για τις μελέτες συνολικής ύφεσης στους 6 και 12 μήνες και συγκρίθηκε με γράφημα σκέδασης του $\text{logit}(p)$ σε συνάρτηση με το μέγεθος n των μελετών (Εικόνες 18,19).

Εικόνα 18



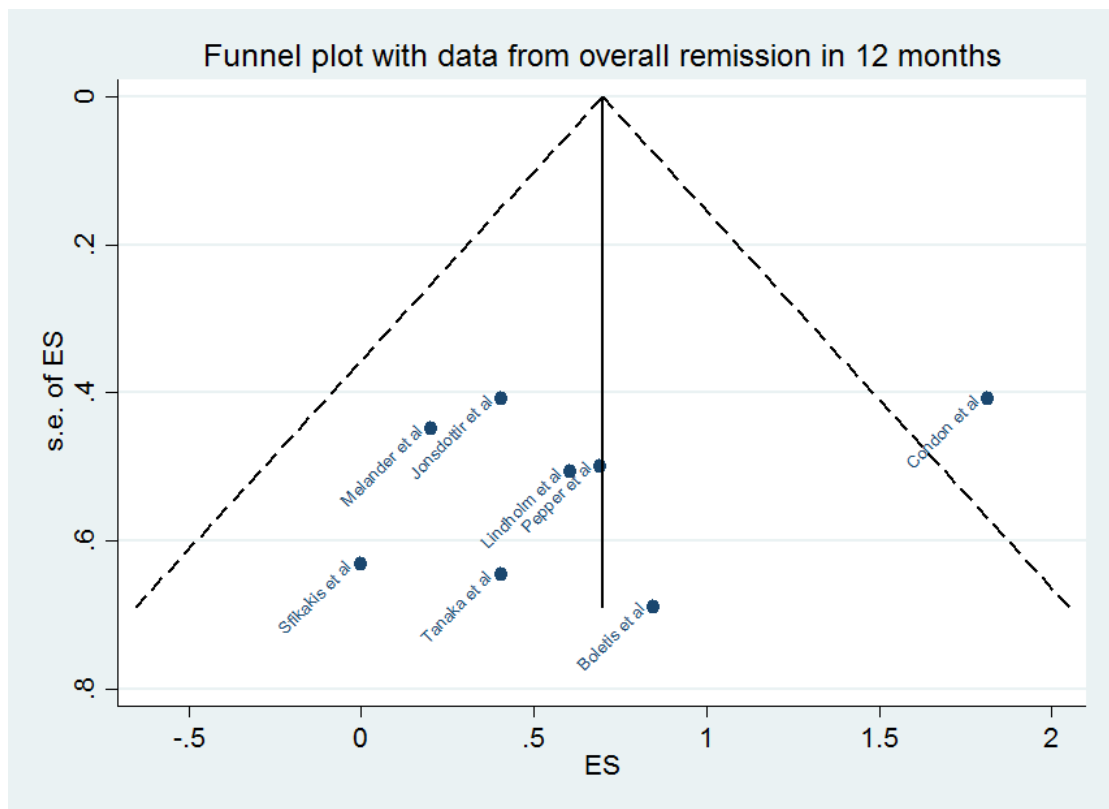
Εικόνα 19



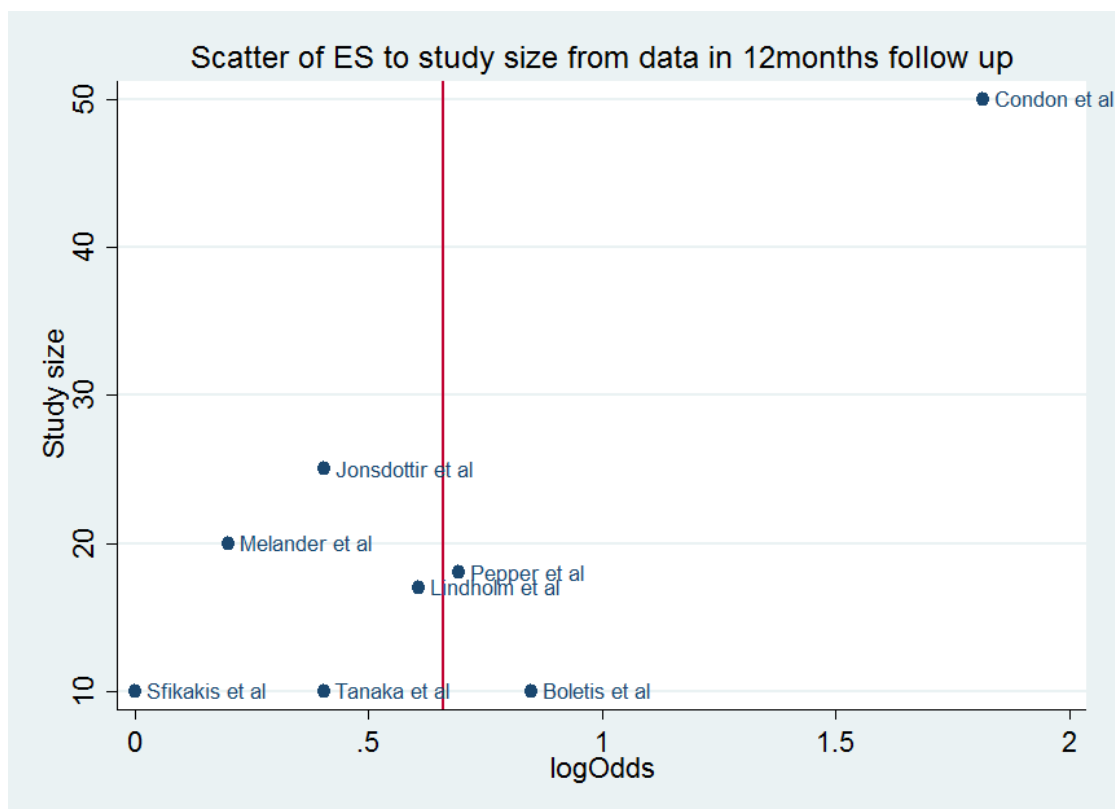
Από την οπτική αξιολόγηση των γραφημάτων δεν φαίνεται να υπάρχει small study effect. Η μηδενική υπόθεση του Egger's test H_0 : no small study effect δεν απορρίφθηκε ($p=0.553$).

