



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**Μετα-ανάλυση δεδομένων σύγκρισης
κανονικής έναντι βασισμένης στο
σωματικό βάρος δόσης Ρασβουρικάσης
στο Σύνδρομο Λύσης Όγκου**

Ευγενία Μαλλιάρου

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέπων
Μπάγκος Παντελής
Καθηγητής

ΛΑΜΙΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις (1), που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί **χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά** και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.
2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί **παράθεση χωρίς εισαγωγικά**, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφή. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.
3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια.
4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.

Ημερομηνία:/...../20.....
Ο – Η Δηλ.
(Υπογραφή)

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ**

**Μετα-ανάλυση δεδομένων σύγκρισης κανονικής έναντι
βασισμένης στο σωματικό βάρος δόσης
Ρασβουρικάσης στο Σύνδρομο Λύσης Όγκου**

ΕΥΓΕΝΙΑ ΜΑΛΛΙΑΡΟΥ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπάγκος Παντελεήμων

Μπράλιου Γεωργία

Τριανταφύλλου Ιωάννης

ΛΑΜΙΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

Ευχαριστίες

Πριν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κ. Παντελή Μπάγκο για την δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη διπλωματική μου εργασία, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και κυρίως την υπομονή του. Τέλος, θέλω να εκφράσω ένα τεράστιο ευχαριστώ στους γονείς μου Σταυρούλα και Στυλιανό και στον σύζυγό μου Βασίλη που με υπομονή και κουράγιο πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
1.1ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΥΣΗΣ ΟΓΚΟΥ.....	4
1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	4
1.1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	5
1.1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.....	7
1.1.4 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	10
1.2ΡΑΣΒΟΥΡΙΚΑΣΗ.....	14
1.2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	14
1.2.2 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	15
1.2.3 ΣΚΕΥΑΣΜΑ – ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ – ΚΟΣΤΟΣ.....	15
1.3ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....	17
1.3.1 ΒΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	17
1.3.1.1. ΘΕΜΕΛΙΩΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΣ.....	17
1.3.1.2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ – ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	17
1.3.1.3. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	18
1.3.1.4. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	18
1.3.1.5. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	21
1.3.2 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	22
2.ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	23

2.1 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ.....	24
2.2 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	24
2.3 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	26
2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	26
3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	27
3.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	28
3.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	33
3.2.1. ΜΕΣΗ ΜΕΙΩΣΗ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΙΣ 24 ΩΡΕΣ.....	33
3.2.2. ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.....	34
3.2.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΟΣΤΟΥΣ ΑΝΑ ΔΟΣΗ.....	35
4.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	37

Περίληψη

Το σύνδρομο λύσης όγκου αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές επιπλοκές της θεραπείας ατόμων με αιματολογικές κακοήθειες καθώς επίσης και ατόμων με συμπαγείς όγκους. Η ομάδα των μεταβολικών επιπλοκών που αποτελούν το σύνδρομο είναι: υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπερουριχαιμία και υπερασβεστιαίμια. Δίχως τη σωστή κι έγκυρη αντιμετώπιση, ο ασθενής θα παρουσιάσει διαταραχές από το καρδιαγγειακό σύστημα, νεφροπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια ακόμη κι αιφνίδιο θάνατο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου περιλαμβάνει πλην της εντατικής ενυδάτωσης, τη χορήγηση ρασβουρικάσης, ενός εξαιρετικά ισχυρού ουρικολυτικού παράγοντα, με αποτέλεσμα την ταχεία μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα. Σε αυτήν την πτυχιακή εργασία έγινε προσπάθεια να αναδειχθεί η προτιμότερη δόση ρασβουρικάσης, μέσω μετα-ανάλυσης μελετών που συγκρίνουν σταθερή δόση του φαρμάκου με εκείνη βασισμένη στο σωματικό βάρος του ασθενή.

Από τη βιβλιογραφική αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed συγκεντρώθηκαν μελέτες σύγκρισης των αναφερόμενων δόσεων ρασβουρικάσης. Αφού σε κάθε μελέτη έγινε ο αναγκαίος στατιστικός έλεγχος έπειτα εκτελέστηκε η μετα-ανάλυση. Ως μέγεθος επίδρασης επιλέχτηκε η διαφορά μέσων τιμών (mean difference), μέσω του ελέγχου t και εφαρμόστηκε ο λόγος αναλογιών (odds ratio). Τέλος, εφαρμόστηκαν μέθοδοι διόρθωσης του p-value.

Από τη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι τόσο η βασισμένη στο σωματικό βάρος όσο κι η συγκεκριμένη δόση, επιτυγχάνουν την ίδια μείωση του ουρικού οξέος στα επιθυμητά επίπεδα. Πολύ σημαντική παρατήρηση αποτέλεσε η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο τύπων δόσεων όσον αφορά τη δαπάνη (μέσο κόστος), με την κανονική δόση να αποτελεί την οικονομικότερη λύση. Ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω μελέτη, για να αξιολογηθούν οι παραπάνω σχέσεις.

Abstract

Tumor lysis syndrome is one of the most important complications of treating people with hematologic malignancies as well as people with solid tumors. The group of metabolic complications that are constituting the syndrome is hyperkalaemia, hyperphosphatemia, hyperuricemia and hypercalcaemia. Without proper and valid treatment, the patient will experience disorders of the cardiovascular system, nephropathy, renal failure even sudden death. The treatment of the syndrome includes, besides intensive hydration, the administration of rasburicase, an extremely potent uricolytic agent, resulting in a rapid decrease in uric acid levels in the blood. In this thesis, an attempt was made to highlight the preferred dose of rasburicase by meta-analysis of studies comparing a fixed dose of the drug to that based on the body weight of the patient.

From the search in the Pubmed database, studies comparing the reported doses of rasburicase were collected. After each study had the necessary statistical control, meta-analysis was performed. The mean value difference was chosen as the effect size through t-test and the odds ratio was applied. Finally, p-value correction methods were applied.

From the meta-analysis, it was found that both body- weight-based and specific dose of rasburicase achieved the same reduction of uric acid to the desired levels. A very important observation was the statistically significant difference between the two types of doses in terms of cost, with the regular dose being the most economical solution. However, further study is needed to evaluate the above relationships.

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΥΣΗΣ ΟΓΚΟΥ

1.1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η έννοια του συνδρόμου λύσης όγκου (tumor lysis syndrome – TLS) εμφανίστηκε αρχικά στη βιβλιογραφία το 1929 (Bedna, 1929) ως μια ογκολογική κατάσταση η οποία απαντάται συχνά στην καθημερινή κλινική πρακτική. Χαρακτηρίζεται από ένα φάσμα μεταβολικών διαταραχών οι οποίες συμβαίνουν εξαιτίας της ταχείας κυτταρικής λύσης των καρκινικών κυττάρων. Οι Hande και Garrow (Hande KR, 1993) συγκέντρωσαν για πρώτη φορά τα κλινικά κι εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης TLS ορίζοντας ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν κατά 25% αλλαγή στις βασικές εργαστηριακές τιμές των αιματολογικών εξετάσεων εντός 96 ωρών από την έναρξη της θεραπείας. Ο αρχικός αυτός ορισμός όμως δεν ελάμβανε υπόψη ασθενείς που αναπτύσσουν TLS πριν από την χορήγηση χημειοθεραπείας ή πέραν των τεσσάρων ημερών από τη θεραπεία.

Εργαστηριακό Σύνδρομο Λύσης Όγκου (Laboratory TLS)
≥ 2 από τις κάτωθι μεταβολικές διαταραχές εντός 4 ημερών από τη θεραπεία:
○ 25% αύξηση του ουρικού οξέος
○ 25% αύξηση του καλίου
○ 25% αύξηση του φωσφόρου
○ 25% μείωση του ασβεστίου

Πίνακας 1. Εργαστηριακά κριτήρια διάγνωσης Συνδρόμου Λύσης Όγκου – Hande & Garrow 1993.

Κλινικό Σύνδρομο Λύσης Όγκου (Clinical TLS)
Εργαστηριακό TLS μαζί με ένα από τα παρακάτω:
○ Επίπεδα κρεατινίνης > 221 μmol/L (2.5 mg/dl)
○ Επίπεδα καλίου > 6 mmol/L (6 mEq/L)
○ Ασβέστιο < 1.5 mmol/L (6 mg/dl)
○ Ανάπτυξη απειλητικής για τη ζωή αρρυθμίας
○ Αιφνίδιος θάνατος

Πίνακας 2. Κλινικά κριτήρια διάγνωσης Συνδρόμου Λύσης Όγκου – Hande & Garrow 1993.

Εργαστηριακό σύνδρομο λύσης όγκου (Laboratory TLS)	
Μεταβολίτης ή Ηλεκτρολύτης	Κριτήριο διάγνωσης
Ουρικό οξύ	≥8 mg/dl ή 25% αύξηση
Κάλιο	≥6 mEq/L ή 25% αύξηση
Φώσφορος	≥6.5 mg/dl(παιδιά), ≥4.5 mg/dl(ενήλικες) ή 25% αύξηση
Ασβέστιο	≥25% μείωση
Κλινικό σύνδρομο λύσης όγκου (Clinical TLS)	
Εργαστηριακό TLS <u>και</u> ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι: 1) κρεατινίνη ορού ≥1.5 της ανώτερης τιμής αναφοράς 2) καρδιακή αρρυθμία ή ξαφνικός θάνατος 3) επιληπτική κρίση	

***Πίνακας 3.** Τροποποιημένος ορισμός και διαβάθμιση Συνδρόμου Λύσης Όγκου κατά Cairo & Bishop*

Το 2004 οι παράμετροι αυτοί τροποποιήθηκαν από τους Cairo και Bishop οδηγώντας στη δημιουργία ενός κοινά αποδεκτού συστήματος διαβάθμισης του συνδρόμου συμπεριλαμβάνοντας την πρόωμη ή την καθυστερημένη ανάπτυξη αυτού.

1.1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το σύνδρομο λύσης όγκου αναφέρθηκε για πρώτη φορά πριν από περίπου 80 χρόνια ωστόσο η επίπτωσή του παραμένει ασαφής. Αρχικά μελετήθηκε σε αιματολογικές κακοήθειες, περισσότερο σε Non-Hodgkin λεμφώματα ειδικά τύπου Burkitt όπως επίσης και σε οξεία λεμφοβλαστική κι οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία. Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις λιγότερο συχνά σε πολλαπλούν μυέλωμα και χρόνιες λευχαιμίες. Κακοήθειες συμπαγών οργάνων με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως μεγάλο φορτίο όγκου, αυξημένη χημειοευαισθησία, μεταστατική νόσο έχουν παρουσιάσει TLS. Ακόμη, έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, ακτινοβολία όλου του σώματος, χημειοεμβολή έχουν συνδυαστεί με εμφάνιση του συνδρόμου ενώ τέλος έχουν περιγραφεί, σπανιότερα, μεμονωμένες περιπτώσεις χωρίς έναρξη κάποιου είδους χημειοθεραπείας.

Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης διακρίνονται σε:

- χαρακτηριστικά των ασθενών
- τύπους όγκων
- τρόπους θεραπείας.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ
○ υψηλό φορτίο όγκου (μεγάλος σε μέγεθος, LDH \geq 1500 IU/L, WBC \geq 25000/mm 3)
○ μεγάλη συμμετοχή του μυελού των οστών
○ μεγάλη ευαισθησία του όγκου έναντι του σχήματος χημειοθεραπείας
○ Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος προ χημειοθεραπείας
○ Αφυδάτωση
○ μειωμένη διούρηση
○ όξινα ούρα
○ προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη
○ προχωρημένη ηλικία
○ νεφρική συμμετοχή του όγκου

Πίνακας 4. Κίνδυνος ανάπτυξης TLS βάσει χαρακτηριστικών ασθενών

(LDH: Lactate Dehydrogenase- γαλακτική αφυδρογονάση, WBC: White Blood Count- αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων).

Υψηλού κινδύνου (>5%)	Ενδιάμεσου κινδύνου (1-5%)	Χαμηλού κινδύνου (<5%)
Λεμφώματα Burkitt σταδίων III - IV	Non-Hodgkin Λέμφωμα με \uparrow LDH	ΟΜΛ με WBC<25000 K/ μ L
ΟΛΛ με WBC >100000 K/ μ L	Λέμφωμα Burkitt (αρχικά στάδια) με LDH <2	ΧΛΛ με WBC<25000 K/ μ L με λήψη rituximab
ΟΜΛ με WBC >100000 K/ μ L	ΟΛΛ με WBC<50000 K/ μ L	Πολλαπλούν μυέλωμα
Λεμφοβλαστικά λεμφώματα III - IV	ΟΜΛ με WBC<50000 K/ μ L	Συμπαγή νεοπλάσματα
T-cell / B-cell λεμφώματα	ΧΛΛ με WBC>50000 K/ μ L με λήψη rituximab	

Αιματολογική κακοήθεια με νεφρική βλάβη ή ↑ουρικό		
---	--	--

Πίνακας 5. *Επιδημιολογία ανάπτυξης συνδρόμου βάσει του τύπου όγκου*

(LDH: Lactate Dehydrogenase-γαλακτική αφυδρογονάση, WBC: White Blood Count-αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, T-cell: T-λεμφοκύτταρο, B-cell: B-λεμφοκύτταρο, ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, ΟΜΛ: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία, ΧΛΛ: Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, Rituximab: μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD20).

1.1.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ & ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Το σύνδρομο λύσης όγκου αποτελεί το αποτέλεσμα της κυτταρικής λύσης και της απελευθέρωσης ενδοκυττάρων προϊόντων των οποίων η περαιτέρω αποδόμηση μειώνεται με άμεση συνέπεια την αύξηση του φορτίου τους στο αίμα. Η αποδόμηση αφορά τόσο στην ηπατική και νεφρική απέκκριση όσο και στη φαγοκυττάρωση στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Τα προϊόντα αυτά _ νουκλεϊκά οξέα_ που μετατρέπονται σε ουρικό οξύ (Uric Acid), το Κάλιο (K) και ο Φωσφόρος (P) διαδραματίζουν και το βασικότερο ρόλο στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του TLS.

Όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις, αυτές παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία από τα διάφορα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού.

Η **υπερουριχαιμία**, η οποία συνήθως συμβαίνει δύο με τρία εικοσιτετράωρα μετά την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας, είναι αποτέλεσμα της ταχείας απελευθέρωσης και καταβολισμού των ενδοκυττάρων νουκλεϊκών οξέων. Το ουρικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν του καταβολισμού του καθαρού νουκλεϊκού οξέος από το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ποσοστό άνω του 99% του ουρικού οξέος στο αίμα είναι σε διαλυτή ιονισμένη μορφή και η απέκκρισή του από τους νεφρούς γίνεται με ρυθμό 500 mg/ημέρα. Η διαλυτότητα κι η απέκκριση του συγκεκριμένου μορίου ευνοείται σε αλκαλικό περιβάλλον (pH≥7). Εφόσον το ουρικό οξύ παραμένει σε υψηλές συγκεντρώσεις σε όξινες συνθήκες, μπορεί να σχηματιστούν κρύσταλλοι ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάρια έχοντας

ως αποτέλεσμα την αποφρακτική ουροπάθεια και την ουραιμία. Η μειωμένη πειραματική διήθηση του νεφρού, η οξέωση κι η αφυδάτωση αποτελούν επίσης ικανές συνθήκες κρυστάλλωσης του ουρικού οξέος.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ TLS ΛΟΓΩ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ
○ Ναυτία / έμετοι
○ Ανορεξία
○ Αρθραλγίες
○ Κνησμός
○ Λήθαργος
○ Ολιγουρία / ανουρία
○ ↑ κρεατινίνης ορού

Πίνακας 6. Σημεία και συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου λόγω υπερουριχαιμίας

Η **υπερφωσφαταιμία** προκαλείται όταν ο ενδοκυττάριος φώσφορος των καρκινικών κυττάρων απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο. Αρχικά οι νεφροί ανταποκρίνονται σε αυτήν την αύξηση των συγκεντρώσεων φωσφόρου, αυξάνοντας την αποβολή ούρων και μειώνοντας τη σωληναριακή επαναρρόφιση. Από ένα σημείο όμως και μετά, προκαλείται κορεσμός των μηχανισμών μεταφοράς στα νεφρικά σωληνάκια και εν τέλει εμφανίζεται υπερφωσφαταιμία, συνήθως 24 έως 48 ώρες μετά την αρχική μαζική κυτταρική καταστροφή.

Η πιο σημαντική επιπλοκή λόγω υπερφωσφαταιμίας είναι ο σχηματισμός ιζημάτων φωσφορικού ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάκια με αποτέλεσμα την οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η υπερφωσφαταιμία συχνά απαντάται σε σχέση με την **υπασβεστιαίμια**, καθώς η ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου είναι στενά και αμοιβαία συνδεδεμένη.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ TLS ΛΟΓΩ ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ
○ Ναυτία/Εμετοι
○ Διάρροια
○ Λήθαργος
○ Κνησμός
○ Ολιγουρία
○ Υπόταση
○ Αρθρίτιδα
○ ↑ κρεατινίνης ορού
○ Νεφρική βλάβη
○ Δερματικές βλάβες
Δέσμευση κατιόντων ασβεστίου, η οποία με τη σειρά της προκαλεί δευτεροπαθή υπασβεσταιμία, με αποτέλεσμα:
○ Παραισθησίες
○ Κράμπες
○ Τετανία
○ Λαρυγγόσπασμος
○ Αρρυθμίες

***Πίνακας 7.** Σημεία και συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου λόγω υπερφωσφαταιμίας και δευτεροπαθούς υπασβεσταιμίας.*

Η **υπερκαλιαιμία** η οποία αποτελεί και την πιο σοβαρή συνέπεια του TLS, παρατηρείται συνήθως σε 6 έως και 72 ώρες έπειτα από την έναρξη της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η απελευθέρωση του ενδοκυττάριου καλίου στον εξωκυττάριο χώρο είναι τόσο μεγάλη που η απεκκριτική ικανότητα των νεφρών μειώνεται δραματικά. Εν τέλει, οι υψηλές συγκεντρώσεις καλίου στον ορό οδηγούν σε περαιτέρω επιδείνωση με εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, οξέωσης κι υπασβεσταιμίας προκαλώντας κοιλιακές αρρυθμίες ακόμη κι αιφνίδιο θάνατο. Οι συμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να αναγνωρίζονται έγκαιρα και να οδηγούνται στην αιμοκάθαρση καθώς αυτή αποτελεί τη πιο αποτελεσματική μέθοδο για τη μείωση των τιμών του καλίου στον ορό.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ TLS ΛΟΓΩ ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑΣ
○ Ναυτία/Έμετοι
○ Μυική αδυναμία
○ Παραισθησίες
○ Διαταραχές του καρδιακού μυός (αρρυθμίες)
○ Ασυστολία → θάνατος

Πίνακας 8. Σημεία και συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου λόγω υπερκαλιαιμίας

1.1.4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η πρόληψη του συνδρόμου στηρίζεται σε δύο βασικές αρχές, την έγκαιρη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου και τη στενή παρακολούθηση των κλινικών κι εργαστηριακών ευρημάτων. Ανάλογα με τον δείκτη κινδύνου που φέρουν οι ασθενείς προκύπτει κι η ανάλογη αντιμετώπιση. Στους ασθενείς λοιπόν, ενδιάμεσου κι υψηλού κινδύνου, η ενδοφλέβια ενυδάτωση, η αλκαλοποίηση των ούρων κι η χορήγηση αλλοπουρινόλης για τη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος προ της έναρξης χημειοθεραπείας αποτελούν τους βασικούς πυλώνες.

Σε εγκατεστημένο TLS, πέραν της επιθετικής ενυδάτωσης και του τακτού εργαστηριακού ελέγχου, η άμεση αντιμετώπιση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υπερκαλιαιμίας, υπερφωσφαταιμίας) και η χορήγηση πιο δραστικών μορίων όπως η ρασβουρικάση για τον έλεγχο της υπερουριχαιμίας κρίνονται απαραίτητες. Αναλυτικότερα:

Η **ενδοφλέβια ενυδάτωση** αποτελεί το πρώτο μέτρο πρόληψης του TLS. Ουσιαστικά η επιθετική ενυδάτωση, αυξάνει τον ενδαγγειακό όγκο μειώνοντας τις εξωκυττάρειες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος, καλίου και φωσφόρου και ενισχύει τη νεφρική ροή του αίματος διατηρώντας επαρκή ταχύτητα σπειραματικής διήθησης και παραγωγής ούρων. Η έναρξη της ενυδάτωσης πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 24 έως 48 ώρες πριν από την έναρξη του σχήματος θεραπείας. Ο ρυθμός παροχής πρέπει να είναι τέτοιος ώστε να εξασφαλίζονται στον ασθενή 2 με 3 L/m²/ημέρα. Η διατήρηση παραγωγής ούρων με ρυθμό μεγαλύτερο από 100 ml/h αποτελεί στόχο καθ'όλη τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υπερφόρτωσης υγρών (ηλικιωμένοι, νοσούντες από

