



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική**

Τίτλος Εργασίας

**A protocol for an randomized control trial for assessing the effectiveness of
latanoprost for treating glaucoma compared to placebo**

Μάθημα : Διπλωματική εργασία για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα Μεθοδολογία
Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

Όνοματεπώνυμο φοιτητή : Σίσκος Γεώργιος

A.M.:00158

Επιβλέπων : Δοξάνη Χρυσούλα

Αξιολογητής : Στεφανίδης Ιωάννης

Αξιολογητής : Ζιντζαράς Ηλίας

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2018

Περίληψη

Η κλινική έρευνα για την δημιουργία ενός φαρμακευτικού σκευάσματος ή μιας ιατρικής συσκευής αποτελεί το βασικό μέρος σε μια αλληλουχία διαδικασιών μέχρι την προώθηση του για κατανάλωση στο ευρύτερο κοινό. Η σημαντικότητα της ορθής διαδικασίας είναι αυτονόητη καθώς λάθος σχεδιασμός μπορεί να επιφέρει εσφαλμένες μετρήσεις και τον συνεπαγόμενο αποκλεισμό του σκευάσματος για περαιτέρω έρευνα ή χρήση από το ευρύ κοινό.

Με κύριο στόχο την εξακρίβωση εάν και κατά πόσο η λατανοπρόστη επιφέρει βελτιώσεις στην ενδοφθάλμια πίεση σε ασθενείς με γλαύκωμα κατασκευάστηκε το πρωτόκολλο για ένα single-blind, single-site, parallel, randomized control trial με control group την εικονική θεραπεία ή placebo. Η διερεύνηση προηγούμενων ερευνών έδειξε ότι αναμένουμε αποτελέσματα που δείχνουν σημαντική βελτίωση στην ενδοφθάλμια πίεση των ασθενών που πάσχουν από γλαύκωμα σε σχέση με την ομάδα εικονικής θεραπείας. Εντύπωση προκάλεσε το γεγονός ότι αυτού του είδους ο ερευνητικός σχεδιασμός δεν συναντήθηκε ευρέως καθώς οι περισσότερες έρευνες αφορούσαν συγκρίσεις μεταξύ σκευασμάτων της ίδιας οικογενείας ή διαφορετικών οικογενειών μεταξύ τους. Αυτό πιθανότατα οδηγεί στο συμπέρασμα πως η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου θεωρείται επιστημονικά αποδεκτή.

***Λέξεις κλειδιά:** Τυχαιοποιημένη Κλινική Έρευνα, Λατανοπρόστη, Γλαύκωμα*

Abstract

Clinical research is the keystone for the production of drugs or medical devices. In this chain of events that need to be executed before releasing a drug to the market, research protocol is the most important step to be taken before even commencing such an effort. The importance of a good study design is fundamental to the drug making process since wrong results may not allow for the compound to be further scientifically examined or used publicly.

Having as a main goal the determination if and to what degree latanoprost is effective in lowering the intraocular pressure of glaucoma patients our search protocol was designed for a single-blind, single-site, parallel, randomized control trial with placebo used as control group. The literature of previous similar studies showed that improvement in intraocular pressure is expected for glaucoma patients in contrast to placebo group. Nevertheless, it is worth mentioning that this kind of design was hard to find since most of the studies involved different products of the same drastic family or different families. This might be because the efficacy of the particular compound is considered to be scientifically accepted.