Ομοίως από τις μελέτες με δεδομένα για τους 12 μήνες τα αντίστοιχα γραφήματα δεν ήταν ενδεικτικά σφάλματος δημοσίευσης (Εικόνες 20,21). Ο έλεγχος Egger's δεν είχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα και η μηδενική υπόθεση της απουσίας small study effect δεν απορρίφθηκε ($p=0.394$).

Εικόνα 20



Εικόνα 21



5.4.13 Διερεύνηση ετερογένειας μεταξύ των μελετών - Μετα-παλινδρόμηση

(Meta-regression)

Για την διερεύνηση της πιθανής επίδρασης των επιμέρους χαρακτηριστικών των μελετών στο τελικό αποτέλεσμα έγινε έλεγχος μετα-παλινδρόμησης για τις μεταβλητές : πρωτόκολλο χορήγησης RTX (ποιοτική μεταβλητή), είδος πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής αγωγής (ποιοτική μεταβλητή) και χορηγός (δίτιμη ποιοτική μεταβλητή). Η ανάλυση έγινε με εξαρτημένη μεταβλητή το $\text{logit}(p)$ στους 6 και 12 μήνες χρησιμοποιώντας μονοπαραγοντικά μοντέλα λόγω μικρού αριθμού μελετών.

5.4.13.1 Πρωτόκολλο RTX

Τα πρωτόκολλα χορήγησης του RTX διέφεραν μεταξύ των μελετών όπως παρουσιάστηκε στην περιγραφή των χαρακτηριστικών τους (Πίνακας 7). Στις μελέτες που ήταν συγκρίσιμες στους 12 μήνες χρησιμοποιήθηκαν 4 διαφορετικά πρωτόκολλα.

Ωστόσο η μεταβλητή treatment διαμορφώθηκε σε 3 κατηγορίες: a για το πρωτόκολλο A, b για το πρωτόκολλο B και c για τα υπόλοιπα πρωτόκολλα. Από τον έλεγχο μετα-παλινδρόμησης το είδος του πρωτοκόλλου δεν φάνηκε να επιδρά επεξηγηματικά με στατιστικά σημαντικό τρόπο (Πίνακας 14)..

5.4.13.2 Πρόσθετη θεραπεία (Add-on treatment)

Εκτός της χορήγησης RTX στην πλειοψηφία των μελετών χορηγήθηκαν επιπλέον ειδικά ανοσοκατασταλτικά σχήματα (MMF ή CYC). Η μεταβλητή addon είχε 2 κατηγορίες για να περιγράψει τις μελέτες που προέβλεπαν τη χορήγηση MMF ή CYC (addon1) ή τη χορήγηση άλλης ή και καμίας ειδικής ανοσοκατασταλτικής αγωγής (addon2). Από το μοντέλο μετα-παλινδρόμησης των μελετών με follow-up στους 12 μήνες προέκυψε στατιστικά μη σημαντική επίδραση της πρόσθετης αγωγής στο θεραπευτικό αποτέλεσμα (Πίνακας 14).

5.4.13.3 Χορηγός μελέτης

Η δίτιμη μεταβλητή “χορηγός μελέτης” περιγράφει τις 2 ομάδες που δημιουργήθηκαν ανάλογα με το αν η χρηματοδότηση της εκάστοτε μελέτης σχετιζόταν με την εταιρεία παραγωγής του RTX. Η μελέτη μετα-παλινδρόμησης ήταν δυνατή για το follow-up των 6 μηνών γιατί καμία από τις μελέτες που περιλαμβάνονταν στους 12 μήνες δεν είχε χορηγία από την εταιρεία παραγωγής του RTX. Από το μοντέλο μετα-παλινδρόμησης δεν φάνηκε η χορηγία να επιδρά με στατιστικά σημαντικό τρόπο στο αποτέλεσμα (Πίνακας 14).

Πίνακας 14. Μονοπαραγοντικά μοντέλα μετα-παλινδρόμησης

Μονοπαραγοντικά μοντέλα	Αριθμός μελετών(n)	β-coefficient*	Ποσοστό ύφεσης (95% CI)**	p-value	Adjusted R ^{2***}
Θεραπευτικό πρωτόκολλο	8			0.123	100%
A	5	0.01	0.59 (0.45-0.72)		
B	2	0.97	0.79 (0.63-0.89)		
Άλλο	1	0.38	0.60 (0.22-0.88)		
Πρόσθετη θεραπεία	8			0.415	-6.8%
CYC/MMF	5	0.80	0.69 (0.52-0.81)		
Άλλη	3	-0.44	0.58 (0.34-0.79)		
Χορηγία	6			0.271	32.91%
Ναι	2	0.70	0.75 (0.46-0.91)		
Όχι	4	0.43	0.60 (0.39-0.78)		

* β-coefficient: Όπως προκύπτουν από το μοντέλο $y_i = x_i\beta + u_i + \varepsilon_i$, όπου $u_i \sim N(0, \tau^2)$ and $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2_i)$