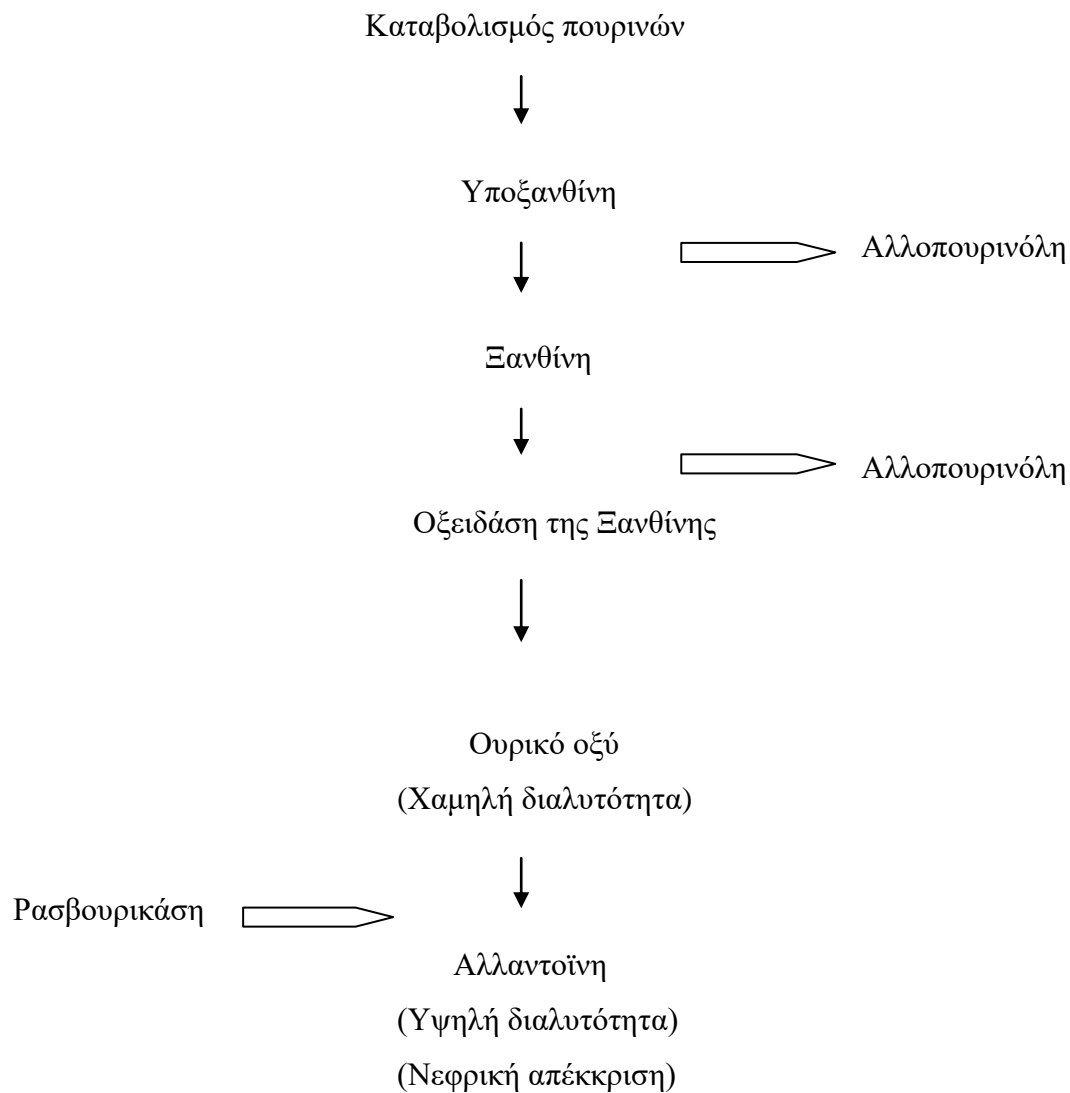
συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια , κ.ά.).

Η **χρήση διουρητικών** μπορεί να συνδυαστεί με την ενδοφλέβια ενυδάτωση για την επιθυμητή παραγωγή ούρων. Άλλες δράσεις είναι η μείωση των επιπέδων καλίου και η αποφυγή υπερφόρτωσης με υγρά. Το πιο χρησιμοποιούμενο διουρητικό είναι η φουροσεμίδη. Αποτελεί ένα από τα πιο δημοφιλή διουρητικά αγκύλης δρώντας στο παχύ τμήμα ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, όπου επαναρροφάται περίπου το 20-30% του διηθούμενου χλωριούχου νατρίου (NaCl). Δημιουργείται με τον τρόπο αυτό μια συγκριτικά ισχυρή και βραχείας διάρκειας διούρηση με ταχεία δράση.

Ένα ακόμη μέτρο αντιμετώπισης των ηλεκτρολυτικών διαταραχών αποτελεί κι η **διακοπή παραγόντων**, οι οποίοι μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση του ασθενή που έχει ήδη αναπτύξει TLS. Η αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αμινογλυκοσίδες κ.ά.) κατά τις χρονικές περιόδους υψηλού κινδύνου ανάπτυξης του συνδρόμου είναι επιτακτική. Θα πρέπει επίσης να διακόπτονται και να απομακρύνονται από τα ενδοφλέβια υγρά συμπληρώματα ηλεκτρολυτών ιδιαίτερα αυτά του καλίου και του φωσφόρου. Τέλος, φαρμακευτικές ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές σε ηλεκτρολύτες όπως για παράδειγμα αύξηση καλίου, θα πρέπει αν είναι εφικτό να διακόπτονται ή να αντικαθίστανται από εναλλακτικές ασφαλέστερες επιλογές.

Η **αλκαλοποίηση των ούρων** συμβάλλει στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης νεφροπάθειας από ουρικό οξύ και επακόλουθης νεφρικής ανεπάρκειας με μείωση της κρυστάλλωσης του ουρικού οξέος. Σε αλκαλικό περιβάλλον (pH> 7,0), το ουρικό οξύ παραμένει ιονισμένο όντας πιο υδατοδιαλυτό και με αυτό τον τρόπο απεκκρίνεται ευκολότερα από τα νεφρά. Μέθοδοι αλκαλοποίησης των ούρων περιλαμβάνουν την προσθήκη όξινου ανθρακικού νατρίου ή οξικού νατρίου σε ενδοφλέβια υγρά ή τη χορήγηση από του στόματος ακεταζολαμίδης. Η ακεταζολαμίδα (acetazolamide) είναι μία μη βακτηριοστατική σουλφοναμίδα με κύρια δράση την αναστολή του ενζύμου της καρβονικής ανυδράσης. Το συγκεκριμένο ένζυμο βρίσκεται ενδοκυτταρίως στο κορυφαίο τμήμα της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων και του εγγύς σωληναρίου στους νεφρούς. Με τον τρόπο αυτό, η ακεταζολαμίδα ωθεί τους νεφρούς να εκκρίνουν διττανθρακικό άλας, τη συζευγμένη βάση του ανθρακικού οξέος. Απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών και στις δύο μεθόδους για σημεία και συμπτώματα μεταβολικής αλκάλωσης.

Η **αλλοπουρινόλη**, ένα δομικό ανάλογο της υποξανθίνης, είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης, ενός ενζύμου απαραίτητο στον καταβολισμό της πουρίνης χωρίς να παρεμβαίνει στη βιοσύνθεσή της. Όταν η αλλοπουρινόλη μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη της, την οξυπουρινόλη, προλαμβάνει τη μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ (Chalmers, et al., 1969). Η αλλοπουρινόλη αναστέλλει την ξανθινοξειδάση 5 με 10 φορές περισσότερο από την οξυπουρινόλη. Προκαλεί δοσοεξαρτώμενη ελάττωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό και τα ούρα εντός δύο ή τριών ημερών. Οι πλήρεις θεραπευτικές δράσεις της αλλοπουρινόλης εκδηλώνονται περίπου μετά από επτά ή περισσότερες ημέρες θεραπείας. Ακολούθως, το ουρικό οξύ επιστρέφει σε προθεραπευτικά επίπεδα επτά με δέκα ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, εξαιτίας της άθροισης και της βραδείας κάθαρσης της οξυπουρινόλης. Παρά την αποτελεσματικότητα στην πρόληψη σχηματισμού νέου ουρικού οξέος και εμφάνισης αποφρακτικής ουροπάθειας, δεν υπάρχει καμία επίδραση στα υπάρχοντα επίπεδα ουρικού οξέος. Λόγω των αλληλεπιδράσεων της αλλοπουρινόλης με άλλα φάρμακα (αντιβιοτικά, αντιπηκτικά, φαινυτοΐνη, ασπιρίνη, αντιδιαβητικά κι άλλα) χρειάζεται τροποποίηση των δόσεών τους.



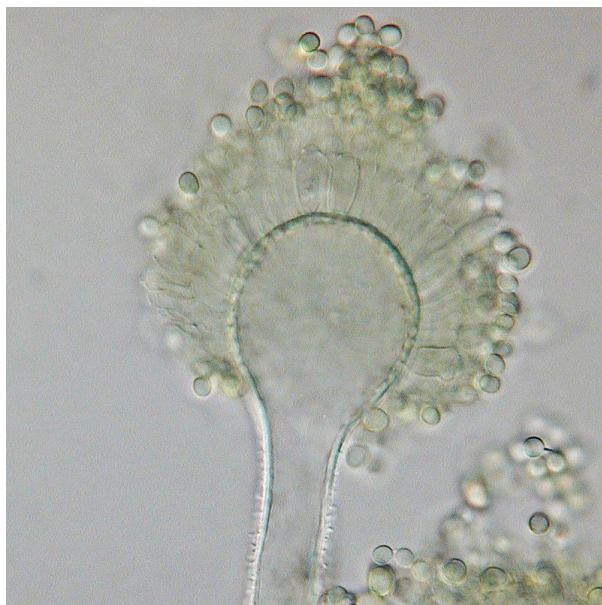
Σχήμα 1. Τα στάδια καταβολισμού των πουρινών και η χρήση των μορίων της αλλοπουρινόλης και της ρασβουρικάσης.

Μια ανασυνδυασμένη μορφή ουρικής οξειδάσης, η **ρασβουρικάση** έχει αποδειχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό μόριο για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας σε διάφορες κλινικές δοκιμές (Pui CH, 2001). Χρησιμοποιείται για την επίτευξη γρήγορης μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος.

1.2. ΡΑΣΒΟΥΡΙΚΑΣΗ

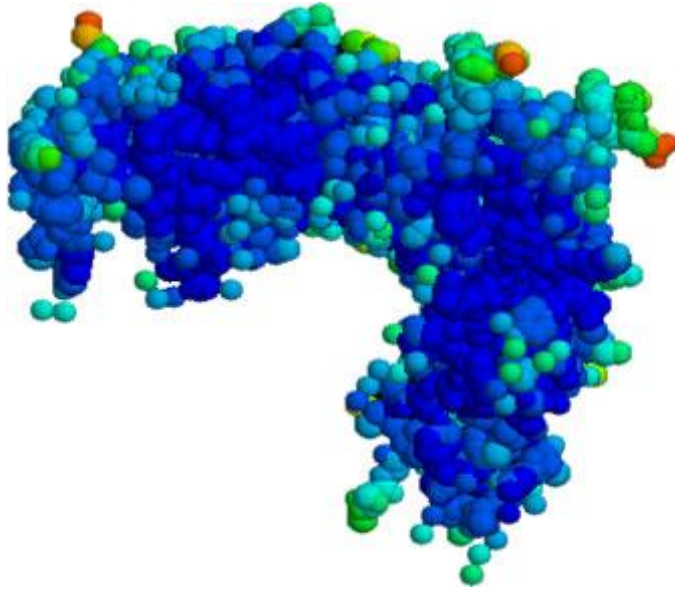
1.2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Ρασβουρικάση (rasburicase) αποτελεί μία ανασυνδρασμένη ουρική οξειδάση προερχόμενη από τον μύκητα *Aspergillus flavus*. Πρόκειται ουσιαστικά για ένζυμο, το οποίο καταλύει τη μετατροπή του ουρικού οξέος σε διοξείδιο του άνθρακα, υπεροξείδιο του υδρογόνου και αλλαντοΐνη, ένα αδρανές και μικρότερο (5 έως 10 φορές) από το ουρικό οξύ μόριο, που αποβάλλεται ταχέως στα ούρα. Η αποτελεσματικότητά της έγκειται στην ταχεία μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος προς αποφυγή της οξείας νεφρικής βλάβης.