Keywords: Randomized Control Design, Latanoprost, Glaucoma

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	1
1.1 Η διαδικασία για την ανάπτυξη Φαρμάκων/Συσκευών	2
1.2 Διαδικασίες έγκρισης ενός σκευάσματος	2
1.2.1 Προ-Κλινικές μελέτες (Pre-clinical Studies).....	2
1.2.2 Φάση 1 (Phase 1).....	3
1.2.3. Φάση 2 (Phase2).....	3
1.2.4 Φάση 3 (Phase3).....	3
1.2.5. Φάση 4 (Phase4).....	4
1.3 Σχεδιασμοί κλινικών ερευνών (Clinical Trial Study Designs).....	4
1.3.1 Τυχοποίηση – Randomization.....	4
1.3.2 Απόκρυψη αγωγής –Treatment blinding	4
1.4 Σύντομη περιγραφή του latanoprost	5
1.4.1 Σημεία προσοχής.....	5
1.5 Το Εικονικό Φάρμακο ή Placebo	5
1.6 Το γλαύκωμα	6
2. Μέθοδοι	6
2.1 Γενική δομή του RCT	6
2.2 Γενικά Θέματα δεοντολογίας (Ethics)	7
2.3 Στόχοι μελέτης.....	7
2.3.1 Κύριο στόχος μελέτης.....	7
2.4 Μετρήσεις μελέτης	8
2.4.1 Κύριες μετρήσεις	8
2.5 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού	8
2.5.1 Κριτήρια Εισαγωγής	8
2.5.2. Κριτήρια αποκλεισμού	9
2.6 Επιλογή ομάδων – Τυχοποίηση	10
2.7 Εκτέλεση της έρευνας	10
2.7 Εξαγωγή αποτελεσμάτων.....	12
3. Αποτελέσματα	13

3.1 Παρόμοιες έρευνες	13
3.2 Συναφείς έρευνες.....	14
4. Συμπεράσματα	15
Βιβλιογραφικές αναφορές	16

Ευρετήριο εικόνων και σχημάτων

Εικόνα 1. Συμμετοχή σε RCT(Πηγή: Mathews, 2006)	9
Εικόνα 2. Τυχαιοποίηση σε ένα RCT (Πηγή: Kendal, 2003)	10
Εικόνα 3. Χρονοδιάγραμμα έρευνας RCT(Πηγή: Ιδία Επεξεργασία)	11

1. Εισαγωγή

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν εδώ και πολύ καιρό το κύριο εργαλείο από ένα πλήθος όπλων που διαθέτουν οι επιστήμονες (ιατρικό προσωπικό και μη) που επικουρούν στην κατασκευή ή και εξέλιξη φαρμακευτικών σκευασμάτων, βιολογικών συνθέσεων και ιατρικών συσκευών. Σύμφωνα με τους Dmitrienko et al. (2005) κάθε χρόνο διεξάγονται 10.000 κλινικές έρευνες σε παγκόσμια κλίμακα. Τα τελευταία 50 χρόνια η ιατρική επιστήμη έχει συμβάλει στην επέκταση του προσδόκιμου της ζωής των ανθρώπων, στην μείωση των βρεφικών θανάτων και στην καλύτερη ζωή των γηραιότερων ανθρώπων. Μετά την εισαγωγή του ανταγωνιστή H₂ για την συντηρητική αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής στα τέλη της δεκαετίας του 70 ο αριθμός των εγχειρήσεων για την αντιμετώπιση του έλκους του στομάχου έχει μειωθεί σημαντικά. Ο εμβολιασμός των παιδιών έχει κυριολεκτικά εξαφανίσει την εμφάνιση ασθενειών όπως διφθερίτιδα, ιλαρά και πολιομυελίτιδα ενώ οι καρδιακές ασθένειες έχουν μειωθεί κατά το μισό μετά την δεκαετία του 1950 και συνεχίζουν να μειώνονται Shostak,(2005).

Το γλαύκωμα αποτελεί την δεύτερη σημαντικότερη αιτία τύφλωσης σύμφωνα με τον WHO (World Health Organization) μετά τον καταρράκτη. Αν και ο καταρράκτης αποτελεί μια πάθηση της οποίας η χειρουργική αποκατάσταση μπορεί άμεσα να οδηγήσει και στην αποκατάσταση της οπτικής ικανότητας του ασθενούς, το ίδιο δεν ισχύει και για το γλαύκωμα του οποίου οι βλάβες είναι μη αναστρέψιμες. Γι αυτό και στόχος της ιατρικής κοινότητας είναι η ανακάλυψη και βελτίωση φαρμακευτικών σκευασμάτων τα οποία θα επιτρέπουν την καθυστέρηση της προόδου των γλαυκωματικών βλάβων, συνδυασμένα με όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες.

