

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ-ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ-ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ**

Master of Science Thesis

**“Assess the reporting quality of RCTs for rituximab in ANCA- associated
Vasculitis published from 2010 to 2020 using the CONSORT statement”**

BY KALLIARA THEODORA-ANASTASIA

**«Αξιολογήστε την ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων
ελεγχόμενων δοκιμών για τη ριτουξιμάμπη στην αγγειίτιδα σχετιζόμενη
με ANCA αντισώματα που δημοσιεύθηκαν από το 2010 έως το 2020 με
τη χρήση της δήλωσης CONSORT»**

ΚΑΛΛΙΑΡΑ ΘΕΟΔΩΡΑ-ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ-ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ,ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΜΕΤΡΙΑΣ-ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ,ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΜΕΤΡΙΑΣ**

2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A.Περίληψη.....	1
Abstract.....	2
B.Εισαγωγή.....	3
Γ.Μέθοδοι.....	5
Γ.1 Στρατηγική αναζήτησης και επιλογής ΤΚΔ.....	5
Γ.2 Κριτήρια επιλεξιμότητας.....	5
Γ.3 Εξαγωγή δεδομένων.....	5
Γ.4 Ανάλυση δεδομένων.....	6
Δ.Αποτελέσματα.....	6
Δ.1 Αποτελέσματα αναζήτησης.....	6
Δ.2 Μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας.....	7
Δ.3 Αποτελέσματα της ποιότητας αναφοράς των μελετών.....	8
Ε.Συμπέρασμα.....	12
ΣΤ.Αναφορές.....	13

A. Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι αγγειίτιδες σχετιζόμενες με ANCA αντισώματα (AAV) είναι σπάνιες αυτοάνοσες συστηματικές ασθένειες. Προκαλούν φλεγμονή των αγγείων με ή χωρίς νέκρωση. Γενικά μπορούν να προσβάλλουν μεγάλου μεγέθους αγγεία, μεσαίου και μικρού. Οι σχετιζόμενες με ANCA (αντισώματα έναντι του κυταροπλάσματος των ουδετεροφίλων) αγγειίτιδες αφορούν κυρίως τα μικρά αγγεία. Η αντιμετώπιση της AAV στους περισσότερους ασθενείς γίνεται με κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμπη και γλυκοκορτικοειδή. Η κατάλληλη αναφορά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (TKΔ) είναι απαραίτητη για να μπορεί να γίνει αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας κάθε θεραπευτικής αγωγής.

ΣΤΟΧΟΙ: Στόχος της παρούσας διπλωματικής είναι η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς TKΔ που αφορούν την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στην AAV. Επιπλέον, έγινε σύγκριση της ποιότητας αναφοράς μελετών που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά με υψηλή και χαμηλή απήχηση.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση TKΔ στη βάση δεδομένων Pubmed. Η δήλωση CONSORT χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των TKΔ. Υπολογίστηκε βαθμολογία για κάθε μελέτη και για κάθε κριτήριο της δήλωσης και ακολούθησε σύγκριση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν και αξιολογήθηκαν εννέα TKΔ. Οκτώ από τις μελέτες πληρούν περισσότερο από το 75% των κριτηρίων. Μία μελέτη πληροί το 40.5% των κριτηρίων. Ο τρόπος συλλογής των δεδομένων, αλλαγές στις εκβάσεις, η ομοιότητα των παρεμβάσεων και οι λόγοι διακοπής των μελετών αναφέρονται σε λιγότερες από το 50% των μελετών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η αναφορά των TKΔ βρέθηκε υψηλής ποιότητας και τα αποτελέσματά τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Ριτουξιμάμπη, αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA αντισώματα
Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή, δήλωση CONSORT

Abstract

INTRODUCTION: ANCA-associated vasculitis (AAV) is a rare autoimmune systematic disease. Causes vessel inflammation with or without necrosis. Vasculitis can be categorized as large-vessel vasculitis, medium-vessel vasculitis, and small-vessel vasculitis. ANCA (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)- associated vasculitis share a form of necrotizing small vessel vasculitis. AAV in most patients is treated with cyclophosphamide or rituximab and glucocorticoids. Appropriate reporting of randomized clinical trials (RCTs) is necessary to evaluate the effectiveness of each treatment.

PURPOSE: The aim of this thesis is to evaluate the reference quality of RCTs investigating the effectiveness of rituximab in AAV. In addition, the reference quality of studies published in high- and low-impact journals was compared.

METHODS: RCTs searched in Pubmed database. The CONSORT statement was used to assess the reference quality of the RCTs. A score was calculated for each study and for each criterion of the statement and a comparison followed.

RESULTS: Nine RCTs were included and evaluated. Eight of the studies meet more than 75% of the criteria. One study meets 40.5% of the criteria. The way of data collection, changes in the outcomes, the similarity of the interventions and the reasons for interrupting the study are referred in less than 50% of the studies.

CONCLUSION: The report of the RCTs was found to be of high quality and their results can be used safely.

