

**Τίτλος διδακτορικής διατριβής:**

«Μακροχρόνιες εκβάσεις σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο»

**Υποψήφιος Διδάκτωρ:**

Αλέξανδρος Παναγιωτόπουλος, Ειδικευόμενος Ιατρός Ρευματολογίας

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο,

Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Τριμελής Επιτροπή Διδακτορικής Διατριβής:**

1. Μαρία Τεκτονίδου, Καθηγήτρια Παθολογίας – Ρευματολογίας  
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο,  
Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
(επιβλέπουσα)
2. Πέτρος Σφηκάκης, Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας  
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο  
Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Σμαράγδη Μαρινάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας, ΓΝΑ Λαϊκό Νοσοκομείο,  
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος είναι μια χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος. Χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική προσβολή και ετερογένεια στις κλινικές εκδηλώσεις που κυμαίνονται από ήπιες έως απειλητικές για τη ζωή. Η Νεφρίτιδα του Λύκου παρατηρείται στο 25-60% των ασθενών. Είναι η πιο συχνή σοβαρή εκδήλωση της νόσου, με τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου να αποτελεί την δυσμενέστερη έκβαση. Η βιοψία νεφρού αποτελεί εργαλείο πρωταρχικής σημασίας για την καθοδήγηση της θεραπευτικής διαχείρισης αυτών των ασθενών.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών, λόγω των εξελίξεων στην θεραπευτική αντιμετώπιση. Στην καθημερινή κλινική πρακτική, η πλήρης ύφεση, από την άποψη της απουσίας κλινικής δραστηριότητας και χωρίς χρήση γλυκοκορτικοειδών/ανοσοκατασταλτικών, μπορεί να είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Αντιθέτως, η χαμηλή δραστηριότητα της νόσου αποτελεί περισσότερο επιτεύξιμο στόχο. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς που πετυχαίνουν χαμηλή δραστηριότητα νόσου εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εξάρσεων και μικρότερη συσσώρευση βλάβης οργάνων.

Την τελευταία δεκαετία, η μελέτη των μακροχρόνιων κλινικών εκβάσεων θεωρείται υψίστης σημασίας για την κατανόηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων και για τη θέσπιση πολιτικών υγείας. Ένα άλλο πρόσφατο πεδίο έρευνας στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο αποτελεί η τροποποίηση της νόσου (disease modification), η οποία μπορεί να αλλάξει τη φυσική πορεία της νόσου και να αποτρέψει τη συσσώρευση βλάβης.

Γίνεται κατανοητό ότι η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών των ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (με ή χωρίς νεφρίτιδα) που επιτυγχάνουν ύφεση/χαμηλή ενεργότητα νόσου και των ασθενών που εμφανίζουν υποτροπές και συσσώρευση μη αναστρέψιμων βλαβών, μαζί με την διερεύνηση των προγνωστικών παραγόντων για τα παραπάνω, κρίνεται θέμα πρωταρχικής κλινικής σημασίας και ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Η τρέχουσα μελέτη θα εξετάσει τα δεδομένα από δύο ξεχωριστές κοόρτες ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και Νεφρίτιδα Λύκου από το Κοινό Ακαδημαϊκό Κέντρο (Ρευματολογική Μονάδα Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής και Νεφρολογική Κλινική) στο ΓΝΑ Λαϊκό και στόχος της είναι να μελετήσει:

1) Την καταγραφή των μακροχρόνιων εκβάσεων ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και το ποσοστό επίτευξης τροποποίησης της νόσου σε βάθος χρόνου (1 έτος, 2-5 έτη, >5 έτη). Πιο συγκεκριμένα, θα μελετηθεί στο 1<sup>ο</sup> έτος η επίτευξη σημαντικής μείωσης της δραστηριότητας της νόσου, των υποτροπών και της χρήσης ανοσοκατασταλτικών/γλυκοκορτικοειδών. Στα έτη 2-5 αντίστοιχα, θα μελετηθεί η ύπαρξη εμμένουσας βελτίωσης/μη επιδείνωσης και η πρόληψη σοβαρών υποτροπών και τέλος, στα >5 έτη η συσσώρευση ή όχι νέας βλάβης οργάνων.

2) Την καταγραφή των μακροχρόνιων εκβάσεων στους ασθενείς με Νεφρίτιδα Λύκου και το ποσοστό επίτευξης τροποποίησης της νόσου σε βάθος χρόνου (1 έτος, 2-5 έτη, >5 έτη). Πιο συγκεκριμένα, στο 1<sup>ο</sup> έτος θα μελετηθεί η επίτευξη μείωσης της πρωτεинуρίας, των νεφρικών υποτροπών, της επιδείνωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της χρήσης γλυκοκορτικοειδών. Στα έτη 2-5 αντίστοιχα, θα μελετηθεί η εμμένουσα βελτίωση της πρωτεинуρίας, η πρόληψη νεφρικών υποτροπών, η ελαχιστοποίηση περαιτέρω μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και η σταθερή μείωση των γλυκοκορτικοειδών, και τέλος στα >5 έτη, η εξέλιξη ή όχι σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

3) Την καταγραφή των ιστολογικών χαρακτηριστικών (σπειραματικών και μη σπειραματικών) της Νεφρίτιδας Λύκου, των πιθανών αλλαγών σε επαναληπτικές βιοψίες και του προγνωστικού τους ρόλου, σε συνδυασμό με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους της νόσου, στις μακροχρόνιες εκβάσεις της Νεφρίτιδας.