Η αλματώδης αύξηση των επιτυχιών της ιατρικής επιστήμης οφείλεται κατά κύριο λόγο στην βελτίωση των φαρμάκων, των ιατρικών εργαλείων και των διαδικασιών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση και την πρόληψη των ασθενειών. Η κατασκευή των φαρμάκων γίνεται κάτω από συγκεκριμένες διαδικασίες που δεν επιτρέπουν την παρέκκλιση από κανόνες οι οποίοι με την σειρά τους έχουν σχεδιαστεί με

γνώμονα την ασφάλεια των ασθενών. Αυτοί οι κανόνες αποτελούν μέρος μιας διαδικασίας που ονομάζεται κλινική δοκιμή (clinical trial).

1.1 Η διαδικασία για την ανάπτυξη Φαρμάκων/Συσκευών

Η βιομηχανία των κλινικών δοκιμών ασχολείται με την εισαγωγή νέων τύπων φαρμάκων, συσκευών ή θεραπειών στον πληθυσμό. Στις Η.Π.Α. οι περισσότερες κλινικές δοκιμές επιδοτούνται από τις ίδιες τις φαρμακευτικές εταιρείες που θέλουν να εισάγουν έναν νέο τύπο φαρμάκου στην φαρμακευτική αγορά ή από τον Εθνικό Ινστιτούτο για την Υγεία (National Institute of Health—NIH) το οποίο επιδοτεί την έρευνα για την βελτίωση της υγείας των πολιτών.

Επειδή η πλειονότητα των κλινικών ερευνών διεξάγονται με σκοπό την εισαγωγή ενός νέου φαρμάκου ή ιατρικής συσκευής στην αγορά θα κάνουμε μια σύντομη αναφορά στους κανονισμούς του Εθνικού οργανισμού Φαρμάκων των Η.Π.Α. (U.S. Food and Drug Administration FDA) για τον οποίο δεν θα ήταν υπερβολή να πούμε ότι αποτελεί πρότυπο για τις κλινικές έρευνες παγκοσμίως.

1.2 Διαδικασίες έγκρισης ενός σκευάσματος

Οι διαδοχικές διαδικασίες για την έγκριση ενός σκευάσματος περιγράφονται παρακάτω και αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι μιας αλυσίδας η οποία δεν μπορεί να αλλοιωθεί ούτε ως προς την σειρά αλλά και ούτε ως προς τον τρόπο εκτέλεσης (Shostak, 2005, Dmitrienko et al., 2007).

1.2.1 Προ-Κλινικές μελέτες (Pre-clinical Studies)

Οι μελέτες αυτές αφορούν πειράματα σε ζώα τα οποία γίνονται στον κλειστό και ελεγχόμενο χώρο των εργαστηρίων αρκετά μεγάλο διάστημα πριν την δοκιμή του σκευάσματος σε ανθρώπους. Εάν αυτές οι μελέτες παρουσιάσουν κάποιου είδους ωφέλιμο αποτέλεσμα τότε ο ερευνητής περνά στο επόμενο στάδιο που είναι η αίτηση για

την διερεύνηση νέου σκευάσματος (Investigational New Drug IND). Με τον τρόπο αυτό μπορεί να περάσει στις επόμενες φάσεις τις έρευνας που αφορούν τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους.