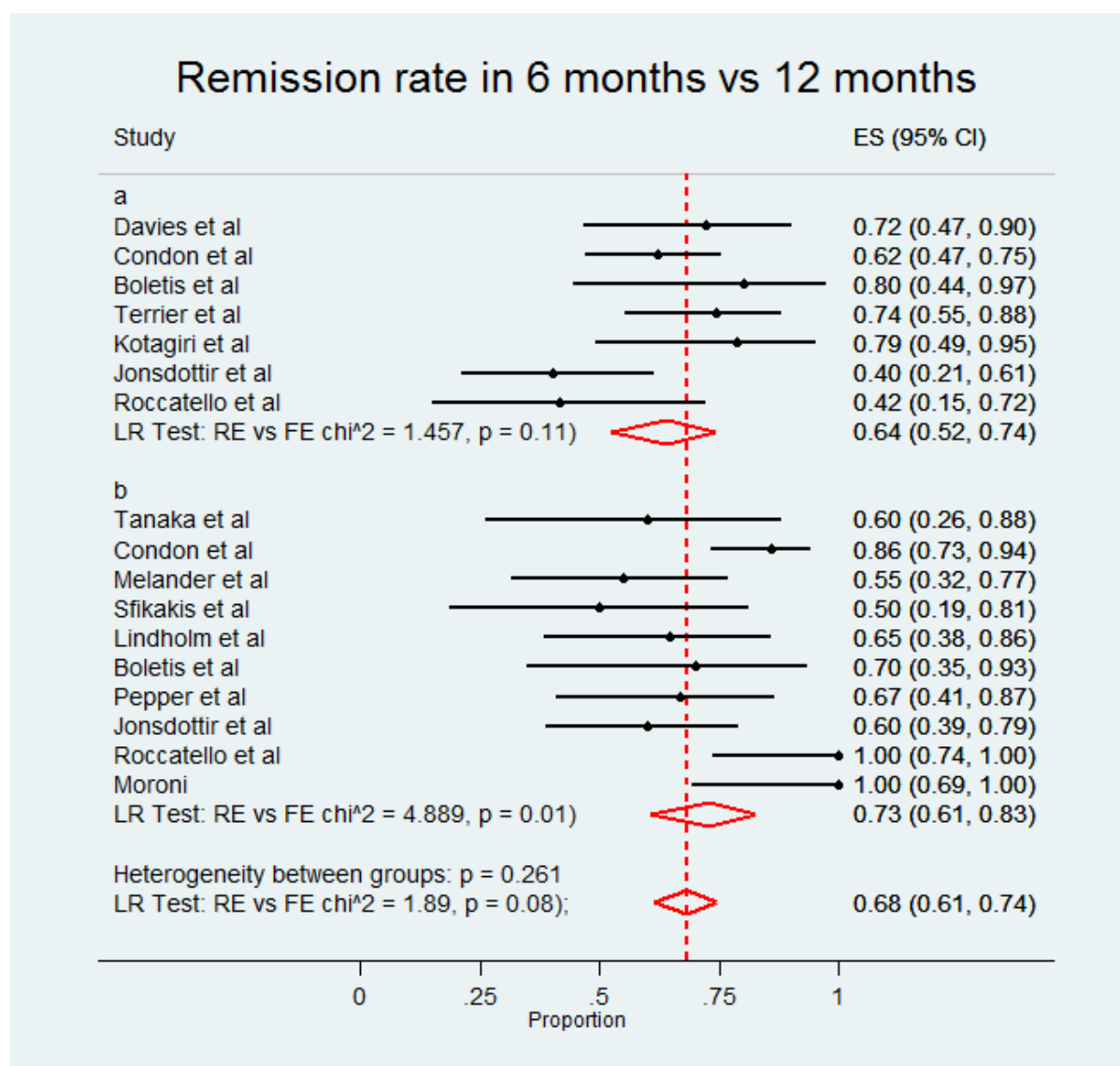
** Ποσοστό ύφεσης: Τα ποσοστά ύφεσης για την κάθε υποκατηγορία στην αρχική κλίμακα

***Adjusted R²: η σχετική μείωση της “μεταξύ των μελετών” μεταβλητότητας για το κάθε μοντέλο

5.4.14 Σύγκριση ποσοστού ύφεσης στους 6 και στους 12 μήνες

Η χορήγηση RTX διαφέρει ως προς τις άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ως προς το χρόνο έναρξης της επίδρασης, το διάστημα δράσης και τον αναμενόμενο χρόνο ανταπόκρισης στη θεραπεία, που θεωρείται μεγαλύτερος από τις άλλες θεραπείες. Από την ανάλυση υπο-ομάδων με κριτήριο το follow-up των 6 ή 12 μηνών τα αντίστοιχα forest plots και ο έλεγχος ετερογένειας μεταξύ των υπο-ομάδων δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p=0.261$) (Εικόνα 22).

Εικόνα 22



5.5 Συζήτηση

Η εισαγωγή του RTX στη θεραπεία του ΣΕΛ την τελευταία δεκαετία είχε ως σκοπό τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου με σχετικά ασφαλές προφίλ σε ένα νόσημα με μεγάλη κλινική ετερογένεια και με σημαντικά ποσοστά ανθεκτικότητας και τοξικότητας στις υπάρχουσες θεραπείες. Η ΝΛ σαν κλινική εκδήλωση έχει ξεχωριστό κλινικό ενδιαφέρον γιατί επηρεάζει την πρόγνωση, την νεφρική αλλά και τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του RTX στη ΝΛ προκύπτουν είτε από μελέτες ασθενών με ΣΕΛ,

ένα ποσοστό των οποίων έχει νεφρική προσβολή, είτε από μελέτες αποκλειστικά ασθενών με ΝΛ που λαμβάνουν το RTX. Οι αντίστοιχες RCT's είναι πολύ περιορισμένες σε αριθμό, αφορούν ασθενείς με ανθεκτική νόσο και έχουν διαφορές στα ανοσοκατασταλτικά σχήματα που λαμβάνει η εκάστοτε ομάδα ελέγχου, κάτι που καθιστά τη διενέργεια μετα-ανάλυσης αδύνατη. Παρότι οι RCT's απέτυχαν να αποδείξουν επιπλέον όφελος από τη χορήγηση του RTX στη θεραπεία του ΣΕΛ ή της ΝΛ, η επιστημονική κοινότητα συνεχίζει να θεωρεί το RTX σαν εναλλακτική θεραπεία για τις ανθεκτικές μορφές της νόσου.

Η μοναδική διαθέσιμη μετα-ανάλυση που μελέτησε τη δράση του RTX σε ασθενείς με ΣΕΛ συνέθεσε μελέτες παρατήρησης και έδειξε ότι το RTX είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με σοβαρή και ανθεκτική μορφή της νόσου οδηγώντας σε μείωση του σκορ ενεργότητας, μείωση της λευκωματουρίας και μείωση της χορηγούμενης δόσης CS (Lan et al., 2012).

Στην παρούσα μελέτη το RTX φάνηκε επίσης να έχει αποτελεσματικότητα στην θεραπεία της ανθεκτικής ή/και υποτροπιάζουσας μορφής της ΝΛ με ποσοστά συνολικής ύφεσης συγκρίσιμα με αυτά των εγκεκριμένων θεραπειών. Πιο συγκεκριμένα το ποσοστό συνολικής ύφεσης στους 6 μήνες που εκτιμήθηκε ήταν 65% (53%-76%). Σε μια μελέτη 85 ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά που έλαβε MMF, το αντίστοιχο ποσοστό συνολικής ύφεσης ήταν 63.5% (Rivera et al., 2014). Κατ' αντιστοιχία για το follow-up των 12 μηνών το ποσοστό συνολικής ύφεσης μετά από χορήγηση RTX (73%) είναι συγκρίσιμο με τα ποσοστά ύφεσης που παρατηρήθηκαν σε δυο μελέτες όπου παρόμοιοι πληθυσμοί έλαβαν CYC και MMF (65% και 77% αντίστοιχα) (Ioannidis et al., 2000, Rivera et al., 2014).