4) Την τάση μείωσης γλυκοκορτικοειδών και πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες για αποτυχία μείωσης τους. Πιο συγκεκριμένα, θα μελετηθούν κλινικοεργαστηριακοί και ιστολογικοί προγνωστικοί παράγοντες για επίτευξη μείωσης <7.5 mg/ημέρα στους 12 μήνες μετά από την έναρξη της αγωγής. Τέλος, θα γίνει σύγκριση των μακροχρόνιων εκβάσεων ασθενών που πέτυχαν μείωση/διακοπή των γλυκοκορτικοειδών σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν σε υψηλότερες δόσεις, ενώ θα αναλυθούν πιθανές διαφορές στην τάση μείωσης στις πρόσφατες σε σύγκριση με τις προηγούμενες δεκαετίες.

**Title of PhD thesis:** “Long-term Outcomes in patients with Systemic Lupus Erythematosus”

**PhD candidate:**

Alexandros Panagiotopoulos, Rheumatology Registrar

First Department of Propaedeutic Internal Medicine, "Laiko" General Hospital National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece

**Three-member advisory committee:**

1. Maria Tektonidou, Professor of Internal Medicine & Rheumatology  
First Department of Propaedeutic Internal Medicine, "Laiko" General Hospital National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece (Supervisor)
2. Petros Sfikakis, Professor of Internal Medicine & Rheumatology  
First Department of Propaedeutic Internal Medicine, "Laiko" General Hospital National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece
3. Smaragdi Marinaki, Ass. Professor of Nephrology  
Department of Nephrology and Renal Transplantation, "Laiko" General Hospital National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece

**SUMMARY**

Systemic Lupus Erythematosus is a chronic systemic autoimmune disease. It is characterized by multisystem involvement and heterogeneity in clinical manifestations, ranging from mild to life-threatening. Lupus Nephritis is the most common and severe manifestation of the disease, with end-stage renal disease being the worst adverse outcome. It affects approximately 25-60% of the patients, and renal biopsy is the main tool in guiding the therapeutic management of these patients.

In recent years, a significant improvement in patients' survival has been observed due to advances in treatment. In clinical practice, complete remission, in terms of absence of clinical activity without the use of glucocorticoids/immunosuppressants, may be difficult to achieve. Conversely, low disease activity appears to be a comparable goal. It has been shown that patients who achieve low disease activity experience a significantly lower frequency of disease flares and less accumulation of organ damage.

Over the past years, the study of long-term clinical outcomes is considered of utmost importance for understanding the effectiveness of therapeutic interventions and establishing health policies. Another recent area of research in Systemic Lupus Erythematosus is disease modification, which refers to an intervention that can alter the natural course of the disease and prevent the accumulation of damage.

It is understood that the evaluation of the characteristics of the patients (with or without Lupus Nephritis) who achieve remission/low disease activity and of patients who experience relapses and accumulation of irreversible damage, together with the investigation of predictors for the above, is an issue of primary clinical importance and research interest.

Following cohorts of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis from the Joint Academic Center (First Department of Propaedeutic Internal Medicine and Department of Nephrology and Renal Transplantation), Laiko Hospital, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, the current study aims to assess:

1) The recording of the long-term outcomes of patients with Systemic Lupus Erythematosus and the rate of patients who achieve disease modification over time (1 year, 2-5 years, >5 years). More specifically, in the 1<sup>st</sup> year of the disease it will be investigated the achievement of a significant reduction in disease activity, flares and use of immunosuppressants/glucocorticoids. At years 2-5 it will be investigated the achievement of sustained improvement/non-worsening, the prevention of flares and the continued reduction in use of immunosuppressants/glucocorticoids, and finally, at >5 years the achievement of no disease progression and no accumulation of new organ damage.

2) The recording of long-term outcomes in patients with Lupus Nephritis and the rate of patients who achieve disease modification over time (1 year, 2-5 years, >5 years). More specifically, in the 1<sup>st</sup> year of the disease, it will be investigated the achievement of a significant reduction in proteinuria, renal flares, worsening of glomerular filtration rate and use of immunosuppressants/glucocorticoids. At years 2-5, it will be investigated the achievement of sustained reduction in proteinuria, renal flares, minimization of further decline in glomerular filtration rate and use of immunosuppressants/glucocorticoids, and finally at >5 years, the achievement of no disease progression to end-stage chronic kidney disease.

3) The study of the histological characteristics (glomerular and non-glomerular) of Lupus Nephritis, the possible changes in repeated biopsies and their prognostic role (in relation to clinical and laboratory parameters of the disease) in the long-term outcomes of Lupus Nephritis.

4) The tendency to reduce glucocorticoids and possible predictive factors for failing to achieve it. More specifically, clinical, laboratory and histological predictive factors for achieving a reduction <7.5 mg/day, will be studied. Finally, there will be a comparative study of long-term outcomes of those who achieved glucocorticoids tapering/discontinuation and of those who remained on higher doses, while possible differences in tapering trends in recent versus previous decades will be investigated.