Εικόνα 1. Ο μύκητας Aspergillus flavus. Πηγή: Wikipedia

Η πρώτη έγκριση του φαρμάκου ελήφθη από την Αμερικανική Εταιρία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food & Drug Administration - FDA) το 2002 αρχικά σε παιδιατρικούς ασθενείς με λευχαιμία, λέμφωμα και συμπαγείς όγκους. Το 2009 εγκρίθηκε η χρήση και σε ενήλικες (McEvoy GE et al. 2007).



Εικόνα 1. Τρισδιάστατο μόριο Ρασβουρικάσης. Πηγή: Γαληνός

1.2.2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε ναυτία/έμετο, καρηβαρία, πυρετό, δυσκοιλιότητα ή διάρροια και περιφερικό οίδημα.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε τοπικές αντιδράσεις έγχυσης, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναφυλαξία καθώς επίσης και μεθαιμοσφαιριναιμία μαζί με αιμολυτική αναιμία σε άτομα με έλλειψη G6PD¹ εξαιτίας του οξειδωτικού stress από το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Για το λόγο αυτό, αναγκαίος είναι ο έλεγχος έλλειψης ενζύμου G6PD προ της χημειοθεραπείας σε υποψία TLS.

1.2.3. ΣΚΕΥΑΣΜΑ – ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ - ΚΟΣΤΟΣ

Διατίθεται σε σκόνη για ανασύσταση σε φιαλίδια των 1,5 και 7,5 mg. Δεν απαιτείται προσαρμογή στη νεφρική ανεπάρκεια. Η συνιστώμενη δόση από τον FDA είναι 0,2 mg/kg βάρους σώματος καθημερινά επί πέντε ημέρες. Ωστόσο, λόγω του αυξημένου κόστους, περίπου 477,49 € ανά 1,5mg ενέσιμης ουσίας, γίνονται προσπάθειες χορήγησης σταθερών δόσεων (των 3 ή 6 mg) έναντι βασισμένων στο σωματικό βάρος

¹ G6PD: glucose- 6 –phosphate dehydrogenase (ένζυμο της 6- γλυκοζοφωσφορικής αφυδρογονάσης).

δόσεων, με έλεγχο των δεδομένων για την αποτελεσματικότητά τους. Για παράδειγμα, η θεραπεία ενός ασθενή με σωματικό βάρος 75 kg εκτιμάται ότι αγγίζει τις 7.500 δολάρια τη μία ημέρα ενώ για το σύνολο των πέντε ημερών θεραπείας, η αξία ξεπερνά τις 37.500 δολάρια. Συγκριτικά στοιχεία μεταξύ των μορίων αλλοπουρινόλης και ρασβουρικάσης παρατίθενται στον Πίνακα 9.

Μεταβλητή σύγκρισης	Αλλοπουρινόλη	Ρασβουρικάση
Επίδραση στο ουρικό οξύ	Αναστέλλει το σχηματισμό ουρικού οξέος	Μειώνει τα επίπεδα ουρικού οξέος
Έναρξη δράσης	Ημέρες	Ώρες
Σχετική αποτελεσματικότητα	Αδύναμη	Ισχυρή
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	Μερκαπτουρίνη, αζαθειοπρίνη κ.ά.	Καμία
Προσαρμογή δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια	Απαιτείται	Δεν απαιτείται
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Καμία	Αναφυλαξία, πονοκέφαλος, μεθαιμοσφαιριναιμία κ.ά.
Αντενδείξεις	Καμία	Έλλειψη G6PD
Διαθέσιμα σκευάσματα	IV και από του στόματος ταμπλέτες	IV
Κόστος	Φθηνό	Ακριβό

Πίνακας 9. Σύγκριση Αλλοπουρινόλης και Ρασβουρικάσης.

(IV: intravenous - ενδοφλέβια, G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase – 6-γλυκοζοφωσφορική αφυδρογονάση).

1.3. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Μετα-ανάλυση είναι μία μαθηματική μέθοδος στατιστικής προσέγγισης για την σύνθεση αποτελεσμάτων από ανεξάρτητες έρευνες, οι οποίες θέτουν το ίδιο ερευνητικό ερώτημα. Αρχικά ο όρος της μετα-ανάλυσης αναφέρθηκε από τον Glass το 1976 στη ψυχολογία (Smith, 1977). Έπειτα χρησιμοποιήθηκε και στις κοινωνικές επιστήμες, στην οικονομία και πλέον και στις ιατρικές έρευνες (DerSimonian, 1986). Η δε βάση της αφορά στην ανασκόπηση δεδομένων. Όσον αφορά τις ανασκοπήσεις, αυτές χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: τις συστηματικές και τις περιγραφικές.

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις αποτελούν χρήσιμα εργαλεία ώστε να προσεγγίζονται αντικειμενικά η βιβλιογραφία, η σύνθεση κι η κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων των πρωτογενών μελετών, με εξαιρετική συμβολή στην αποσαφήνιση θεμάτων και την αναζήτηση νέων ερευνητικών κατευθύνσεων.

Οι περιγραφικές ή αφηγηματικές ανασκοπήσεις ασχολούνται κυρίως με θεωρητικές απόψεις σχετικά με την ήδη υπάρχουσα γνώση ερευνητικών προτάσεων, πολλές φορές όμως χωρίς να είναι σαφή το επίπεδο τεκμηρίωσης και ο σκοπός τους.

Η μετα-ανάλυση ακολουθεί τις συστηματικές ανασκοπήσεις δίνοντας βάρος στη στατιστική ανάλυση μιας συλλογής δεδομένων, τα οποία προέρχονται από ανεξάρτητες αλλά συναφείς μελέτες με σκοπό την ενοποίηση των δεδομένων και την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων. Περιλαμβάνει όλα τα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης με δύο επιπλέον βήματα που αφορούν στη σύνθεση των δεδομένων και στην ερμηνεία του αποτελέσματος.

1.3.1. ΒΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

1.3.1.1. Θεμελίωση του ερευνητικού ερωτήματος

Απαραίτητη προϋπόθεση η διατύπωση με σαφήνεια του ερωτήματος που ερευνά η μετα-ανάλυση καθώς και οι στόχοι που αναμένεται να επιτευχθούν.

1.3.1.2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση - επιλογή μελετών

Η επιλογή των μελετών, οι οποίες περιέχουν τα κατάλληλα δεδομένα γίνεται μέσα από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Pubmed, Scopus, Cochrane, Google Scholar και άλλες) και από τα αρχεία βιβλιοθηκών. Ορισμένα από τα πιο βασικά κριτήρια

εισαγωγής μελετών είναι το μέγεθος δείγματος, η πληρότητα των πληροφοριών και το έτος δημοσίευσης. Επιπρόσθετα, καταγράφονται οι μελέτες που αποκλείστηκαν κι οι αιτίες αποκλεισμού.

1.3.1.3. Καταγραφή δεδομένων

Μόλις συγκεντρωθούν όλες οι μελέτες που αφορούν στην παρούσα έρευνα, καταγράφονται οι βασικές πληροφορίες αυτών σε πίνακες του προγράμματος excel. Οι πληροφορίες είναι: ο τίτλος του επιστημονικού περιοδικού, τα ονόματα των συγγραφέων, ο αριθμός των συμμετεχόντων, η ηλικία, το φύλο, το είδος της μελέτης κι η έκβαση των αποτελεσμάτων.

1.3.1.4. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Το μέγεθος επίδρασης της μετα-ανάλυσης εξαρτάται από τον τύπο δεδομένων που διαθέτουν οι μελέτες. Οι τύποι δεδομένων είναι δύο: συνεχείς και διακριτές μεταβλητές.

Για τις **συνεχείς μεταβλητές**, επιλέγεται η διαφορά μέσων τιμών κι η τυποποιημένη διαφορά μέσων τιμών μεταξύ δειγμάτων ελέγχου και αναφοράς με αναγκαία προϋπόθεση όλες οι μελέτες της ανάλυσης χρησιμοποιούν την ίδια κλίμακα (Friedrich, et al., 2011) (Zaki, et al., 2013).

Η **διαφορά μέσων τιμών** για κάθε μελέτη θα έχει ως εξής: \bar{X}_1 η μέση τιμή του ενός πληθυσμού και \bar{X}_2 η μέση τιμή του άλλου άρα θα ισχύει $D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$.

Όσον αφορά την τυπική απόκλιση, η τύπος υπολογισμού παρατίθεται στην Εικόνα 3.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Εικόνα 3. Τύπος της τυπικής απόκλισης, όπου σ : η τυπική απόκλιση, Σ : σύμβολο αθροίσματος, X : κάθε τιμή στο σύνολο δεδομένων, \bar{X} : ο αριθμητικός μέσος και n : το πλήθος των τιμών στο σύνολο δεδομένων, Πηγή: Wikipedia

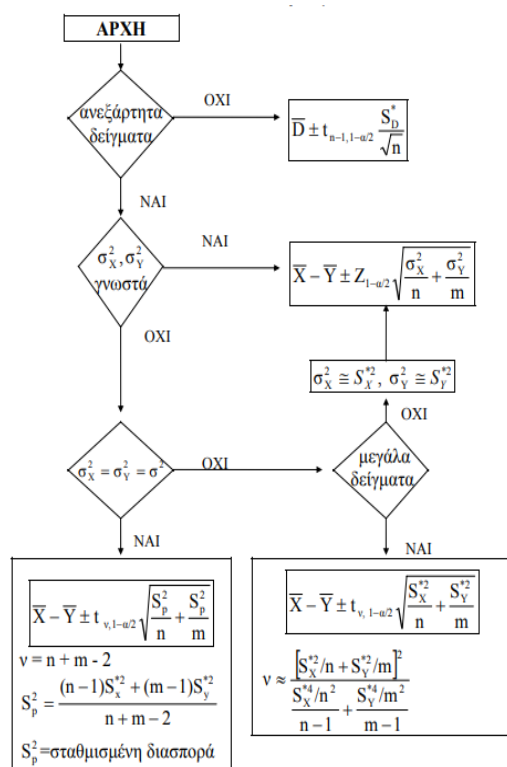
Αντιθέτως, η **τυποποιημένη διαφορά μέσων τιμών** μετατρέπει όλα τα μεγέθη

επίδρασης των μελετών σε ένα κοινό μετρικό σύστημα έτσι ώστε να περιλαμβάνονται διαφορετικές μετρήσεις αποτελέσματος στην ίδια ανάλυση.