KEY WORDS: Rituximab, ANCA-associated vasculitis, Randomized Clinical Trial, CONSORT statement

B. Εισαγωγή

Οι αγγειίτιδες σχετιζόμενες με ANCA αντισώματα (AAV) είναι μια ομάδα σχετικά σπάνιων αυτοάνοσων ασθενειών άγνωστης αιτίας, που χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση που προκαλεί νέκρωση αιμοφόρων αγγείων. Η συσχέτιση μεταξύ ANCA και αγγειίτιδας περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1982, σε μια σύντομη έκθεση που περιγράφει την κλινική πορεία οκτώ ασθενών που διαγνώστηκαν με τμηματική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα (Davies et al, 1982). Η ANCA αγγειίτιδα είναι νεφρική (renal limited) αν περιορίζεται μόνο στο νεφρό, είναι μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα MPA αν συμμετέχουν περισσότερα όργανα, είναι πολυαγγειίτιδα με κοκκιωμάτωση GPA (κοκκιωμάτωση Wegener) αν συνυπάρχουν κοκκιώματα και τέλος πολυαγγειίτιδα με άσθμα και εωσινοφιλία EGPA (σύνδρομο Churg Strauss).

Οι GPA, MPA και EGPA έχουν αντίστοιχα ποσοστά ετήσιας συχνότητας 2.1–14.4, 2.4–10.1 και 0.5–3.7 ανά εκατομμύριο στην Ευρώπη, και ο επιπολασμός του AAV εκτιμάται σε 46–184 ανά εκατομμύριο (Watts et al, 2015). Οι AAV παρουσιάζονται συχνότερα σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών και ελαφρώς πιο συχνά στους άνδρες. Η πενταετής επιβίωση για το GPA, το MPA και το EGPA εκτιμάται ότι είναι 74–91%, 45–76% και 60–97%, αντίστοιχα (Robson et al, 2015).

Η κλινική εικόνα της AAV μπορεί να ποικίλλει από δερματικό εξάνθημα έως φλεγμονώδη νόσο πολλαπλών συστημάτων. Η νεφρική προσβολή είναι πιο συνήθης σε GPA και MPA και λιγότερο συχνή σε EGPA. Η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος αφορά κυρίως τις GPA και EGPA και λιγότερο την MPA. Οι ασθενείς με MPA είναι συνήθως ηλικιωμένοι και παρουσιάζουν σοβαρότερη νεφρική νόσο από ότι στη GPA μαζί με εξάνθημα και νευροπάθεια.

Η ριτουξιμάμπη είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού/ανθρώπου που δεσμεύεται ειδικά στη διαμεμβρανική πρωτεΐνη CD20. Αυτό το αντιγόνο βρίσκεται κυρίως στην επιφάνεια των B κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η δέσμευση της ριτουξιμάμπης στο CD20 οδηγεί σε απόπτωση αυτών των κυττάρων λόγω κυτταροτοξικότητας που διαμεσολαβείται από αντισώματα και απόπτωση που διαμεσολαβείται από το συμπλήρωμα. Το 2011, η ριτουξιμάμπη εγκρίθηκε για ασθενείς με GPA και MPA σε δόση 375 mg / m² σε εβδομαδιαία βάση για 4 εβδομάδες μαζί με γλυκοκορτικοστεροειδή (Hassan RI, Gaffo, 2017).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των φαρμάκων ελέγχεται μέσω κλινικών δοκιμών. Οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (TKΔ) θεωρούνται η καλύτερη μέθοδος για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας φαρμάκων, λόγω των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη πιθανών προκαταλήψεων (Concato, Shah & Horwitz, 2000; Concato, 2004; Hoppe et al, 2009). Η τυχαίοποίηση και η απόκρυψη κατανομής υπερπηδούν τις πιθανότητες προκατάληψης και θεωρητικά οδηγούν σε ισορροπημένη κατανομή των συγχυτών μεταξύ των συγκριθέντων ομάδων (Kunz &

Ochman, 1998; Lu, 2009). Η τυφλοποίηση, όταν είναι εφαρμόσιμη, επιτρέπει τον έλεγχο διαφόρων πιθανών πηγών πόλωσης πληροφοριών (στο επίπεδο του ασθενούς, του ερευνητή, του παρόχου φροντίδας ή / και του αναλυτή). Σε επίπεδο ανάλυσης, η αρχή πρόθεσης θεραπείας ακολουθείται γενικά για να ελαχιστοποιηθεί η προκατάληψη λόγω του δυναμικού εξαιρέσεων μετά την τυχαιοποίηση (που σχετίζονται με την εγκατάλειψη, αποκλίσεις από το πρωτόκολλο και δεδομένα που λείπουν). Αυτή η αρχή υπαγορεύει ότι η ανάλυση πρέπει να πραγματοποιείται με σεβασμό στην αρχική τυχαιοποιημένη κατανομή (Abraha & Montedori, 2010).