Λόγω της παρουσίας ετερογένειας μεταξύ των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση, έγινε προσπάθεια διερεύνησης και επεξήγησής της με

έλεγχο των παραγόντων: πρωτόκολλο χορήγησης RTX, είδος πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής αγωγής και χορηγός, χωρίς ωστόσο να προκύψει στατιστικά σημαντική επίδραση σε κανένα από τα παραπάνω. Η πραγματική κλινική ετερογένεια της νόσου, ο ιδιαίτερα ετερογενής πληθυσμός των μελετών (υποτροπιάζουσες ή/και ανθεκτικές μορφές ΝΛ) και τα διαφορετικά κριτήρια ύφεσης που χρησιμοποιήθηκαν μεταξύ των μελετών μπορεί να συμμετέχουν στην παρατηρούμενη ανομοιογένεια.

Ειδικότερα για τα κριτήρια ύφεσης της νόσου ενδεικτικό είναι ότι χρησιμοποιήθηκαν 9 διαφορετικά κριτήρια μεταξύ των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης. Ενδιαφέρον είναι ότι παρόλο που οι ασθενείς των μελετών δεν ήταν απίθανο να έχουν στοιχεία χρονιότητας και εγκατεστημένη νεφρική βλάβη λόγω της ανθεκτικής ή υποτροπιάζουσας φύσης του νοσήματος, και άρα να είναι αδύνατο να επιστρέψουν σε φυσιολογικές τιμές αναφοράς, τα κριτήρια ύφεσης δεν συνυπολόγιζαν αυτόν τον παράγοντα, οδηγώντας έτσι ενδεχομένως σε υποεκτίμηση του πραγματικού ποσοστού ύφεσης της ΝΛ. Η επιλογή κοινών κριτηρίων ύφεσης αλλά και η προσαρμογή τους σε περιπτώσεις εγκατεστημένης βλάβης μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση της μεροληψίας.

Τα ποσοστά συνολικής ύφεσης της ΝΛ μετά τη χορήγηση του RTX στους 6 και 12 μήνες έδειξαν μια τάση αύξησης του ποσοστού ύφεσης στο δεύτερο follow-up. Η διάρκεια εξάλειψης των Β-κυττάρων από το RTX διαρκεί 6-9 μήνες. Σε κάθε περίπτωση η παρακολούθηση ασθενών τουλάχιστον για 12 μήνες μετά την έγχυση του RTX είναι αναγκαία για την αξιολόγηση τόσο του μακροπρόθεσμου οφέλους όσο και για την ενδεχόμενη εμφάνιση υποτροπής.

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση του RTX ήταν οι λοιμώξεις, η ουδετεροπενία και οι αντιδράσεις έγχυσης σε ποσοστά

παρόμοια με αυτά που αναφέρονται σε άλλες μελέτες (Lan et al., 2012). Από την παρούσα μελέτη φαίνεται το RTX να έχει ένα σχετικά ασφαλές προφίλ.

Στα αρνητικά σημεία της παρούσας μελέτης αναφέρονται η σύνθεση αποτελεσμάτων από μελέτες παρατήρησης και όχι από τυχαιοποιημένες μελέτες και η εισαγωγή μελετών με μικρό δείγμα που καθιστούν τα αποτελέσματά της πιο ευάλωτα σε μεροληπτικούς κινδύνους

Συμπερασματικά το RTX φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της ανθεκτικής ή/και υποτροπιάζουσας ΝΛ με σχετικά ασφαλές προφίλ.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να προσβάλλει διάφορα όργανα. Η νεφρική προσβολή είναι μια συχνή και χαρακτηριστική εκδήλωση του νοσήματος επηρεάζοντας την πρόγνωση των ασθενών. Παρά την χορήγηση εντατικών θεραπευτικών σχημάτων ένα ποσοστό των ασθενών με νεφρίτιδα του λύκου (ΝΛ) εμφανίζει ανθεκτικότητα στην θεραπεία, συχνές υποτροπές ή και ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Η ριτουξιμάμπη (rituximab – RTX) είναι ένα χημειοκίμο μονοκλωνικό αντίσωμα που δοκιμάστηκε πιλοτικά σε ανθεκτικές και υποτροπιάζουσες μορφές της ΝΛ την τελευταία δεκαετία με σκοπό την επαγωγή της ύφεσης της νόσου.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του RTX ως θεραπεία επαγωγής ύφεσης στους ασθενείς με ΝΛ μέσω της διενέργειας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.

Μέθοδος: Έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και επιλογή των αντίστοιχων μελετών βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων εισαγωγής/αποκλεισμού. Σαν μέγεθος επίδρασης ορίστηκε το ποσοστό των ασθενών που παρουσίαζε μερική/πλήρη ύφεση μετά τη λήψη του RTX στο follow-up των 6, 12 και 24 μηνών. Η μετα-ανάλυση έγινε με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Ο έλεγχος της ετερογένειας έγινε με μονοπαραγοντικά μοντέλα μετα-παλινδρόμησης βάσει τριών μεταβλητών (πρωτόκολλο χορήγησης RTX, είδος πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής αγωγής, χορηγία μελέτης).