Για κάθε μελέτη ισχύει: $d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\text{within}}}$ όπου $S_{\text{within}} = \sqrt{\frac{(n^1 - 1)S_1^2 + (n^2 - 1)S_2^2}{n^1 + n^2 - 2}}$. Η

διακύμανση ορίζεται ως $V_D = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{d^2}{2(n_1 + n_2)}$ και το τυπικό σφάλμα είναι $\sqrt{V_D}$.

(Normand, 1999)



Εικόνα 4. Σχηματική παρουσίαση της διαδικασίας κατασκευής διαστημάτων εμπιστοσύνης για τη διαφορά μέσων τιμών κανονικών πληθυσμών, Πηγή: Πανεπιστήμιο Αθηνών

Για τις διακριτές μεταβλητές, επιλέγονται η **διαφορά κινδύνου (RiskDifference)**, ο **λόγος αναλογιών (OddsRatio)** κι ο **σχετικός κίνδυνος (RelativeRisk)** (Triperi G et al. 2007).

Η **διαφορά κινδύνου (RD)** (Messori, et al., 2012) είναι η διαφορά μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε όσους έχουν τον παράγοντα μείον τον κίνδυνο

εμφάνισης της νόσου σε όσους δεν έχουν τον παράγοντα. Ουσιαστικά, εκφράζει τον επιπλέον κίνδυνο για να νοσήσει ένα άτομο που έχει εκτεθεί στον παράγοντα σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα $[\gamma/(\gamma+\delta)]-[α/(α+β)]$.

Ο **σχετικός κίνδυνος (RR)** (McNutt, et al., 2003) είναι η πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο ενώ έχει εκτεθεί σε κάποιο παράγοντα σε σχέση με τη πιθανότητα ένα άτομο να παρουσιάσει τη νόσο ενώ δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα $[α/(α+β)]/[γ/(\gamma+\delta)]$.

Ο **λόγος αναλογιών (OR)** (Bland & Altman, 2000) είναι ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο υπό μια συνθήκη A (π.χ. εμφάνιση νόσου) προς τον λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί το ίδιο ενδεχόμενο υπό μια άλλη συνθήκη B (π.χ. μη εμφάνιση νόσου) $[(α/γ)/(β/δ)]$. Τόσο ο σχετικός κίνδυνος όσο και ο λόγος αναλογιών εκφράζουν την ίδια «έννοια» με διαφορετικό τρόπο. Η στατιστική σημαντικότητα και των δύο εκφράζεται με ελέγχους X^2 .

		Εμφάνιση Νόσου	
		<i>NAI</i>	<i>OXI</i>
Έκθεση	<i>NAI</i>	Α	Β
	<i>OXI</i>	Γ	Δ

Σχήμα 2. Παράδειγμα διακριτών μεταβλητών: έκθεση σε παράγοντα – εμφάνιση νόσου.

Στη συνέχεια, το μοντέλο στατιστικής ανάλυσης που θα εφαρμοστεί βασίζεται στα μέτρα επίδρασης των μελετών. Αφενός εάν τα μέτρα επίδρασης μεταξύ των μελετών είναι κοινά χρησιμοποιείται το **μοντέλο σταθερών επιδράσεων** (fixed effects model) αφετέρου εάν τα μέτρα επίδρασης είναι διαφορετικά για κάθε μελέτη χρησιμοποιείται το **μοντέλο τυχαίων επιδράσεων** (random effects model) (Hedges & Vevea, 1998). Η διαφοροποίηση έγκειται στο γεγονός ότι στην πρώτη περίπτωση τα αποτελέσματα που εξάγονται αφορούν μόνο στους πληθυσμούς των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν ενώ στη δεύτερη επιτρέπεται η γενίκευση αποτελεσμάτων επειδή οι μελέτες είναι τυχαίο δείγμα (Hunter & Schmidt, 2000). Για τον τύπο της μετα-

ανάλυσης σε μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ισχύει:

$$\theta(\tau)_{MLE} = \frac{\sum_i W_i(\tau) Y_i}{\sum_k W_i(\tau)} \text{ με } W_i(\tau) = \frac{1}{s^2_{i^+} + \tau^2} \text{ και } Y_i = \bar{\chi}_{1_i} - \bar{\chi}_{2_i} .$$

Τέλος, η ομοιογένεια των επιμέρους μελετών διασφαλίζει την εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης. Η διαπίστωση ετερογένειας γίνεται με δενδρογράμματα (γραφικά forest plot), με το I^2 test και με το Q test, εξετάζοντας τη μηδενική υπόθεση ότι όλες οι μελέτες αξιολογούν το ίδιο αποτέλεσμα.

Στα **δενδρογράμματα** (Lewis & Clarke, 2001), οι οριζόντιες γραμμές του γραφήματος αναπαριστούν τα διαστήματα εμπιστοσύνης. Όσο πιο σύντομες οι γραμμές, τόσο ομοιογενές το δείγμα.

Το **I^2 test** περιγράφει το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης μεταξύ των μελετών που οφείλεται στην ετερογένεια παρά στην τύχη. Υπολογίζεται ως $[I^2 = 100\% * (Q - df) / Q]$ όπου Q το τεστ Cochran. Εάν $I^2 \leq 25\%$, υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των μελετών (χαμηλός βαθμός) ενώ αν $I^2 \geq 75\%$ η ετερογένεια θεωρείται πολύ μεγάλη (υψηλός βαθμός).

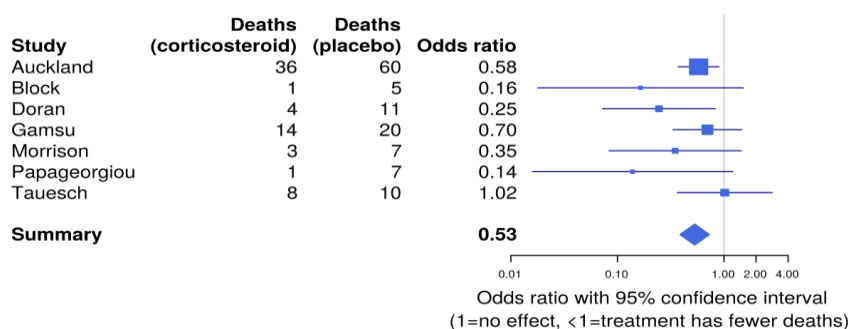
Το **Q test** (Huedo-Medina, et al., 2006) υπολογίζεται από το άθροισμα των τετραγώνων της απόκλισης των εκτιμήσεων κάθε μελέτης από την εκτίμηση μετα-ανάλυσης, έχοντας σταθμίσει τη συνεισφορά κάθε μελέτης όπως στη μετα-ανάλυση.

1.3.1.5. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Ο δημοφιλέστερος τρόπος παρουσίασης των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης είναι τα δενδρογράμματα (γραφικά forest plot). Με τον τρόπο αυτό παρουσιάζεται το μέγεθος επίδρασης και το διάστημα εμπιστοσύνης για κάθε μελέτη ξεχωριστά. Αριστερά αναγράφονται τα ονόματα των μελετών με χρονολογική σειρά. Το μέγεθος επίδρασης για κάθε μελέτη αναπαριστάται με τετράγωνο σχήμα, το διάστημα εμπιστοσύνης με οριζόντια γραμμή και το γενικό μέτρο επίδρασης της μετα-ανάλυσης με διακεκομμένη κάθετη γραμμή – διαμάντι.

Για παράδειγμα στην Εικόνα 5. Το συγκεκριμένο δενδρογράμμα χρησιμοποιεί επτά μελέτες για να αναδείξει ότι η χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να επιταχύνει την ανάπτυξη του πνεύμονα σε εγκυμοσύνες με πιθανότητα πρόωρης γέννησης του εμβρύου. Ο λόγος αναλογιών της μίας μελέτης υποδεικνύει καμία επίδραση (Taubes

– OD 1.02). Μελέτες με διαστήματα εμπιστοσύνης (οριζόντιες γραμμές) που διέρχονται από την κάθετη γραμμή είναι ασαφείς. Οι ισχυρές μελέτες (εκείνες με τους περισσότερους συμμετέχοντες) έχουν στενότερα (μικρότερα) διαστήματα εμπιστοσύνης (Auckland, Gamsu). Τέλος, το γενικό μέτρο επίδρασης της μετα-ανάλυσης (διαμάντι) κι η μελέτη του Auckland έχουν περιορισμένα διαστήματα εμπιστοσύνης που δεν διασχίζουν την κάθετη γραμμή, υποδεικνύοντας ότι αυτές οι μελέτες θα κριθούν στατιστικά σημαντικές.



Εικόνα 5. Παράδειγμα δενδρογράμματος (forest plot) για επτά μελέτες με μέθοδο επίδρασης (Odds Ratio – OR). Πηγή: Wikipedia.

1.3.2. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Η μέθοδος της μετα-ανάλυσης πλεονεκτεί ως προς το ότι δίνει διαφορετική βαρύτητα στην κάθε μελέτη, δεν μεροληπτεί στην ανάλυση των ξεχωριστών μελετών, υπερτερώντας της συστηματικής ανασκόπησης (Cooper & Patall 2009). Ανιχνεύει και συνυπολογίζει την ετερογένεια ενώ αυξάνει τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Όσες περισσότερες μελέτες χρησιμοποιεί τόσο στατιστικά σημαντικότερο είναι το αποτέλεσμα. Αποτελεί μία οικονομική μέθοδο αφού χρησιμοποιεί προϋπάρχουσες μελέτες ενώ τέλος μπορεί να υπάρξει πρακτική εφαρμογή των αποτελεσμάτων της.

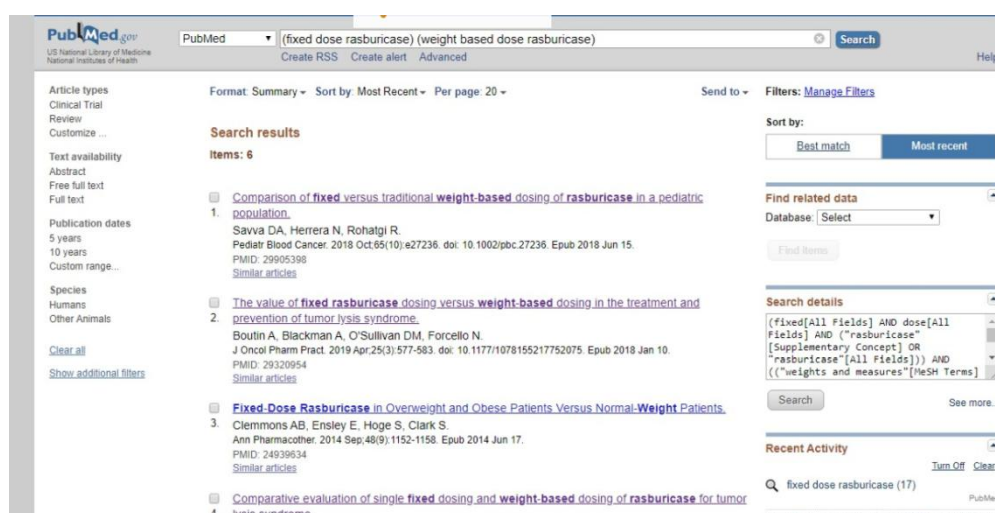
2.ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. Ερευνητικό ερώτημα

Στην παρούσα εργασία, ερευνάται ποιά δόση του μορίου της ρασβουρικάσης (βασισμένη στο σωματικό βάρος ή συγκεκριμένη) μειώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στην αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας στο σύνδρομο λύσης όγκου. Για το λόγο αυτό, έγινε μετα-ανάλυση δεδομένων από μελέτες που συνέκριναν τις δύο δόσεις μεταξύ τους.