Η δήλωση CONSORT περιλαμβάνει μια λίστα ελέγχου βασικών στοιχείων που πρέπει να περιλαμβάνονται στις αναφορές των ΤΚΔ και ένα διάγραμμα για την τεκμηρίωση της ροής των συμμετεχόντων της δοκιμής. Ο στόχος της δήλωσης CONSORT είναι να παρέχει καθοδήγηση στους συγγραφείς σχετικά με τον τρόπο βελτίωσης της αναφοράς των δοκιμών τους. Οι αναφορές των ΤΚΔ πρέπει να είναι σαφείς, πλήρεις και διαφανείς. Αναγνώστες, κριτές, και οι συντάκτες μπορούν επίσης να χρησιμοποιήσουν το CONSORT για να τους βοηθήσουν να αξιολογήσουν κριτικά και να ερμηνεύσουν αναφορές των ΤΚΔ. Ωστόσο, η δήλωση CONSORT δεν είχε σκοπό να χρησιμοποιηθεί ως μέσο αξιολόγησης της ποιότητας. Αντίθετα, το περιεχόμενο του CONSORT εστιάζει σε αντικείμενα που σχετίζονται με την εσωτερική και την εξωτερική εγκυρότητα των δοκιμών.

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες μελέτες γίνονται με στόχο να αξιολογηθεί η ποιότητα αναφοράς ΤΚΔ που διερευνούν την αποτελεσματικότητα φαρμάκων σε ασθένειες. Για παράδειγμα, οι Liampas et al (2019) αξιολόγησαν την ποιότητα αναφοράς ΤΚΔ για νέα από του στόματος αντιπηκτικά σε φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, οι Mozetic et al (2019) για στατίνες και / ή φιβράτες για διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οι Beneki et al (2020) για αντιπηκτικό έναντι αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου για προφύλαξη από φλεβικό θρομβοεμβολισμό και οι Tabatabaei-Malazy et al (2018) για φυτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε μεταβολικές διαταραχές. Μέχρι στιγμής δεν έχει γίνει αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των ΤΚΔ που ερευνούν την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στην AAV.

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς ΤΚΔ που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στην AAV χρησιμοποιώντας τη δήλωση CONSORT. Επίσης, θα γίνει σύγκριση της ποιότητας αναφοράς των δοκιμών που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά υψηλής απήχησης έναντι αυτών που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά χαμηλής απήχησης.

Γ. Μέθοδοι

Γ.1 Στρατηγική αναζήτησης και επιλογής ΤΚΔ

Για την αναζήτηση ΤΚΔ που μελετούν την αποτελεσματικότητα του rituximab στην αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA αντισώματα πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος αναζήτησης: rituximab in ANCA associated vasculitis. Επιπλέον, έγινε εφαρμογή φίλτρων για να παρουσιαστούν μελέτες που αφορούν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα και μελέτες που αφορούν σε ανθρώπους. Η επιλογή των μελετών έγινε αρχικά βάσει του τίτλου, έπειτα βάσει της περίληψης και τέλος βάσει του πλήρους κειμένου. Η επιλογή και αξιολόγηση των ΤΚΔ που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη έγινε από το συγγραφέα της έρευνας.

Γ.2 Κριτήρια επιλεξιμότητας

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν ΤΚΔ που αφορούσαν τη χρήση της ριτουξιμάμπης στην AAV. Για να είναι επιλέξιμη μια μελέτη θα πρέπει να είναι ΤΚΔ, να περιλαμβάνει τυχαιοποίηση σε τουλάχιστον δύο πειραματικές ομάδες, εκ των οποίων η μία θα λειτουργεί ως ομάδα ελέγχου. Οι μελέτες θα πρέπει να περιλαμβάνουν ασθενείς που πάσχουν από αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ANCA αντισώματα και να γίνεται χρήση ριτουξιμάμπης.

Αποκλείστηκαν μελέτες που δεν αφορούσαν ΤΚΔ, πιλοτικές μελέτες, post-hoc αναλύσεις, επιμέρους αναλύσεις, ανασκοπήσεις και άλλοι τύποι μελετών.

Γ.3 Εξαγωγή δεδομένων

Για την αξιολόγηση των μελετών έγινε λεπτομερής ανάγνωση του πλήρους κειμένου κάθε δημοσίευσης και αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη δήλωση CONSORT. Η δήλωση CONSORT περιλαμβάνει μια λίστα ελέγχου βασικών στοιχείων που θα πρέπει να περιλαμβάνονται στα άρθρα που παρουσιάζουν μια ΤΚΔ. Στόχος της δήλωσης CONSORT είναι να διευκολύνει την κριτική αξιολόγηση και ερμηνεία των ΤΚΔ, παρέχοντας καθοδήγηση στους συγγραφείς σχετικά με τον τρόπο βελτίωσης της παρουσίας των δοκιμών τους. Επιπλέον, κριτικοί και συντάκτες μπορούν επίσης να χρησιμοποιήσουν τη δήλωση CONSORT για να αξιολογήσουν άρθρα με πιθανά μη αξιόπιστα αποτελέσματα (Altman et al, 2001). Η δήλωση CONSORT αποτελείται από 25 σημεία ελέγχου, τα οποία επικεντρώνονται στον τρόπο παρουσίασης, ανάλυσης και ερμηνείας της μελέτης (Cuschieri, 2019). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μεταφρασμένη στα ελληνικά δήλωση CONSORT, όπως δημοσιεύτηκε από τους Κόκκαλη, Μπίρτσου & Χάιδιτς (2011).