1.2.2 Φάση 1 (Phase 1)

Κατά την διαδικασία ή φάση αυτή εκτελούνται οι πρώτες δοκιμές σε ανθρώπους. Αυτές οι μελέτες συνήθως γίνονται σε ένα μικρό αριθμητικό δείγμα ανθρώπων. Σκοπός αυτής της διαδικασίας είναι η εξέταση της ασφάλειας του σκευάσματος σε ένα μικρό και συνήθως υγείες δείγμα εθελοντών.

1.2.3. Φάση 2 (Phase2)

Σε αυτή την διαδικασία εξετάζεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Περιέχει μεγαλύτερο αριθμό δείγματος από την φάση 1, που ποικίλει ανάμεσα στους 100 με 200 ασθενείς. Η ασφάλεια των ασθενών καταγράφεται και σε αυτό το στάδιο και το δείγμα εστιάζεται σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

1.2.4 Φάση 3 (Phase3)

Η επέκταση του δείγματος σε μεγαλύτερους αριθμούς γίνεται στην φάση 3 με την προϋπόθεση ότι έχει εγκριθεί η δεύτερη φάση, δηλαδή ότι έχει εξασφαλιστεί η ασφάλεια των ασθενών και αφού έχουν εξεταστεί οι πρώτες βιολογικές αντιδράσεις του σκευάσματος με την ασθένεια και τους ασθενείς. Αυτή είναι και η κύρια φάση εξέτασης του φαρμάκου. Αν και στην δεύτερη φάση διαπιστώνεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, μόνο η επιτυχής εξέταση του σκευάσματος στην τρίτη φάση μπορεί να επιτρέψει την αίτηση για την κατασκευή νέου φαρμάκου (New Drug Application).

1.2.5. Φάση 4 (Phase4)

Οι διαδικασίες της τέταρτης φάσης ή μετά-μάρκετινγκ δοκιμές, συνήθως γίνονται για την παρακολούθηση της μακροχρόνιας (long-term) ασφάλειας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στους ασθενείς – καταναλωτές.

1.3 Σχεδιασμοί κλινικών ερευνών (Clinical Trial Study Designs)

Αν και υπάρχουν αρκετοί σχεδιασμοί κλινικών ερευνών, κάποιες κοινές και βασικές αρχές που χαρακτηρίζουν τον τρόπο της διεξαγωγής τους είναι :

1.3.1 Τυχαιοποίηση – Randomization

Η τυχαιοποίηση της μελέτης σημαίνει την τυχαία επιλογή ασθενών στην ομάδα θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η μεροληψία που αφορά την κατάσταση του ασθενούς (treatment bias) μη επιτρέποντας την δημιουργία ενός δείγματος με ασθενείς που έχουν ελαφρά ή βαριά συμπτώματα της ασθένειας.

1.3.2 Απόκρυψη αγωγής –Treatment blinding

Σε αυτή τη διαδικασία αποκρύπτεται η αγωγή που χορηγείται στον ασθενή. Στην μονή απόκρυψη αγωγής (single-blind trial) μόνο ο ασθενής δεν γνωρίζει ποια είναι η αγωγή που του χορηγείται, Στην διπλή απόκρυψη (double-blind trial) ούτε ο ασθενής ούτε ο γιατρός του δεν γνωρίζουν την αγωγή και στην, όχι και τόσο συχνή, περίπτωση της τριπλής απόκρυψης (triple-blind trial) δεν γνωρίζουν την χορηγούμενη αγωγή αλλά και οι ερευνητές εκτός από τον ασθενή και τον γιατρό του.