Αποτελέσματα: Από 333 πιθανές αναφορές 19 μελέτες επιλέχθηκαν για τη συστηματική ανασκόπηση από τις οποίες οι 17 ήταν μελέτες παρατήρησης (294 ασθενείς) και οι 2 ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η μετα-ανάλυση έγινε με σύνθεση των δεδομένων από 14 μελέτες. Από τον υπολογισμό των συνοπτικών εκτιμητών σε διαφορετικές χρονικές στιγμές: 1) στους 6 μήνες 31% (20%-46%) των ασθενών παρουσίαζε πλήρη ύφεση ενώ μερική ύφεση είχε το 29% (15%-47%) 2) στους 12 μήνες πλήρη ύφεση παρουσίαζε το 36% (20%-55%) των ασθενών και μερική ύφεση το 32%(23%-44%) και 3) στους 24 μήνες το ποσοστό των ασθενών με ύφεση ήταν 59%(47%-70%). Από τον έλεγχο των τριών μεταβλητών με μεταπαλινδρόμηση για διερεύνηση της ετερογένειας, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική επίδραση στον συνοπτικό εκτιμητή. Η ανάλυση υπο-ομάδων με κριτήριο τη χρονική στιγμή του follow-up (στους 6 και 12 μήνες) ανέδειξε πιθανό μακροπρόθεσμο όφελος της αγωγής.

Συμπέρασμα: Το RTX είναι αποτελεσματικό σαν θεραπεία επαγωγής στις ανθεκτικές και υποτροπιάζουσες μορφές της ΝΛ.

Αγγλικά

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease that may affect many organs. Renal involvement is a common and typical feature of SLE that may alter prognosis. Despite the use of aggressive therapeutic protocols some patients fail to achieve remission, have frequent relapses or have adverse events related to therapy. Rituximab (RTX) is a chimeric monoclonal antibody that has been introduced in pilot studies to test its efficacy in patients with relapsing and resistant lupus nephritis (LN).

Objectives: The aim of the present study was to systematically review and meta-analyze the available data concerning the efficacy of RTX as induction therapy in patients with LN.

Methods: Electronic databases were searched to identify studies with prespecified inclusion/exclusion criteria. The measured effect size was the proportion of patients with LN achieving remission after the administration of RTX in 6, 12 and 24 months. Meta-analysis was performed with random effects model. Univariate metaregression models for 3 different variables were used to check their possible impact on heterogeneity.

Results: Out of 333 reports, 19 studies were selected for the systematic review (17 observational studies with 294 patients and 2 randomized clinical trials) and 14 studies were included in meta-analysis. From the estimation of the pooled effect at different time points: 1) at 6-month follow-up 31% (20%-46%) of patients had complete remission and 29% (15%-47%) had partial remission 2) at 12-month follow-up 36% (20%-55%) of patients achieved complete remission while 32% (23%-44%) had partial and 3) at 24 months the proportion of patients with remission was 59% (47%-70%). Meta-regression models failed to show a statistically significant effect. Sub-group analysis in two time-points (6 months vs 12 months) showed a possible long-term effect of RTX.

Conclusion: RTX is an effective treatment as induction therapy in relapsing and resistant LN.

Βιβλιογραφία

- AGMON-LEVIN, N., MOSCA, M., PETRI, M. & SHOENFELD, Y. 2012. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev*, 11, 593-5.
- AGRESTI, A. 2003. Dealing with discreteness: making 'exact' confidence intervals for proportions, differences of proportions, and odds ratios more exact. *Stat Methods Med Res*, 12, 3-21.
- ANDERS, H. J. & ROVIN, B. 2016. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*, 90, 493-501.
- APPEL, G. B., COHEN, D. J., PIRANI, C. L., MELTZER, J. I. & ESTES, D. 1987. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med*, 83, 877-85.
- ARCE-SALINAS, C. A., RODRIGUEZ-GARCIA, F. & GOMEZ-VARGAS, J. I. 2012. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol Int*, 32, 1245-9.
- ARENDS, S., GROOTSCHOLTEN, C., DERKSEN, R. H., BERGER, S. P., DE SEVAUX, R. G., VOSKUYL, A. E., BIJL, M., BERDEN, J. H. & DUTCH WORKING PARTY ON SYSTEMIC LUPUS, E. 2012. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 71, 966-73.
- AUSTIN, H. A., 3RD, KLIPPEL, J. H., BALOW, J. E., LE RICHE, N. G., STEINBERG, A. D., PLOTZ, P. H. & DECKER, J. L. 1986. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*, 314, 614-9.
- BECKWITH, H. & LIGHTSTONE, L. 2014. Rituximab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephron Clin Pract*, 128, 250-4.
- BERTSIAS, G. K., TEKTONIDOU, M., AMOURA, Z., ARINGER, M., BAJEMA, I., BERDEN, J. H., BOLETIS, J., CERVERA, R., DORNER, T., DORIA, A., FERRARIO, F., FLOEGE, J., HOUSSIAU, F. A., IOANNIDIS, J. P., ISENBERG, D. A., KALLENBERG, C. G., LIGHTSTONE, L., MARKS, S. D., MARTINI, A., MORONI, G., NEUMANN, I., PRAGA, M., SCHNEIDER, M., STARRA, A., TESAR, V., VASCONCELOS, C., VAN VOLLENHOVEN, R. F., ZAKHAROVA, H., HAUBITZ, M., GORDON, C., JAYNE, D., BOUMPAS, D. T., EUROPEAN LEAGUE AGAINST, R., EUROPEAN RENAL ASSOCIATION-EUROPEAN, D. & TRANSPLANT, A. 2012. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 71, 1771-82.
- BOLETIS, J. N., MARINAKI, S., SKALIOTI, C., LIONAKI, S. S., INIOTAKI, A. & SFIKAKIS, P. P. 2009. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 2157-60.
- BORCHERS, A. T., KEEN, C. L., SHOENFELD, Y. & GERSHWIN, M. E. 2004. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 3, 423-53.
- CASTREJON, I., TANI, C., JOLLY, M., HUANG, A. & MOSCA, M. 2014. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. *Clin Exp Rheumatol*, 32, S-85-95.