Αν μια μελέτη πληροί ένα κριτήριο τότε βαθμολογείται με 1. Αν το κριτήριο δεν πληρείται, πληρείται εν μέρει, δεν αναφέρεται σαφώς στο άρθρο ή αναφέρεται σε διαφορετική ενότητα από αυτή που απαιτείται βάσει της δήλωσης CONSORT, τότε βαθμολογείται με 0.

Γ.4 Ανάλυση δεδομένων

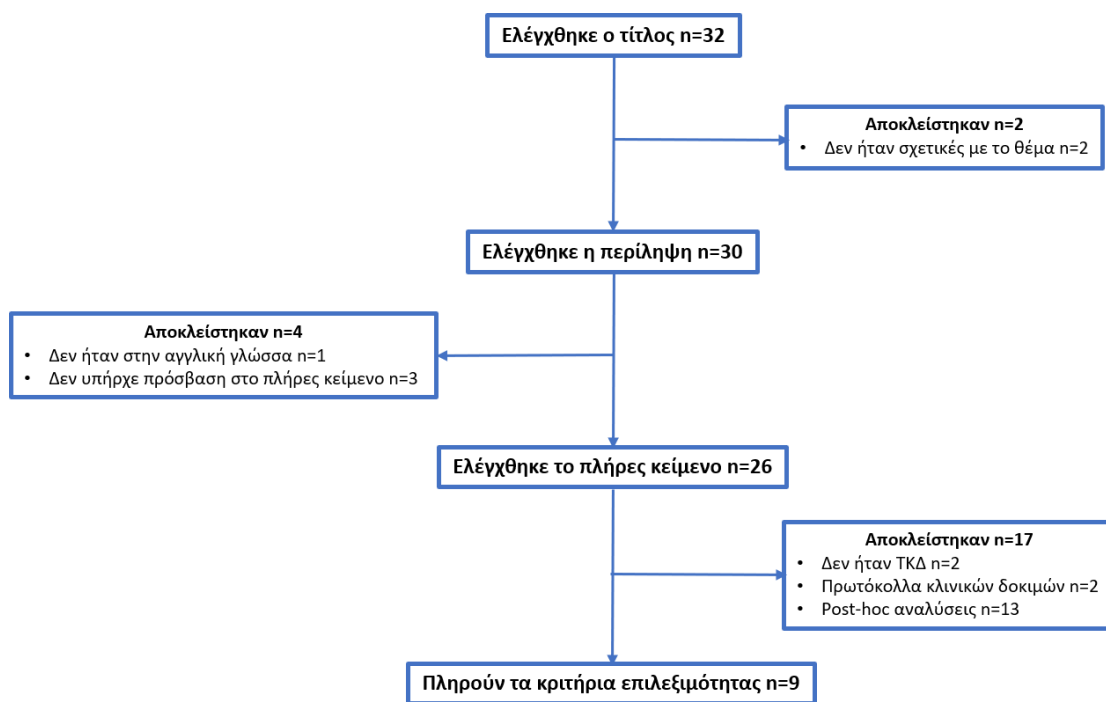
Η συλλογή και αξιολόγηση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος Microsoft Office Excel. Μετά την ολοκλήρωση της αξιολόγησης των μελετών έγινε υπολογισμός του αθροίσματος της βαθμολογίας κάθε μελέτης. Η μέγιστη δυνατή βαθμολογία ήταν 37. Έπειτα, έγινε μετατροπή των βαθμολογιών σε ποσοστό. Επιπλέον, έγινε υπολογισμός του αθροίσματος και του ποσοστού των μελετών που πληρούν κάθε κριτήριο και σύγκριση αυτών.

Για τη σύγκριση μελετών που είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικά με χαμηλή ή υψηλή απήχηση έγινε διαχωρισμός των μελετών σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη περιλαμβάνονταν όσες μελέτες είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικά με Impact Factor (IF) >25 και στη δεύτερη όσα είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικά με IF ≤25. Ο ορισμός του αριθμού 25 ως κατώφλι έγινε μετά από παρατήρηση ότι το 44% των μελετών (4/9) που συμπεριελήφθησαν έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικό με IF=75, ενώ το αμέσως επόμενο σε απήχηση περιοδικό έχει IF=21. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση εφαρμόζοντας δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιώντας στο πακέτο στατιστικής ανάλυσης IBM SPSS Statistics 27.0. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05.