Επίσης κλινικές δοκιμές μπορεί να γίνονται σε ένα μόνο χώρο π.χ. νοσοκομείο (single-site trial) ή σε παραπάνω από ένα (multi-site trial) για την εξάλειψη της μεροληψίας που μπορεί να δημιουργήσει ένας συγκεκριμένος πειραματικός χώρος (site-specific bias) ή επειδή ο αριθμός των ασθενών της έρευνας δεν μπορεί να στεγαστεί σε

έναν μόνο χώρο. ή να διεξάγονται για την εξακρίβωση της ισότητας ή της υπεροχής των εξεταζόμενων θεραπειών. Τέλος, ένα ακόμη χαρακτηριστικό του σχεδιασμού των κλινικών ερευνών είναι οι παράλληλες (parallel) ή οι διασταυρούμενες (crossover) έρευνες. Στην περίπτωση παράλληλου σχεδιασμού οι ασθενείς εντάσσονται σε μια ομάδα θεραπείας και παραμένουν σε αυτή την ομάδα μέχρι το τέλος της έρευνας ενώ στην διασταυρούμενη έρευνα οι ασθενείς αλλάζουν ομάδα θεραπείας κατά την διάρκεια της έρευνας (συνήθως στο μέσο χρονικό διάστημα της διάρκειας της).

1.4 Σύντομη περιγραφή του latanoprost

Η δραστική ουσία λατανοπρόστη (latanoprost), ανάλογο της προσταγλανδίνης F2α, είναι εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων prostanoid FP που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού .

1.4.1 Σημεία προσοχής

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την λατανοπρόστη σε χρόνια γλαύκωμα κλειστής γωνίας, σε γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σε ψευδοφακικούς ασθενείς και σε δευτερογενές γλαύκωμα. Δεν υπάρχει εμπειρία με την λατανοπρόστη σε φλεγμονώδες και νεοαγγειακό γλαύκωμα, σε φλεγμονώδεις οφθαλμικές καταστάσεις ή σε συγγενές γλαύκωμα. Η λατανοπρόστη εμφανίζει μικρή ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού, ωστόσο δεν υπάρχει εμπειρία σε περιπτώσεις οξείας προσβολής γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως συνίσταται η χρήση της λατανοπρόστης να εφαρμόζεται με προσοχή στις περιπτώσεις αυτές μέχρις ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία (Latanoprost, 2008).

1.5 Το Εικονικό Φάρμακο ή Placebo

Το εικονικό φάρμακο είναι η θεραπεία η οποία εμφανίζεται σαν ίδια με την κανονική θεραπεία αλλά δεν περιέχει καμία δραστική ουσία. Η κύρια χρήση των εικονικών θεραπειών γίνεται στις κλινικές δοκιμές όπου η θεραπεία χορηγείται δια της στοματικής οδού σε μορφή χαπιού ή κάψουλας. Η εικονική θεραπεία θα πρέπει να μοιάζει οπτικά με

τη εξεταζόμενη θεραπεία όπως και να έχει την ίδια μυρωδιά, γεύση και αίσθηση. Ο ρόλος της εικονικής θεραπείας είναι διττός, η εξέταση της αντίδρασης της ομάδας της εικονικής θεραπείας αλλά και η επιτυχία της απόκρυψης της θεραπείας σε ένα RCT (Mathews, 2006).

1.6 Το γλαύκωμα

Σύμφωνα με τους Γιαννόπουλο και Τοπούζη (2004) το γλαύκωμα αποτελεί μια χρόνια οπτική νευροπάθεια με χαρακτηριστικές βλάβες στην εμφάνιση του οπτικού δίσκου και συνοδό έκπτωση του οπτικού πεδίου ή και της στιβάδας των οπτικών ινών. Αποτελεί την δεύτερη αιτία τύφλωσης στις αναπτυγμένες χώρες και είναι πιθανότερο να βρεθεί σε άτομα με ενδοφθάλμια πίεση, οικογενειακό ιστορικό της ασθένειας, και μεγάλη ηλικία.