- CATAPANO, F., CHAUDHRY, A. N., JONES, R. B., SMITH, K. G. & JAYNE, D. W. 2010. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant*, 25, 3586-92.
- CHANDLER, J. & HOPEWELL, S. 2013. Cochrane methods--twenty years experience in developing systematic review methods. *Syst Rev*, 2, 76.
- CHEN, Y. E., KORBET, S. M., KATZ, R. S., SCHWARTZ, M. M., LEWIS, E. J. & COLLABORATIVE STUDY, G. 2008. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 46-53.
- CONDON, M. B., ASHBY, D., PEPPER, R. J., COOK, H. T., LEVY, J. B., GRIFFITH, M., CAIRNS, T. D. & LIGHTSTONE, L. 2013. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*, 72, 1280-6.
- DANCHENKO, N., SATIA, J. A. & ANTHONY, M. S. 2006. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15, 308-18.
- DAVIES, R. J., SANGLE, S. R., JORDAN, N. P., ASLAM, L., LEWIS, M. J., WEDGWOOD, R. & D'CRUZ, D. P. 2013. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus*, 22, 574-82.
- DERSIMONIAN, R. & LAIRD, N. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7, 177-88.
- EGNER, W. 2000. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol*, 53, 424-32.
- FABER, T., RAVAUD, P., RIVEROS, C., PERRODEAU, E. & DECHARTRES, A. 2016. Meta-analyses including non-randomized studies of therapeutic interventions: a methodological review. *BMC Med Res Methodol*, 16, 35.
- FENG, L., DENG, J., HUO, D. M., WU, Q. Y. & LIAO, Y. H. 2013. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*, 18, 104-10.
- GINZLER, E. M., DOOLEY, M. A., ARANOW, C., KIM, M. Y., BUYON, J., MERRILL, J. T., PETRI, M., GILKESON, G. S., WALLACE, D. J., WEISMAN, M. H. & APPEL, G. B. 2005. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*, 353, 2219-28.
- GORDON, C., JAYNE, D., PUSEY, C., ADU, D., AMOURA, Z., ARINGER, M., BALLERIN, J., CERVERA, R., CALVO-ALEN, J., CHIZZOLINI, C., DAYER, J., DORIA, A., FERRARIO, F., FLOEGE, J., GUILLEVIN, L., HAUBITZ, M., HIEPE, F., HOUSSIAU, F., LESAVRE, P., LIGHTSTONE, L., MERONI, P., MEYER, O., MOULIN, B., O'REILLY, K., PRAGA, M., SCHULZE-KOOPS, H., SINICO, R., SMITH, K., TINCANI, A., VASCONCELOS, C. & HUGHES, G. 2009. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus*, 18, 257-63.
- GOURLEY, M. F., AUSTIN, H. A., 3RD, SCOTT, D., YARBORO, C. H., VAUGHAN, E. M., MUIR, J., BOUMPAS, D. T., KLIPPEL, J. H., BALOW, J. E. & STEINBERG, A. D. 1996. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 125, 549-57.
- GROOTSCHOLTEN, C. & BERDEN, J. H. 2006. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant*, 21, 1465-9.
- GROOTSCHOLTEN, C., LIGTENBERG, G., HAGEN, E. C., VAN DEN WALL BAKE, A. W., DE GLAS-VOS, J. W., BIJL, M., ASSMANN, K. J., BRUIJN, J. A., WEENING, J. J., VAN HOUWELINGEN, H. C., DERKSEN, R. H., BERDEN, J. H. & DUTCH WORKING PARTY ON SYSTEMIC LUPUS, E. 2006. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*, 70, 732-42.
- GUNNARSSON, I., SUNDELIN, B., JONSDOTTIR, T., JACOBSON, S. H., HENRIKSSON, E. W. & VAN VOLLENHOVEN, R. F. 2007. Histopathologic and clinical outcome of rituximab

- treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 56, 1263-72.
- HAHN, B. H., MCMAHON, M. A., WILKINSON, A., WALLACE, W. D., DAIKH, D. I., FITZGERALD, J. D., KARPOUZAS, G. A., MERRILL, J. T., WALLACE, D. J., YAZDANY, J., RAMSEY-GOLDMAN, R., SINGH, K., KHALIGHI, M., CHOI, S. I., GOGIA, M., KAJAJA, S., KAMGAR, M., LAU, C., MARTIN, W. J., PARIKH, S., PENG, J., RASTOGI, A., CHEN, W., GROSSMAN, J. M. & AMERICAN COLLEGE OF, R. 2012. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64, 797-808.
- HAMZA, T. H., VAN HOUWELINGEN, H. C. & STIJNEN, T. 2008. The binomial distribution of meta-analysis was preferred to model within-study variability. *J Clin Epidemiol*, 61, 41-51.
- HIGGINS, J. P. & THOMPSON, S. G. 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 21, 1539-58.
- HOCHBERG, M. C. 1997. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40, 1725.
- HOGAN, J. & APPEL, G. B. 2013. Update on the treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 22, 224-30.
- HORVATH, L., CZIRJAK, L., FEKETE, B., JAKAB, L., POZSONYI, T., KALABAY, L., ROMICS, L., MIKLOS, K., VARGA, L., PROHASZKA, Z., SZAKACS, A., NAGY, E., DAHA, M. R. & FUST, G. 2001. High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol*, 19, 667-72.
- HOUSSIAU, F. A., VASCONCELOS, C., D'CRUZ, D., SEBASTIANI, G. D., GARRIDO ED EDE, R., DANIELI, M. G., ABRAMOVICZ, D., BLOCKMANS, D., MATHIEU, A., DIRESKENELI, H., GALEAZZI, M., GUL, A., LEVY, Y., PETERA, P., POPOVIC, R., PETROVIC, R., SINICO, R. A., CATTANEO, R., FONT, J., DEPRESSEUX, G., COSYNS, J. P. & CERVERA, R. 2002. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 46, 2121-31.
- IOANNIDIS, J. P., BOKI, K. A., KATSORIDA, M. E., DROSOS, A. A., SKOPOULI, F. N., BOLETIS, J. N. & MOUTSOPOULOS, H. M. 2000. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int*, 57, 258-64.
- JONSDOTTIR, T., ZICKERT, A., SUNDELIN, B., HENRIKSSON, E. W., VAN VOLLENHOVEN, R. F. & GUNNARSSON, I. 2013. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab--clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford)*, 52, 847-55.
- JORGENSEN, L., PALUDAN-MULLER, A. S., LAURSEN, D. R., SAVOVIC, J., BOUTRON, I., STERNE, J. A., HIGGINS, J. P. & HROBJARTSSON, A. 2016. Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials: overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. *Syst Rev*, 5, 80.
- KASSAHUN, W., NEYENS, T., MOLENBERGHS, G., FAES, C. & VERBEKE, G. 2012. Modeling overdispersed longitudinal binary data using a combined beta and normal random-effects model. *Arch Public Health*, 70, 7.
- KOTAGIRI, P., MARTIN, A., HUGHES, P., BECKER, G. & NICHOLLS, K. 2016. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. *Intern Med J*, 46, 899-901.
- LAN, L., HAN, F. & CHEN, J. H. 2012. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*, 13, 731-44.