Δ. Αποτελέσματα

Δ.1 Αποτελέσματα αναζήτησης

Η διαδικασία αξιολόγησης πραγματοποιήθηκε σε τέσσερα στάδια, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα ροής (Εικόνα 1). Η αρχική αναζήτηση απέδωσε 32 μελέτες που πιθανά πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής που είχαν οριστεί. Έπειτα από ανάγνωση του τίτλου των μελετών αποκλείστηκαν 2 μελέτες, οι οποίες δεν αφορούσαν τη δράση της ριτουξιμάμπης στην AAV. Στη συνέχεια έγινε ανάγνωση της περίληψης των 30 μελετών και αποκλείστηκαν επιπλέον 4 μελέτες εκ των οποίων στη μια μελέτη ο τίτλος της ήταν στη Αγγλική γλώσσα αλλά η περίληψη ήταν μόνο στη Γερμανική γλώσσα και στις άλλες τρεις δεν ήταν δυνατή η ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου. Για τις 26 εναπομείναντες μελέτες έγινε ανάγνωση του πλήρους κειμένου. Από αυτές αποκλείστηκαν 2 μελέτες που δεν ήταν ΤΚΔ, 2 που ήταν πρωτόκολλα κλινικών δοκιμών και 13 μελέτες που αφορούσαν post-hoc αναλύσεις. Συνολικά 9 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας για ένταξη στην παρούσα έρευνα.



Εικόνα: Το διάγραμμα ροής επιλογής των μελετών.

Δ.2 Μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας

Τελικά 9 ΤΚΔ πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας για συμπερίληψη στην παρούσα μελέτη. Λίστα αυτών των μελετών παρατίθεται στο Παράρτημα. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών.

Οι περισσότερες μελέτες (44%) είχαν δημοσιευτεί στο επιστημονικό περιοδικό «The New England Journal of Medicine» που έχει IF=75, το 22% είχε δημοσιευτεί στο περιοδικό «Annals of the Rheumatic Diseases» με IF=16, το 11% στο «Annals of Internal Medicine» με IF=21, το 11% στο «Arthritis & Rheumatology» με IF=10 και το 11% στο «Journal of the American Society of Nephrology» με IF=9.

Πίνακας 1: Τα βασικά χαρακτηριστικά των ΤΚΔ που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Χαρακτηριστικά	Κατηγορίες	Αριθμός ΤΚΔ	% των ΤΚΔ
Περιοδικό δημοσίευσης	The New England Journal of Medicine	4	45
	Annals of the Rheumatic Diseases	2	22
	Annals of Internal Medicine	1	11
	Arthritis & Rheumatology	1	11
	Journal of the American Society of Nephrology	1	11
Impact Factor Περιοδικού	≤ 25	5	56
	> 25	4	44
Χρονιά δημοσίευσης	2010	2	22
	2014	2	22

	2017	2	22
	2019	1	11
	2020	2	22
Αριθμός συγγραφέων	≤ 20	4	44
	> 20	5	56
Αριθμός ομάδων παρέμβασης	2	6	66
	> 2	3	34

Δ.3 Αποτελέσματα της ποιότητας αναφοράς των μελετών

Ο μέσος όρος του ποσοστού των κριτηρίων που πληρούνται από τις μελέτες είναι 80%. 8 από τις 9 ΤΚΔ (89%) πληρούν περισσότερα από το 75% των κριτηρίων και μόλις 1 μελέτη πληροί το 41% των κριτηρίων. Αναλυτική παρουσίαση των κριτηρίων και του ποσοστού των μελετών που πληροί καθένα από αυτά γίνεται στον Πίνακα 2.

Η πλήρωση των κριτηρίων της δήλωσης CONSORT κυμαινόταν από 22% έως 100%. Τα κριτήρια που πληρούνται σε όλες τις μελέτες είναι:

- Τα κριτήρια 2α και 2β (Εισαγωγή) που αφορούν το επιστημονικό υπόβαθρο και την επεξήγηση της λογικής και τους ειδικούς στόχους ή υποθέσεις, αντίστοιχα.
- Το κριτήριο 12α (Μέθοδοι) που αφορά τις στατιστικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν. Το σχετικό κριτήριο 12β πληρείται από το 89% των μελετών.
- Το κριτήριο 13α (Αποτελέσματα) που αφορά στον αριθμό των συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν, ταξινομήθηκαν, έλαβαν την παρέμβαση και αναλύθηκαν. Το σχετικό κριτήριο 13β πληρείται από το 67% των μελετών.
- Τα κριτήρια 17α και 17β (Αποτελέσματα) που αφορούν τα αποτελέσματα για τα κύρια και δευτερεύοντα μέτρα έκβασης και η παρουσίαση των απόλυτων και σχετικών μεγεθών επίδρασης, αντίστοιχα.
- Το κριτήριο 18 (Αποτελέσματα) που αφορά τα αποτελέσματα υποομάδων.
- Το κριτήριο 21 (Συζήτηση) που αφορά τη γενικευσιμότητα.
- Το κριτήριο 22 (Συζήτηση) που αφορά την ερμηνεία.
- Το κριτήριο 23 (Άλλες πληροφορίες) που αφορά τον αριθμό καταχώρησης της δοκιμής.
- Το κριτήριο 25 (Άλλες πληροφορίες) που αφορά τις πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη.