2. Μέθοδοι

Μετά την γενική περιγραφή των διαδικασιών, των μεθόδων και των χαρακτηριστικών του φαρμάκου και της ασθένειας θα προσχωρήσουμε στον σχεδιασμό της συγκεκριμένης έρευνας. Στις έρευνες με τυχαιοποίηση των ασθενών (randomized) με δύο ομάδες ασθενών αυτών που συμμετέχουν στην θεραπεία (treatment) και την ομάδα ελέγχου που λαμβάνει εικονική θεραπεία (control group) ή RCT (Randomized Clinical Trial) ο σχεδιασμός της συγκεκριμένης κλινικής έρευνας θα πρέπει να εκτελεστεί σύμφωνα με την παρακάτω μεθοδολογία:

2.1 Γενική δομή του RCT

Η εικόνα 1 περιγράφει τα 5 βασικά στοιχεία της διεξαγωγής της έρευνας

1. Επαρκής πληθυσμός ασθενών.
2. Δημιουργία ομάδας ασθενών που μπορούν να συμμετέχουν στην έρευνα.
3. Δυνατότητα δημιουργίας δύο ομάδων (treatment–control).
4. Επιλογή ομάδων με τυχαιοποίηση.

5. Εκτέλεση μετρήσεων και συγκρίσεων των αποτελεσμάτων των δύο ομάδων.

Για την συγκεκριμένη έρευνα ο πληθυσμός περιλαμβάνει όλους του καταγεγραμμένους ασθενείς με γλαύκωμα και το μέγεθος του δείγματος μετά τα κριτήρια αποκλεισμού εξαρτάται από τους διαθέσιμους πόρους και προσωπικό ενώ από στατιστικής απόψεως η κάθε ομάδα θα πρέπει να έχει ελάχιστο αριθμό 30 άτομα για την ικανοποίηση των βασικών προϋποθέσεων του Κεντρικού Οριακού Θεωρήματος. Για την εξοικονόμηση πόρων με σκοπό την μεγαλύτερη ακρίβεια ο αριθμός των ασθενών που θα στρατολογηθούν στην μελέτη υπολογίστηκε στους τουλάχιστον 159.

2.2 Γενικά Θέματα δεοντολογίας (Ethics)

Σύμφωνα με την διακήρυξη του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki)

- Ο ασθενής δεν πρέπει ποτέ να υποβάλλεται σε θεραπεία κατώτερη από αυτή που ήδη έχει.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένοι σχετικά με τις συνθήκες της έρευνας συμπεριλαμβανομένων τυχόν αρνητικών αντιδράσεων και παρενεργειών που μπορεί να βιώσουν κατά την διάρκεια της θεραπείας.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να δώσουν γραπτή συγκατάθεση πριν την συμμετοχή τους στην έρευνα στην οποία να αναφέρονται όλες οι πληροφορίες που έλαβαν και κατάλαβαν τις συνέπειες της.
- Οι ασθενείς που θα συμμετέχουν στην έρευνα μπορούν να διακόψουν την συμμετοχή τους οποιαδήποτε στιγμή και να συνεχίσουν με την παλιότερη θεραπευτική αγωγή ή να λάβουν την πιο κατάλληλη που ανταποκρίνεται στην περίπτωση τους εκτός φυσικά της πειραματικής αγωγής.

2.3 Στόχοι μελέτης

2.3.1 Κύριος στόχος μελέτης

Κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση του ποσοστού αποτελεσματικότητας της ημερήσιας ενστάλλαξης της λατανοπρόστης ως προς την μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