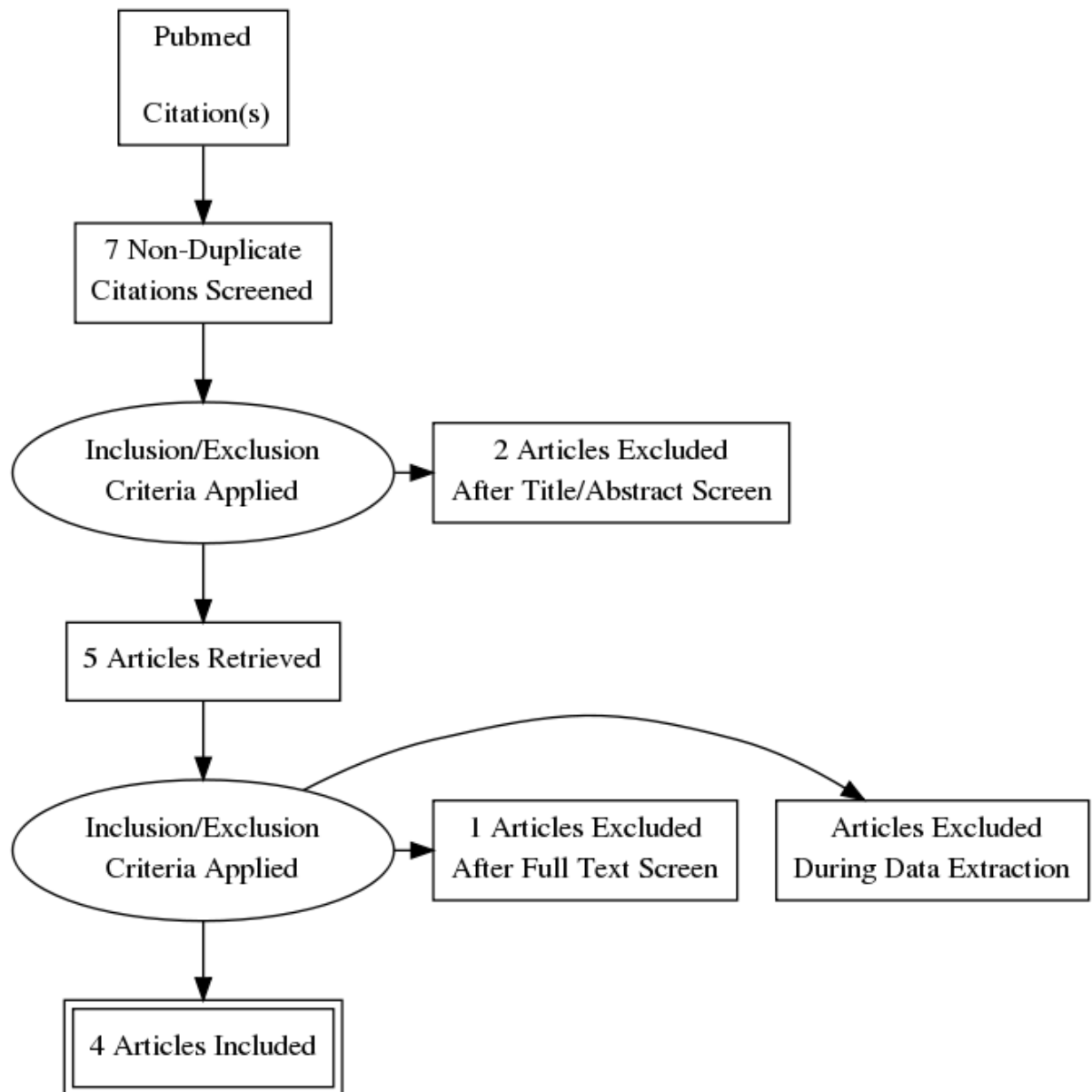
2.2. Συλλογή δεδομένων

Η αναζήτηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στην επιστημονική βάση δεδομένων Pubmed. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση στην Pubmed ήταν «fixed dose rasburicase» AND «weight based dose rasburicase».



Εικόνα 6. Αναζήτηση βιβλιογραφίας στην επιστημονική βάση δεδομένων PubMed.

Επιλέχθηκαν μελέτες ασθενών λαμβάνοντες συγκεκριμένη δόση έναντι ασθενών που έλαβαν βασισμένη στο σωματικό τους βάρος δόση ρασβουρικάσης. Αποκλείστηκαν όσες μελέτες δεν ήταν σχετικές με το θέμα της εργασίας, μελετούσαν μεμονωμένα τη μία από τις δύο δόσεις ή συνέκριναν πληθυσμούς κι όχι δόσεις (παραδείγματος χάριν υπέρβαροι – νορμοβαρείς).



Εικόνα 7. Διάγραμμα ροής πρίσματος που απεικονίζει τον αριθμό των εγγραφών που προσδιορίστηκαν, εξαιρέθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στις διάφορες φάσεις της συστηματικής ανασκόπησης.

2.3 Καταγραφή δεδομένων

Τα επιλεγμένα άρθρα _τέσσερα στον αριθμό_ μελετήθηκαν εις βάθος και έγινε καταγραφή των βασικών πληροφοριών τους σε υπολογιστικά φύλλα excel όπως το όνομα της εργασίας, το επιστημονικό περιοδικό στο οποίο δημοσιεύτηκαν, το είδος της μελέτης, η χρονική περίοδος, η μέθοδος ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε, ο αριθμός των συμμετεχόντων, η ηλικία, το φύλο, η έκβαση των αποτελεσμάτων.

2.4. Στατιστική ανάλυση

Όπως αναφέρθηκε στο θεωρητικό κεφάλαιο της μετα-ανάλυσης, αναλόγως του είδους των μεταβλητών που χρησιμοποιούνται και της ύπαρξης ετερογένειας μεταξύ των μελετών, επιλέγεται και το κατάλληλο μέγεθος επίδρασης και το μοντέλο στατιστικής ανάλυσης αντίστοιχα για τη μετα-ανάλυση. Στην παρούσα εργασία έγινε χρήση τόσο της διαφοράς μέσων τιμών (mean difference) όσο και του λόγου αναλογιών (odds ratio) λόγω ύπαρξης συνεχών και διακριτών μεταβλητών καθώς και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων αφού οι επιμέρους μελέτες δίνουν διαφορετική βαρύτητα στο μέτρο επίδρασης και δεν έχουν την ίδια επίδραση στον πληθυσμό. Υπολογίστηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης, οι τιμές του τυπικού σφάλματος, οι τιμές του p-value και του z test. Εφαρμόστηκαν επιπλέον οι μέθοδοι διόρθωσης του p-value.

3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

3.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Από την επιστημονική βάση δεδομένων Pubmed βρέθηκαν μέσω αναζήτησης 7 άρθρα. Μετά από ανασκόπηση των μελετών κι εφαρμογή των περιορισμών που αναφέρθηκαν στην ενότητα της μεθοδολογίας, ο αριθμός περιορίστηκε σε 4 μελέτες. Τα πλήρη δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Η πρώτη μελέτη των Boutin et al. (2018) είναι μια αναδρομική μελέτη κοόρτης για την περίοδο 2012-2016. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ρασβουρικάσης χαμηλής δόσης σε σύγκριση με την εγκεκριμένη δοσολογία με βάση το σωματικό βάρος. Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 64 ασθενείς εκ των οποίων 33 στην ομάδα με δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος και 33 στην ομάδα με χαμηλή - συγκεκριμένη δόση. Το πρωταρχικό μέτρο έκβασης στην μελέτη ήταν η επίτευξη επιπέδου ουρικού οξέος μικρότερου από 7,5 mg/dl μετά από μία δόση ρασβουρικάσης στην ομάδα preprotocol (εγκεκριμένη με βάση το βάρος δοσολογία) και postprotocol (με βάση την ένδειξη, χαμηλή δόση). Τα δευτερογενή μέτρα έκβασης περιλάμβαναν την μεταβολή των επιπέδων ουρικού οξέος μεταξύ των ομάδων πριν και μετά το ερευνητικό πρωτόκολλο, την τήρηση του νέου θεσμικού πρωτοκόλλου, την ανάγκη για επαναλαμβανόμενες δόσεις ρασβουρικάσης και την ανάλυση κόστους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 27 (79,4%) ασθενείς της ομάδας preprotocol και 28 (82,4%) ασθενείς της ομάδας του postprotocol επέτυχαν επίπεδο ουρικού οξέος μικρότερο από 7,5 mg/dl μετά από μία δόση ρασβουρικάσης. Επίσης, το μέσο συνολικό μηνιαίο κόστος της ρασβουρικάσης μειώθηκε κατά 59,9% μετά την υιοθέτηση του νέου πρωτοκόλλου με βάση τη χαμηλή δόση. Τέλος, η βασιζόμενη σε ένδειξη χαμηλή δόση ρασβουρικάσης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη αξία σε σύγκριση με τη δοσολογία με βάση το βάρος, όπως φάνηκε από την επίτευξη εξοικονόμησης χρημάτων χωρίς να διακυβεύεται η κλινική αποτελεσματικότητα.

Η δεύτερη μελέτη των Savva et al. (2018) είναι μια αναδρομική μελέτη κοόρτης για την περίοδο 2007-2016. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μεταξύ σταθερής και βασιζόμενης στο βάρος δόσης ρασβουρικάσης σε παιδιατρικό πληθυσμό. Στην έρευνα συμμετείχαν 48 ασθενείς κάτω των 18 ετών, εκ των οποίων 27 στην ομάδα με δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος και 21 στην ομάδα με κανονική δόση. Το κύριο μέτρο έκβασης αυτής της μελέτης ήταν η επιτυχία της θεραπείας σχετικά με την ομαλοποίηση του

επιπέδου ουρικού οξέος (<5 mg/dl) μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση ρασβουρικάσης. Για το 83% των ασθενών στην ομάδα κανονικής δόσης παρατηρήθηκε επιτυχία σχετικά με την ομαλοποίηση της δόσης του ουρικού οξέος μετά τη χορήγηση ρασβουρικάσης. Παρόμοια, για το 85% των ασθενών στην ομάδα με δόση βάσει του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε επιτυχία σχετικά με την ομαλοποίηση της δόσης του ουρικού οξέος μετά τη χορήγηση ρασβουρικάσης. Η μέση ποσοστιαία μείωση του ουρικού οξέος στις 24 ώρες ήταν σχετικά παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (94% έναντι 89%). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι μια στρατηγική σταθερής δόσης ρασβουρικάσης παρουσιάζει ασφάλεια κι αποτελεσματικότητα στη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στον πληθυσμό των παιδιατρικών ασθενών αποτελώντας παράλληλα μια οικονομικά αποδοτική θεραπευτική επιλογή.