Πίνακας 2: Οι απόλυτες τιμές και το ποσοστό των ΤΚΔ που πληρούν κάθε κριτήριο της δήλωσης CONSORT.

Κριτήριο	Αριθμός των ΤΚΔ που αναφέρεται	Ποσοστό
Τίτλος και περίληψη		
1α	5	56%
1β	8	89%

Εισαγωγή			
2α	Υπόβαθρο και στόχοι	9	100%
2α		9	100%
Μέθοδοι			
3α	Σχεδιασμός δοκιμής	7	78%
3β		3	33%
4α	Συμμετέχοντες	7	78%
4β		4	44%
5	Παρεμβάσεις	8	89%
6α	Εκβάσεις	8	89%
6β		2	22%
7α	Μέγεθος δείγματος	8	89%
7β		8	89%
8α	Τυχαιοποίηση Δημιουργία ακολουθίας	8	89%
8β		6	38%
9	Μηχανισμός απόκρυψης διανομής	7	78%
10	Εφαρμογή	7	78%
11α	Τυφλοποίηση	8	89%
11β		3	33%
12α	Στατιστικές μέθοδοι	9	100%
12β		8	89%
Αποτελέσματα			
13α	Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	9	100%
13β		6	53%
14α	Στρατολόγηση	6	71%
14β		3	33%
15	Βασικά αρχικά δεδομένα	8	89%
16	Αριθμοί που αναλύθηκαν	7	78%
17α	Εκβάσεις και εκτίμηση	9	100%
17β		9	100%
18	Συμπληρωματικές αναλύσεις	9	100%
19	Βλαβερές συνέπειες	8	89%
Συζήτηση			
20	Περιορισμοί	7	78%

21	Γενικευσιμότητα	9	100%
22	Ερμηνεία	9	100%
Άλλες πληροφορίες			
23	Καταχώρηση	9	100%
24	Πρωτόκολλο	8	89%
25	Χρηματοδότηση	9	100%

Τα κριτήρια που πληρούνται σε λιγότερες από τις μισές ΤΚΔ (<50%) είναι:

- Το κριτήριο 4β (Μέθοδοι) που αφορά τις συνθήκες και τους τόπους στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα πληρείται σε 4 από τις 9 ΤΚΔ (44%). Το σχετικό κριτήριο 4α που αφορά τα κριτήρια καταλληλότητας των συμμετεχόντων πληρείται από το 78% των μελετών.
- Το κριτήριο 6β (Μέθοδοι) που αφορά αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής πληρείται σε 2 από τις 9 ΤΚΔ (22%). Είναι πιθανό στις μελέτες που δε γίνεται αναφορά στο κριτήριο αυτό να μην έχουν γίνει αλλαγές και να παραλήφθηκε η αναφορά του. Το σχετικό κριτήριο 6α που αφορά τον προσδιορισμό των κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης πληρείται από το 89% των μελετών.
- Το κριτήριο 11β (Μέθοδοι) που αφορά την περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων αναφέρεται σε 3 από τις 9 ΤΚΔ (33%). Το σχετικό κριτήριο 11α που αφορά στο ποιος ήταν τυφλοποιημένος και πώς εφαρμόστηκε η τυφλοποίηση πληρείται στο 89% των μελετών.
- Το κριτήριο 14β (Αποτελέσματα) που αφορά στο γιατί διακόπηκε ή τερματίστηκε η δοκιμή αναφέρεται σε 3 από τις 9 ΤΚΔ (33%). Όπως συμβαίνει συχνά και με το κριτήριο 6β, σε πολλές μελέτες δε γίνεται αναφορά στο κριτήριο αυτό αν δεν εφαρμοστεί. Το σχετικό κριτήριο 14α που αφορά στις ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης αναφέρεται στο 67% των ΤΚΔ.

Για τη σύγκριση της ποιότητας αναφοράς μεταξύ των δοκιμών ανάλογα με το IF του περιοδικού δημοσίευσης, έγινε διαχωρισμός των μελετών σε αυτές που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικό με IF > 25 (υψηλό IF) και σε αυτές που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικό με IF ≤ 25 (χαμηλό IF) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Το ποσοστό των μελετών που πληρούν κάθε κριτήριο της δήλωσης CONSORT βάσει του IF του περιοδικού δημοσίευσης.