- LEANDRO, M. J., CAMBRIDGE, G., EDWARDS, J. C., EHRENSTEIN, M. R. & ISENBERG, D. A. 2005. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 44, 1542-5.
- LEANDRO, M. J., EDWARDS, J. C., CAMBRIDGE, G., EHRENSTEIN, M. R. & ISENBERG, D. A. 2002. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 46, 2673-7.
- LEVINE, T. D. & PESTRONK, A. 1999. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab. *Neurology*, 52, 1701-4.
- LI, E. K., TAM, L. S., ZHU, T. Y., LI, M., KWOK, C. L., LI, T. K., LEUNG, Y. Y., WONG, K. C. & SZETO, C. C. 2009. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford)*, 48, 892-8.
- LIGHTSTONE, L. 2012. The landscape after LUNAR: rituximab's crater-filled path. *Arthritis Rheum*, 64, 962-5.
- LINDHOLM, C., BORJESSON-ASP, K., ZENDJANCHI, K., SUNDQVIST, A. C., TARKOWSKI, A. & BOKAREWA, M. 2008. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 35, 826-33.
- LIU, Z., ZHANG, H., LIU, Z., XING, C., FU, P., NI, Z., CHEN, J., LIN, H., LIU, F., HE, Y., HE, Y., MIAO, L., CHEN, N., LI, Y., GU, Y., SHI, W., HU, W., LIU, Z., BAO, H., ZENG, C. & ZHOU, M. 2015. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 162, 18-26.
- MCKENZIE, J. E., SALANTI, G., LEWIS, S. C. & ALTMAN, D. G. 2013. Meta-analysis and The Cochrane Collaboration: 20 years of the Cochrane Statistical Methods Group. *Syst Rev*, 2, 80.
- MEJIA-VILET, J. M., CORDOVA-SANCHEZ, B. M., ARREOLA-GUERRA, J. M., MORALES-BUENOSTRO, L. E., URIBE-URIBE, N. O. & CORREA-ROTTER, R. 2016. Renal flare prediction and prognosis in lupus nephritis Hispanic patients. *Lupus*, 25, 315-24.
- MELANDER, C., SALLEE, M., TROLLET, P., CANDON, S., BELENFANT, X., DAUGAS, E., REMY, P., ZARROUK, V., PILLEBOUT, E., JACQUOT, C., BOFFA, J. J., KARRAS, A., MASSE, V., LESAVRE, P., ELIE, C., BROCHERIOU, I., KNEBELMANN, B., NOEL, L. H. & FAKHOURI, F. 2009. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 579-87.
- MERCADAL, L., MONTCEL, S. T., NOCHY, D., QUEFFEULOU, G., PIETTE, J. C., ISNARD-BAGNIS, C. & MARTINEZ, F. 2002. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 1771-8.
- MERRILL, J. T., NEUWELT, C. M., WALLACE, D. J., SHANAHAN, J. C., LATINIS, K. M., OATES, J. C., UTSET, T. O., GORDON, C., ISENBERG, D. A., HSIEH, H. J., ZHANG, D. & BRUNETTA, P. G. 2010. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*, 62, 222-33.
- MOK, C. C., CHEUNG, T. T. & LO, W. H. 2010. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*, 39, 181-9.
- MOK, C. C., HO, C. T., CHAN, K. W., LAU, C. S. & WONG, R. W. 2002. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum*, 46, 1003-13.
- MOK, C. C. & LAU, C. S. 2003. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 56, 481-90.
- MOK, C. C., YING, K. Y., NG, W. L., LEE, K. W., TO, C. H., LAU, C. S., WONG, R. W. & AU, T. C. 2006. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med*, 119, 355 e25-33.

- MOON, S. J., PARK, H. S., KWOK, S. K., JU, J., CHOI, B. S., PARK, K. S., MIN, J. K., KIM, H. Y. & PARK, S. H. 2013. Predictors of renal relapse in Korean patients with lupus nephritis who achieved remission six months following induction therapy. *Lupus*, 22, 527-37.
- MORONI, G., GALLELLI, B., SINICO, R. A., ROMANO, G., SINIGAGLIA, L. & MESSA, P. 2012. Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study. *Ann Rheum Dis*, 71, 1751-2.
- MORONI, G., QUAGLINI, S., GALLELLI, B., BANFI, G., MESSA, P. & PONTICELLI, C. 2007. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 22, 2531-9.
- NEWCOMBE, R. G. 1998. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med*, 17, 857-72.
- NG, K. P., CAMBRIDGE, G., LEANDRO, M. J., EDWARDS, J. C., EHRENSTEIN, M. & ISENBERG, D. A. 2007. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis*, 66, 1259-62.
- NG, K. P., LEANDRO, M. J., EDWARDS, J. C., EHRENSTEIN, M. R., CAMBRIDGE, G. & ISENBERG, D. A. 2006. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 65, 942-5.
- NORMAND, S. L. 1999. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med*, 18, 321-59.
- NYAGA, V. N., ARBYN, M. & AERTS, M. 2014. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health*, 72, 39.
- ORTEGA, L. M., SCHULTZ, D. R., LENZ, O., PARDO, V. & CONTRERAS, G. N. 2010. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*, 19, 557-74.
- PEPPER, R., GRIFFITH, M., KIRWAN, C., LEVY, J., TAUBE, D., PUSEY, C., LIGHTSTONE, L. & CAIRNS, T. 2009. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 3717-23.
- PETRI, M., GENOVESE, M., ENGLE, E. & HOCHBERG, M. 1991. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum*, 34, 937-44.
- PETRI, M., ORBAI, A. M., ALARCON, G. S., GORDON, C., MERRILL, J. T., FORTIN, P. R., BRUCE, I. N., ISENBERG, D., WALLACE, D. J., NIVED, O., STURFELT, G., RAMSEY-GOLDMAN, R., BAE, S. C., HANLY, J. G., SANCHEZ-GUERRERO, J., CLARKE, A., ARANOW, C., MANZI, S., UROWITZ, M., GLADMAN, D., KALUNIAN, K., COSTNER, M., WERTH, V. P., ZOMA, A., BERNATSKY, S., RUIZ-IRASTORZA, G., KHAMASHTA, M. A., JACOBSEN, S., BUYON, J. P., MADDISON, P., DOOLEY, M. A., VAN VOLLENHOVEN, R. F., GINZLER, E., STOLL, T., PESCHKEN, C., JORIZZO, J. L., CALLEN, J. P., LIM, S. S., FESSLER, B. J., INANC, M., KAMEN, D. L., RAHMAN, A., STEINSSON, K., FRANKS, A. G., JR., SIGLER, L., HAMEED, S., FANG, H., PHAM, N., BREY, R., WEISMAN, M. H., MCGWIN, G., JR. & MAGDER, L. S. 2012. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 64, 2677-86.
- PONS-ESTEL, G. J., ALARCON, G. S., SCOFIELD, L., REINLIB, L. & COOPER, G. S. 2010. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 39, 257-68.
- RADHAKRISHNAN, J. & CATTRAN, D. C. 2012. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int*, 82, 840-56.
- RAMOS-CASALS, M., GARCIA-HERNANDEZ, F. J., DE RAMON, E., CALLEJAS, J. L., MARTINEZ-BERRIOTXOA, A., PALLARES, L., CAMINAL-MONTERO, L., SELVA-O'CALLAGHAN, A., ORISTRELL, J., HIDALGO, C., PEREZ-ALVAREZ, R., MICO, M. L., MEDRANO, F., GOMEZ