Η τρίτη μελέτη των Reeves et al. (2008) είναι μια αναδρομική μελέτη για την περίοδο 2005-2006. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα μιας δόσης 7.5 mg ρασβουρικάσης σε σύγκριση με μεμονωμένες δόσεις των 0.15 mg/kg βάρους σώματος για την πρόληψη ή τη θεραπεία της υπερουριχαιμίας που σχετίζεται με το σύνδρομο λύσης όγκου. Στην έρευνα συμμετείχαν 40 ασθενείς, 23 στην ομάδα με δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος και 17 στην ομάδα με κανονική δόση (7.5mg). Τα επίπεδα ουρικού οξέος μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς κατά την έναρξη, στις 12 και 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης και στη συνέχεια σε καθημερινή βάση. Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν 7,5mg, τα επίπεδα ουρικού οξέος επέστρεψαν στο φυσιολογικό στις 12 και 24 ώρες. Τα επίπεδα μέσου ουρικού οξέος ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων των 7,5mg και 0,15 mg/kg στις 12 ώρες (1,9 έναντι 0,99 mg/dl, $p = 0,12$) και στις 24 ώρες (1,34 έναντι 1,69 mg/dl, $p = 0,64$). Οι μέσες μειώσεις των επιπέδων ουρικού οξέος στις ομάδες των 7,5mg και 0,15 mg/kg ήταν αντίστοιχα 82% και 91% στις 12 ώρες ($p = 0,04$) και 87% και 79% στις 24 ώρες ($p = 0,35$). Υπολογίστηκε ότι εάν χορηγηθούν 26 δόσεις ρασβουρικάσης κάθε χρόνο, μια δόση των 7,5mg θα εξοικονομούσε 41.000 δολάρια ετησίως σε σύγκριση με μια δόση των 0,15 mg/kg (15.750/10 ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία). Συμπερασματικά, μια δόση ρασβουρικάσης των 7,5mg φαίνεται να έχει αποτελέσματα παρόμοια με αυτά μιας απλής δόσης των 0,15 mg/kg για τη θεραπεία ή την πρόληψη της υπερουριχαιμίας που σχετίζεται με το σύνδρομο λύσης όγκου. Αυτή η χαμηλή σταθερή δόση έχει επίσης τη δυνατότητα να κρατά χαμηλά το κόστος.

Η τέταρτη μελέτη των McBride et al. (2013) είναι μια αναδρομική μελέτη για

την περίοδο 2005-2011. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η δοσολογία μονής σταθερής δοσολογίας έναντι δοσολογίας ανάλογα με το σωματικό βάρος ρασβουρικάσης για τον προσδιορισμό της ελάχιστης δόσης που απαιτείται για τον μετριασμό της υπερουριχαιμίας στη θεραπεία ή πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου. Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 373 ασθενείς, 193 στην ομάδα με δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος, 38 στην ομάδα με δόση 3mg, 99 στην ομάδα με δόση 6mg, 43 στην ομάδα με δόση 7mg. Τα εργαστηριακά ευρήματα του συνδρόμου καταγράφηκαν στην αρχική τιμή και παρακολούθηθηκαν μέχρι 72 ώρες μετά την αρχική χορήγηση ρασβουρικάσης. Τα επίπεδα μέσου αρχικού επιπέδου ουρικού οξέος ήταν 6,85 mg/dl, 8,80 mg/dl, 8,00 mg/dl και 9,20 mg/dl αντίστοιχα στις ομάδες δοσολόγησης 3mg, 6 mg, 7,5mg και με βάση το βάρος. Η επιτυχία της θεραπείας ορίστηκε ως κανονικοποιημένο επίπεδο ουρικού οξέος (<7,5 mg/dl) μέσα σε 24 ώρες μετά τη λήψη της ρασβουρικάσης. Η μέση δόση με βάση το βάρος ήταν 0,16 mg/kg. Συνολικά παρατηρήθηκαν έξι αποτυχίες της θεραπείας με ρασβουρικάση: δύο στην ομάδα των 3 mg, μία στην ομάδα των 6 mg και τρεις στη ομάδα με δόση βάσει βάρους. Μετά από 24 ώρες από τη χορήγηση ρασβουρικάσης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιτυχία της θεραπείας μεταξύ των ομάδων (92,9%, 97,6%, 100%, 98,0% στις ομάδες των 3mg,6mg,7,5mg και βάσει βάρους αντίστοιχα, p=0,1238).

Έρευνα	Είδος μελέτης	Περίοδος	Ομάδες σύγκρισης	Δείγμα
Boutin et al. (2018)	Αναδρομική μελέτη κοορτής	2012-2016	64 ασθενείς: 33 στην ομάδα με δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος, 33 στην ομάδα με κανονική δόση	Ομάδα δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος: 21 άντρες, μέση ηλικία 67 ± 13.9 έτη, 94.8 ± 24.8 κιλά Ομάδα κανονικής δόσης: 20 άντρες, μέση ηλικία 65.3 ± 17.2 έτη, 86.9 ± 26.7 κιλά
Savva et al. (2018)	Αναδρομική μελέτη κοορτής	2007-2016	48 ασθενείς: 27 στην ομάδα με δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος, 21 στην ομάδα με κανονική δόση	Ομάδα δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος: 30 άντρες, μέση ηλικία 12.6 ± 3.39 έτη, 56 ± 19.9 κιλά Ομάδα κανονικής δόσης: 15 άντρες, μέση ηλικία 12.6 ± 3.39 έτη, 55 ± 22.06 κιλά
Reeves et al. (2008)	Αναδρομική μελέτη	2005-2006	40 ασθενείς: 23 στην ομάδα με δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος, 17 στην ομάδα με κανονική δόση	Ομάδα δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος: 18 άντρες, μέση ηλικία 57 ± 19 έτη, 79.9 ± 19.2 κιλά Ομάδα κανονικής δόσης: 14 άντρες, μέση ηλικία 66 ± 19 έτη, 84.9 ± 20.1 κιλά
McBride et al. (2013)	Αναδρομική μελέτη	2005-2011	373 ασθενείς: 193 στην ομάδα με δόση βασισμένη στο σωματικό	Ομάδα δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος: 129 άντρες, μέση ηλικία,

βάρος, 38 στην	84.2± 18.4κιλά
ομάδα με δόση	Ομάδα 3mg: 28
3mg, 99 στην	άντρες, 84.9 ±20.1
ομάδα με δόση	κιλά
6mg, 43 στην	Ομάδα 6mg: 64
ομάδα με δόση 7mg	άντρες, 84.7 ±21.9
	κιλά
	Ομάδα 7mg: 21
	άντρες, 75.3 ±24.9
	κιλά

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά των τεσσάρων ερευνών που ενσωματώθηκαν στην μετα-ανάλυση.

3.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

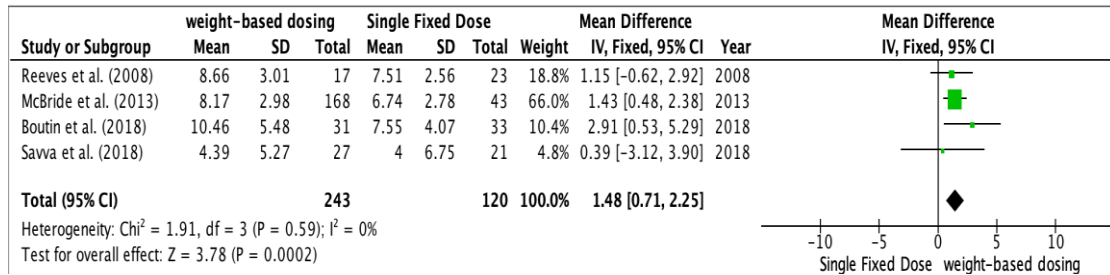
Η ανάλυση διενεργήθηκε στο λογισμικό REVMAN version 5 της εταιρείας Cochrane.org. Η ανάλυση έγινε με βάση την σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ ομάδων ασθενών που έλαβαν κανονική δόση ρασβουρικάσης (7.5mg) έναντι ομάδων ασθενών που έλαβαν δόση βάσει του βάρους τους (0.1-0.2 mg/kg). Στην ανάλυση λήφθηκαν υπόψη ως μέτρα έκβασης τα εξής:

- Μέση μείωση ουρικού οξέος (mg/dl) στις 24 ώρες
- Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν την επιθυμητή μείωση στα επίπεδα ουρικού οξέος (<7.5 ή <8 mg/dl στους ενήλικες και <5 mg/dl στα παιδιά)

Συμπληρωματικά, ελέγχθηκε ως μέτρο έκβασης και το κόστος των θεραπειών.

3.2.1. ΜΕΣΗ ΜΕΙΩΣΗ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΙΣ 24 ΩΡΕΣ

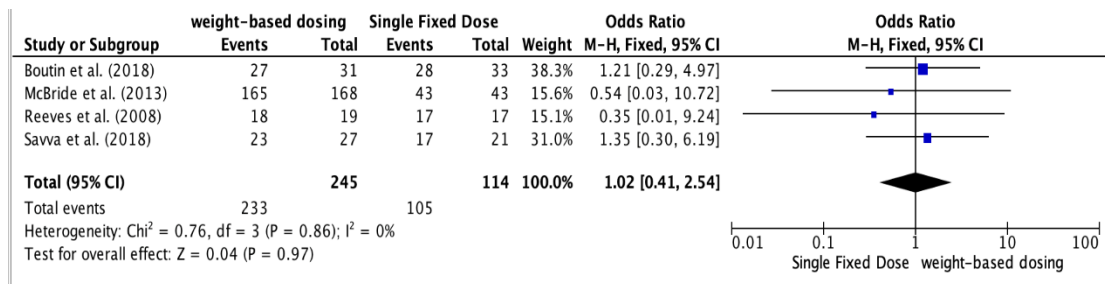
Στην Εικόνα 8 δίνονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με την μέση μείωση του ουρικού οξέος 24 ώρες μετά την χορήγηση ρασβουρικάσης. Από τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι 24 ώρες μετά την χορήγηση ρασβουρικάσης, η μέση διαφορά στη μέση μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος μεταξύ κανονικής έναντι βασισμένης στο σωματικό βάρος δόσης είναι ίση με 1.48 και φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση μείωση του επιπέδου ουρικού οξέος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κανονική δόση έναντι ασθενών που έλαβαν δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος (95% Δ.Ε. =[0.71, 2.25], $p < 0.011$). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος επιτυγχάνει μεγαλύτερη μέση μείωση του επιπέδου ουρικού οξέος σε σύγκριση με την χορήγηση κανονικής δόσης. Τέλος, από τον έλεγχο ομοιογένειας παρατηρούμε ότι υπάρχει πολύ χαμηλή ανομοιογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των ευρημάτων των τεσσάρων ερευνών ($I^2=0\%$, $p=0.59 > 0.05$).