Κριτήριο		Συνολικό ποσοστό (n=9)	Περιοδικά με υψηλό IF (n=4)	Περιοδικά με χαμηλό IF (n=5)	p-value
1α		0.56	0	1	0.046*
1β		0.89	1	0.8	0.752
2α	Υπόβαθρο και στόχοι	1.00	1	1	1.000
2β		1.00	1	1	1.000
3α	Σχεδιασμός δοκιμής	0.78	0.5	1	0.398
3β		0.33	0.25	0.4	0.699

4α	Συμμετέχοντες	0.78	1	0.6	0.499
4β		0.44	0.5	0.4	0.823
5	Παρεμβάσεις	0.89	1	0.8	0.752
6α	Εκβάσεις	0.89	1	0.8	0.752
6β		0.22	0.25	0.2	0.874
7α	Μέγεθος δείγματος	0.89	1	0.8	0.752
7β		0.89	1	0.8	0.752
8α	Τυχαιοποίηση Δημιουργία ακολουθίας	0.89	1	0.8	0.752
8β		0.67	0.5	0.8	0.584
9	Μηχανισμός απόκρυψης διανομής	0.78	0.75	0.8	0.933
10	Εφαρμογή	0.78	0.75	0.8	0.933
11α	Τυφλοποίηση	0.89	1	0.8	0.752
11β		0.33	0.5	0.2	0.439
12α	Στατιστικές μέθοδοι	1.00	1	1	1.000
12β		0.89	1	0.8	0.752
13α	Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	1.00	1	1	1.000
13β		0.67	0.75	0.6	0.784
14α	Στρατολόγηση	0.67	0.75	0.6	0.784
14β		0.33	0.25	0.4	0.699
15	Βασικά αρχικά δεδομένα	0.89	1	0.8	0.752
16	Αριθμοί που αναλύθηκαν	0.78	1	0.6	0.499
17α	Εκβάσεις και εκτίμηση	1.00	1	1	1.000
17β		1.00	1	1	1.000
18	Συμπληρωματικές αναλύσεις	1.00	1	1	1.000
19	Βλαβερές συνέπειες	0.89	1	0.8	0.752
20	Περιορισμοί	0.78	0.75	0.8	0.933
21	Γενικευσιμότητα	1.00	1	1	1.000
22	Ερμηνεία	1.00	1	1	1.000
23	Καταχώρηση	1.00	1	1	1.000
24	Πρωτόκολλο	0.89	1	0.8	0.752
25	Χρηματοδότηση	1.00	1	1	1.000

*p-value < 0.05

Για τα περισσότερα στοιχεία της δήλωσης CONSORT η σύγκριση της πληρότητας μεταξύ ΤΚΔ που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά με υψηλό IF έναντι αυτών που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά με χαμηλό IF δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση. Ωστόσο, το κριτήριο 1α που αφορά στην αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p < 0.05$). Μάλιστα, σε καμία από τις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικό με

υψηλό IF δεν πληρείται (0%), ενώ πληρείται σε όλες τις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικό με χαμηλό IF (100%).

Ε. Συμπέρασμα

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς ΤΚΔ που μελετούν την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στην AAV. Συνολικά αξιολογήθηκαν 9 ΤΚΔ χρησιμοποιώντας τη δήλωση CONSORT 2010. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ποιότητα αναφοράς των μελετών είναι πολύ υψηλή. Όλες οι μελέτες, εκτός από μία, πληρούν περισσότερα από το 75% των κριτηρίων, ενώ η μελέτη που υπολείπεται πληροί το 40%, άρα είναι μέτριας ποιότητας.

Πολλά από τα κριτήρια της δήλωσης CONSORT πληρούνται στο σύνολο των μελετών. Συγκεκριμένα, αυτά αφορούν: την εισαγωγή, τις στατιστικές μεθόδους, τον αριθμό των συμμετεχόντων, τα κύρια και δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, τα αποτελέσματα υποομάδων, τη γενικευσιμότητα, την ερμηνεία, τον αριθμό καταχώρησης της δοκιμής και πηγές χρηματοδότης. Τα κριτήρια που πληρούνται σε λιγότερες από τις μισές μελέτες είναι κριτήρια που αφορούν τις μεθόδους και συγκεκριμένα τις συνθήκες συλλογής των δεδομένων, αλλαγές στις εκβάσεις και την περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων. Επίσης, σε λίγες μελέτες αναφέρονται λόγοι διακοπής ή τερματισμού της δοκιμής.

Όσον αφορά τη σύγκριση της ποιότητας αναφοράς μεταξύ μελετών που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά με χαμηλό και υψηλό IF, βρέθηκε στατιστική διαφοροποίηση μόνο στο κριτήριο προσδιορισμού της τυχαιοποιημένης δοκιμής στον τίτλο του άρθρου, με τις μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικό με χαμηλό IF να το πληρούν στο σύνολό τους, ενώ δεν πληρείται από καμία μελέτη από αυτές που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικό με υψηλό IF.