- DE LA TORRE, R., DIAZ-LAGARES, C., CAMPS, M., ORTEGO, N., SANCHEZ-ROMAN, J. & GROUP, B. S. 2010. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 28, 468-76.
- RIVERA, F., MERIDA, E., ILLESCAS, M. L., LOPEZ-RUBIO, E., FRUTOS, M. A., GARCIA-FRIAS, P., RAMOS, C., SIERRA, M., BALTAR, J., LUCAS, J., OLIET, A., VIGIL, A., FERNANDEZ-JUAREZ, G., SEGARRA, A., PRAGA, M. & GLOMERULAR SPANISH GLOMERULAR STUDY, G. 2014. Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol*, 40, 105-12.
- ROCCATELLO, D., SCIASCIA, S., BALDOVINO, S., ROSSI, D., ALPA, M., NARETTO, C., DI SIMONE, D., SIMONCINI, M. & MENEGATTI, E. 2015. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment-Clinical response compared to literature and immunological re-assessment. *Autoimmun Rev*, 14, 1123-30.
- ROVIN, B. H., FURIE, R., LATINIS, K., LOONEY, R. J., FERVENZA, F. C., SANCHEZ-GUERRERO, J., MACIUCA, R., ZHANG, D., GARG, J. P., BRUNETTA, P., APPEL, G. & GROUP, L. I. 2012. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*, 64, 1215-26.
- SFIKAKIS, P. P., BOLETIS, J. N., LIONAKI, S., VIGKLIS, V., FRAGIADAKI, K. G., INIOTAKI, A. & MOUTSOPOULOS, H. M. 2005. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum*, 52, 501-13.
- SHEA-SIMONDS, P., CAIRNS, T. D., ROUFOSSE, C., COOK, T. & VYSE, T. J. 2009. Lupus podocytopathy. *Rheumatology (Oxford)*, 48, 1616-8.
- SINCLAIR, A., APPEL, G., DOOLEY, M. A., GINZLER, E., ISENBERG, D., JAYNE, D., WOFSY, D. & SOLOMONS, N. 2007. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*, 16, 972-80.
- SINGH, A. K., UCCI, A. & MADIAS, N. E. 1996. Predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*, 27, 273-8.
- SONG, D., WU, L. H., WANG, F. M., YANG, X. W., ZHU, D., CHEN, M., YU, F., LIU, G. & ZHAO, M. H. 2013. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*, 15, R12.
- TANAKA, Y., TAKEUCHI, T., MIYASAKA, N., SUMIDA, T., MIMORI, T., KOIKE, T., ENDO, K., MASHINO, N. & YAMAMOTO, K. 2016. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*, 26, 80-6.
- TERRIER, B., AMOURA, Z., RAVAUD, P., HACHULLA, E., JOUENNE, R., COMBE, B., BONNET, C., CACOUB, P., CANTAGREL, A., DE BANDT, M., FAIN, O., FAUTREL, B., GAUDIN, P., GODEAU, B., HARLE, J. R., HOT, A., KAHN, J. E., LAMBOTTE, O., LARROCHE, C., LEONE, J., MEYER, O., PALLOT-PRADES, B., PERTUISET, E., QUARTIER, P., SCHAEVERBEKE, T., SIBILIA, J., SOMOGYI, A., SOUBRIER, M., VIGNON, E., BADER-MEUNIER, B., MARIETTE, X., GOTTENBERG, J. E. & CLUB RHUMATISMES ET, I. 2010. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*, 62, 2458-66.
- THOMPSON, S. G. & HIGGINS, J. P. 2002. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*, 21, 1559-73.
- VAN VOLLINGHOVEN, R. F., FLEISCHMANN, R. M., FURST, D. E., LACEY, S. & LEHANE, P. B. 2015. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*, 42, 1761-6.
- VELO-GARCIA, A., NTATSAKI, E. & ISENBERG, D. 2016. The safety of pharmacological treatment options for lupus nephritis. *Expert Opin Drug Saf*, 15, 1041-54.

- VOLLSET, S. E. 1993. Confidence intervals for a binomial proportion. *Statistics in Medicine*, 12, 809-824.
- VON FELDT, J. M. 1995. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med*, 97, 79, 83, 86 passim.
- WEENING, J. J., D'AGATI, V. D., SCHWARTZ, M. M., SESHAN, S. V., ALPERS, C. E., APPEL, G. B., BALOW, J. E., BRUIJN, J. A., COOK, T., FERRARIO, F., FOGO, A. B., GINZLER, E. M., HEBERT, L., HILL, G., HILL, P., JENNETTE, J. C., KONG, N. C., LESAVRE, P., LOCKSHIN, M., LOOI, L. M., MAKINO, H., MOURA, L. A. & NAGATA, M. 2004. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*, 15, 241-50.
- ZICKERT, A., SUNDELIN, B., SVENUNGSSON, E. & GUNNARSSON, I. 2014. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*, 1, e000018.