Εικόνα 8. Αποτελέσματα σύγκρισης της μέσης μείωσης του ουρικού οξέος 24 ώρες μετά την χορήγηση ραβουρικάσης.

3.2.2.ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΕΤΥΧΑΝ ΤΗΝ ΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Στην Εικόνα 9 δίνονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν την επιθυμητή μείωση στα επίπεδα ουρικού οξέος 24 ώρες μετά την χορήγηση ραβουρικάσης. Από τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι 24 ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου, ο λόγος Odds Ratio σχετικά με την πιθανότητα ένας ασθενής που του χορηγήθηκε η βασική δοσολογία να επιτύχει τα επιθυμητά επίπεδα ουρικού οξέος σε σύγκριση με έναν ασθενή που έλαβε δόση βασισμένη στο σωματικό του βάρος είναι ίσος με 1.02 με διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0.41, 2.54]. Προκύπτει επομένως ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ δοσολογίας βασισμένη στο σωματικό βάρος και κανονικής δοσολογίας αναφορικά με την πιθανότητα ένας ασθενής να επιτύχει μείωση του ουρικού οξέος στα επιθυμητά επίπεδα (<7.5 ή <8 mg/dl στους ενήλικες και <5 mg/dl στα παιδιά). Ουσιαστικά μπορούμε να πούμε ότι τόσο η δοσολογία βασισμένη στο σωματικό βάρος όσο και η κανονική δοσολογία έχουν την ίδια πιθανότητα επιτυχίας μείωσης του ουρικού οξέος στα επιθυμητά επίπεδα. Τέλος, από τον έλεγχο ετερογένειας, παρατηρούμε κι εδώ ότι υπάρχει πολύ χαμηλή ανομοιογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των ευρημάτων των 4 ερευνών (I²=0%, p=0.86>0.05).

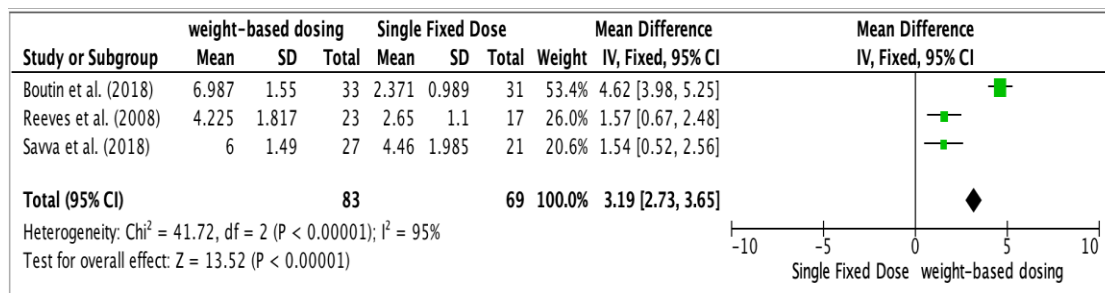


Εικόνα 9. Αποτελέσματα σύγκρισης του ποσοστού ασθενών που πέτυχαν την επιθυμητή μείωση στα επίπεδα ουρικού οξέος 24 ώρες μετά την χορήγηση ρασβουρικάσης.

3.2.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΟΣΤΟΥΣ ΑΝΑ ΔΟΣΗ

Στην Εικόνα 10 δίνονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με το μέσο κόστος (σε χιλιάδες ευρώ) ανά δόση στην χορήγηση ρασβουρικάσης στην περίπτωση της κανονικής δοσολογίας έναντι της δοσολογίας βασισμένης στο σωματικό βάρος. Στην συγκεκριμένη ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τις τρεις από τις τέσσερις έρευνες καθώς η έρευνα των McBride et al. (2013) δεν είχε στοιχεία σχετικά με τα κόστη των παρεμβάσεων.

Από τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι η μέση διαφορά κόστους μεταξύ δοσολογίας βασισμένης στο σωματικό βάρος και κανονικής δοσολογίας είναι ίση με 3.19 χιλιάδες ευρώ με 95% διάστημα εμπιστοσύνης [2.73, 3.65] και συμπεραίνουμε ότι η διαφορά κόστους μεταξύ των δύο στρατηγικών είναι στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματα λοιπόν αναδεικνύουν ότι κατά μέσο όρο μια δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος κοστίζει 3.19 χιλιάδες ευρώ περισσότερα από μια αντίστοιχη κανονική δόση. Τέλος, σημαντικό εύρημα είναι ότι υπάρχει πολύ υψηλή ανομοιογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των ευρημάτων των τριών ερευνών (I²=95%, p<0.01).



Εικόνα 10. Αποτελέσματα σύγκρισης του μέσου κόστους ανά δόση μεταξύ δοσολογίας βασισμένης στο σωματικό βάρος και κανονικής δοσολογίας.

Ανακεφαλαιώνοντας, φαίνεται ότι τόσο η βασισμένη στο σωματικό βάρος δόση ρασβουρικάσης όσο και η σταθερή δόση μπορούν να επιτύχουν την ίδια μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα. Ωστόσο ο μικρός αριθμός μελετών καθώς και το μικρό πλήθος των ασθενών κρίνουν επιτακτική την ανάγκη μελέτης του φαινομένου εκτενέστερα με περαιτέρω μελέτες. Σχετικά με την παρατήρηση όσον αφορά το κόστος, φαίνεται πως σημαντικό ρόλο στο μέλλον θα διαδραματίσουν έρευνες, εστιάζοντας περισσότερο στην ανάλυση κόστους ωφέλειας (cost – benefit).

4.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβλιογραφία

1. Anon., 2007. *New York, NY: Sanofi-Synthelabo Inc.* s.l.:Elitek [package insert].
2. Anon., 2007. *AHFS Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc;* s.l.:McEvoy GE.
3. Anon., 2019. *Wikipedia.* [Ηλεκτρονικό]
Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Aspergillus_flavus
[Πρόσβαση 2019].
4. Anon., n.d. *Γαληνός - Οδηγός Φαρμάκων.* [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/rasburicase>
[Πρόσβαση 2019].
5. B., C. & C., R., 2008. Acute tumor lysis syndrome during oral fludarabine treatment for CLL--a rare event that might be observed more frequently in the future. *J Clin Oncology.*
6. B.Wilkinson, I. & al, T. R. e., 2017. *Oxford Handbook of Clinical Medicine.* Oxford: s.n.
7. Bedrna, J. P. J., 1929. Actuary ureter closure after irradiation with x-rays for chronic leukemias. *Medizinische Klinik*, 25, pp. 1700-1701.
8. Bland, J. M. & Altman, D. G., 2000. The odds ratio. *Bmj*, p. 1468.
9. Boutin, A., Blackman, A., O'Sullivan, D. M. & Forcello, N., 2018. The value of fixed rasburicase dosing versus weight-based dosing in the treatment and prevention of tumor lysis syndrome. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 10 January, p. 7.
10. Br., C., B, C., A, R. & A, Y., 2010. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *J Haematology*, 16 March.
11. Cairo MS, B. M., 2004. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haemato*, Issue 127, pp. 3-11.
12. Chalmers, R. A. και συν., 1969. The conversion of 4-hydroxypyrazolo-[3,4-d]pyrimidine (allopurinol) into 4,6-dihydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidine (oxipurinol) in vivo in the absence of xanthine–oxygen oxidoreductase. *Biochem J*, 01 May, pp. 527-532.
13. DerSimonian, R. & L. N., 1986. Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials. pp. 177-188.
14. DJ, R. & DJ, B., 2008. Evaluation of a single fixed dose of rasburicase 7.5mg for the treatment of hyperuricemia in adults with cancer. *Pharmacotherapy*, 28 June, p. 1.
15. Friedrich, J. O., Adhikari, N. K. & Beyene, J., 2011. Ratio of means for analyzing

- continuous outcomes in meta-analysis performed as well as mean difference methods. *Journal of Clinical Epidemiology*, May, pp. 556-564.
16. Goldman SC, H. J. F. J. e. a., 2001. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*, Issue 97, pp. 2998-3003.
 17. Hande KR, G. G., 1993. Acute tumor lysis in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*, Issue 94, pp. 133-139.
 18. Hedges, L. V. & Vevea, J. L., 1998. Fixed-and random-effects models in meta-analysis.. *Psychological methods*, pp. 486-504.
 19. Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*.
 20. Huedo-Medina, T. B., Sánchez-Meca, J., Marín-Martínez, F. & Botella, J., 2006. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index?. *Psychological methods*, p. 193.
 21. Hunter, J. E. & Schmidt, F. L., 2000. Fixed effects vs. random effects meta-analysis models: Implications for cumulative research knowledge. *International Journal of Selection and Assessment*, pp. 275-292.
 22. Kumar, N. & Law, A., 2016. *Teaching Rounds: A Visual Aid to Teaching Internal Medicine Pearls on the Wards*. 1st Edition επιμ. s.l.:Kindle.
 23. Lewis, S. & Clarke, M., 2001. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *Bmj*, pp. 1479-1480.
 24. Mc Bride, A. και συν., 2013. Comparative Evaluation of Single Fixed Dosing and Weight-Based Dosing of Rasburicase for Tumor Lysis Syndrome. *Pharmacotherapy*, 01 March, p. 9.
 25. McNutt, L. A., Wu, C., Xue, X. & Hafner, J. P., 2003. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *American journal of epidemiology*, pp. 940-943.
 26. Messori, A., Fadda, V., Maratea, D. & Trippoli, S., 2012. Using risk difference as opposed to odds-ratio in meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, July.
 27. Michael, B., V., H. L. & al., e., 2009. *Introduction to Meta-Analysis*. s.l.:s.n.
 28. Normand, S. L. T., 1999. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in medicine*, 15 February, pp. 321-359.
 29. Pui CH, M. H. W. J. e. a., 2001. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*, Issue 17, pp. 697-704.
 30. Savva, D. A., Herrera, N. & Rohatgi, R., 2018. Comparison of fixed versus traditional weight-based dosing of rasburicase in a pediatric population. *Pediatric Blood Cancer*,

17 April, p. 6.

31. Smith, M. L. & G. G. V. 3., 1977. Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. *American psychologist*, Issue 32, p. 752.
32. Zaki, R., Bulgiba, A., Nordin, N. & Ismail, N. A., 2013. A systematic review of statistical methods used to test for reliability of medical instruments measuring continuous variables.. *Iranian journal of basic medical sciences*, p. 803.
33. Zammitt, N. & O'Brien, A., 2018. *Essentials of Kumar & Clark's Clinical Medicine*. s.l.:s.n.
34. Περδικάρης, Π. & Μάτζιου, Β., 2010. Σύνδρομο Λύσης του Όγκου: Πρόληψη - Αντιμετώπιση - Νοσηλευτικές εφαρμογές. *Νοσηλευτική*, 29 Σεπτέμβριος, p. 6.