Η παρούσα μελέτη έχει μερικούς περιορισμούς. Ένας περιορισμός αφορά στον τρόπο αξιολόγησης των μελετών χρησιμοποιώντας τη δήλωση CONSORT. Σε ορισμένες περιπτώσεις το άρθρο πληρούσε εν μέρει μόνο το κριτήριο, αλλά στην περίπτωση αυτή αναφερόταν σαν να μην το πληροί. Ο σημαντικότερος, ωστόσο, περιορισμός είναι ο σημαντικά μικρός αριθμός των άρθρων που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας απέδωσε σημαντικά μεγάλο αριθμό post-hoc αναλύσεων και λίγες μόνο πρωτότυπες ΤΚΔ. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγήσει πιθανά και το λόγο μη παρατήρησης στατιστικά σημαντικών διαφοροποιήσεων μεταξύ της ποιότητας αναφοράς μελετών που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά με χαμηλό ή υψηλό IF. Επιπλέον, όμως, θα πρέπει να τονιστεί ότι το περιοδικό με τη μικρότερη απήχηση έχει IF=9, τιμή σχετικά μεγάλη για τα δεδομένα των επιστημονικών περιοδικών. Επομένως, θα μπορούσε κανείς να πει κανείς ότι όλες οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν είχαν

δημοσιευτεί σε περιοδικά με υψηλό IF και για αυτό πληρούν μεγάλο ποσοστό των κριτηρίων και δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ τους. Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η ποιότητα αναφοράς των ΤΚΔ που μελετούν την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στην AAV είναι υψηλή. Η AAV είναι μια ασθένεια με σοβαρό κλινικό φαινότυπο και είναι επιτακτική η ανάγκη εύρεσης κατάλληλων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για την αντιμετώπισή της. Οι ΤΚΔ που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα, αν και λίγες σε αριθμό, έχουν υψηλής ποιότητας αναφορά και έτσι τα αποτελέσματά τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε περαιτέρω αναλύσεις ή μετα-αναλύσεις για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη χρήση της ριτουξιμάμπης στην AAV.

ΣΤ. Αναφορές

- Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2010;340:c2697.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):663-94.
- Beneki E, Vrysis C, Zintzaras E, Doxani C. Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in anticoagulant versus antiplatelet medication for venous thromboembolism prophylaxis as governed by the CONSORT statement. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Oct 17.
- Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
- Concato J. Observational versus experimental studies: what's the evidence for a hierarchy? *NeuroRx* 2004;1:341-7.
- Cuschieri S. (2019). The CONSORT statement. *Saudi journal of anaesthesia*, 13(Suppl 1), S27-S30.
- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J*. 1982;285:606.
- Hassan RI, Gaffo AL. Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Feb;19(2):6.
- Hoppe DJ, Schemitsch EH, Morshed S, Tornetta P, Bhandari M. Hierarchy of evidence: where observational studies fit in and why we need them. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(3):2-9.
- Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998;317:1185-90.
- Liampas I, Chlinos A, Siokas V, Brotis A, Dardiotis E. Assessment of the reporting quality of RCTs for novel oral anticoagulants in venous thromboembolic disease based on the CONSORT statement. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Nov;48(4):542-553.
- Lu CY. Observational studies: a review of study designs, challenges and strategies to reduce confounding. *Int J Clin Pract* 2009;63:691-7.
- Mozetic V, Leonel L, Leite Pacheco R, de Oliveira Cruz Latorraca C, Guimarães T, Logullo P, Riera R. Reporting quality and adherence of randomized controlled trials about statins and/or fibrates for diabetic retinopathy to the CONSORT checklist. *Trials*. 2019 Dec 16;20(1):729.

Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:177–84.

Tabatabaei-Malazy O, Shadman Z, Ejtahed HS, Atlasi R, Abdollahi M, Larijani B. Quality of reporting of randomized controlled trials of herbal medicines conducted in metabolic disorders in Middle East countries: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018 Jun;38:61-66.

Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(Suppl 1):i14–22.

Yates, M., & Watts, R. (2017). ANCA-associated vasculitis. *Clinical medicine (London, England)*, 17(1), 60–64.

Κόκκαλη Σ., Μπίρτσου Χ. & Χάιδιτς Α.Μ. CONSORT 2010, επεξήγηση και επεξεργασία.

Αναθεωρημένες οδηγίες για την καταγραφή των τυχαιοποιημένων δοκιμών παράλληλων ομάδων.

Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2011, 28 (Συμπλ 1):10-59

Λίστα των ΤΚΔ που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη:

1. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, Huart A, Karras A, Lifermann F, Godmer P, Cohen P, Hanrotel-Saliou C, Martin-Silva N, Pugnet G, Maurier F, Sibilia J, Carron PL, Gobert P, Meaux-Ruault N, Le Gallou T, Vinzio S, Viillard JF, Hachulla E, Vinter C, Puéchal X, Terrier B, Ravaud P, Mouthon L, Guillevin L. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):179-187.
2. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, Hamidou M, Agard C, Bonnotte B, Samson M, Karras A, Jourde-Chiche N, Lifermann F, Gobert P, Hanrotel-Saliou C, Godmer P, Martin-Silva N, Pugnet G, Matignon M, Aumaitre O, Viillard JF, Maurier F, Meaux-Ruault N, Rivière S, Sibilia J, Puéchal X, Ravaud P, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1143-1149.
3. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1771-80.
4. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, Hall L, Roth D, Henderson RB, Merkel PA; BREVAS Study Collaborators. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):952-963.
5. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesar V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2756-2767.
6. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Society (EUVAS). Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1178-82.
7. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):211-20.
8. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejmsundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32.
9. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suárez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW; PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):622-631.