2.4 Μετρήσεις μελέτης

2.4.1 Κύριες μετρήσεις

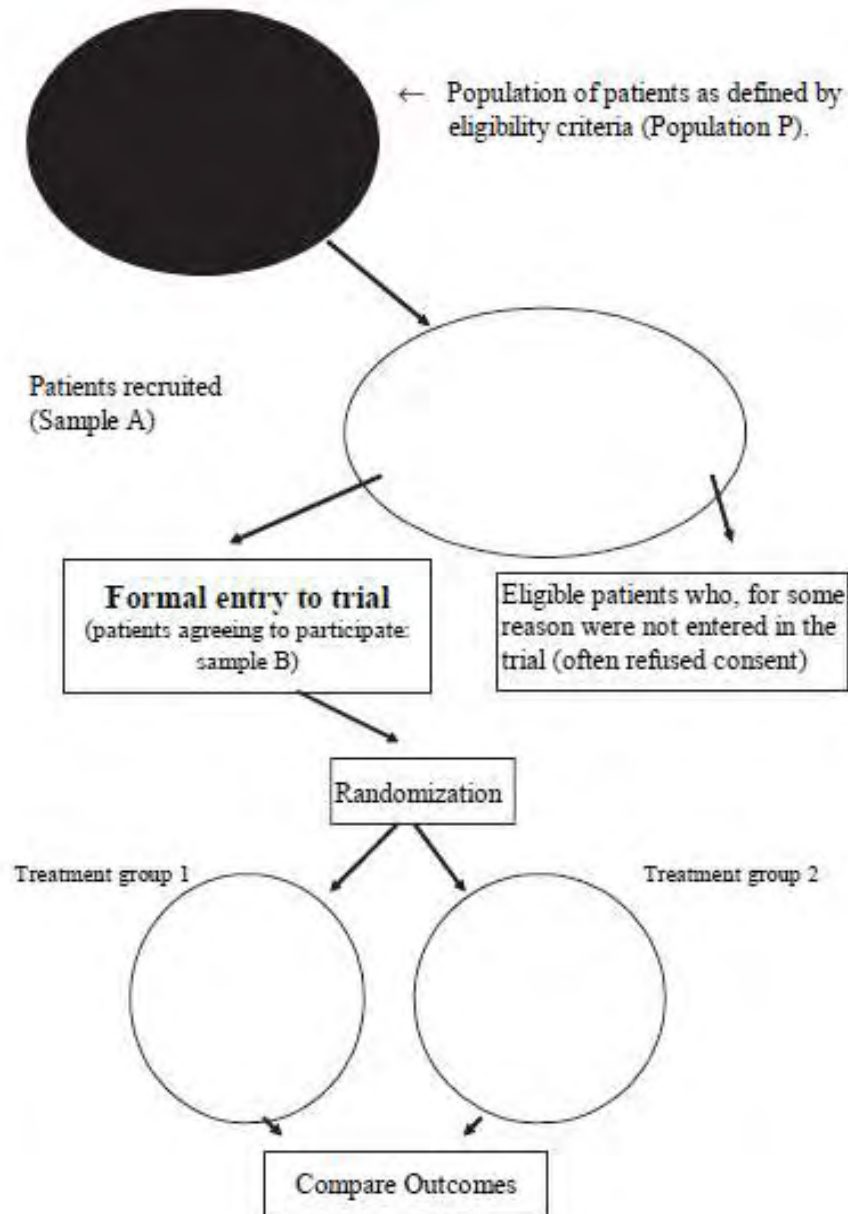
Η μέτρηση στην οποία θα βασιστούμε είναι η μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Κομβικό ρόλο θα παίξουν οι προ αγωγής μετρήσεις αλλά και οι μετρήσεις του placebo καθώς σκοπός μας είναι πέρα από την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και ο υπολογισμός του ποσοστού μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης λόγω της χρήσης του φαρμάκου. Τέλος, θέση έχει και η μελέτη της διακύμανσης της ενδοφθάλμιας πίεσης κατά της διάρκεια της ημέρας και η σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτής μεταξύ placebo και λατανοπρόστης.

2.5 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

2.5.1 Κριτήρια Εισαγωγής

Ασθένεια: Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με γλαύκωμα και δεν είναι σε τερματικό στάδιο (ολική απώλεια όρασης)

Δημογραφικά στοιχεία: Ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών που γνωρίζουν την Ελληνική ή την Αγγλική γλώσσα και έχουν επαρκές ιατρικό ιστορικό στην Ελλάδα.



Εικόνα 1. Συμμετοχή σε RCT(Πηγή: Mathews, 2006)

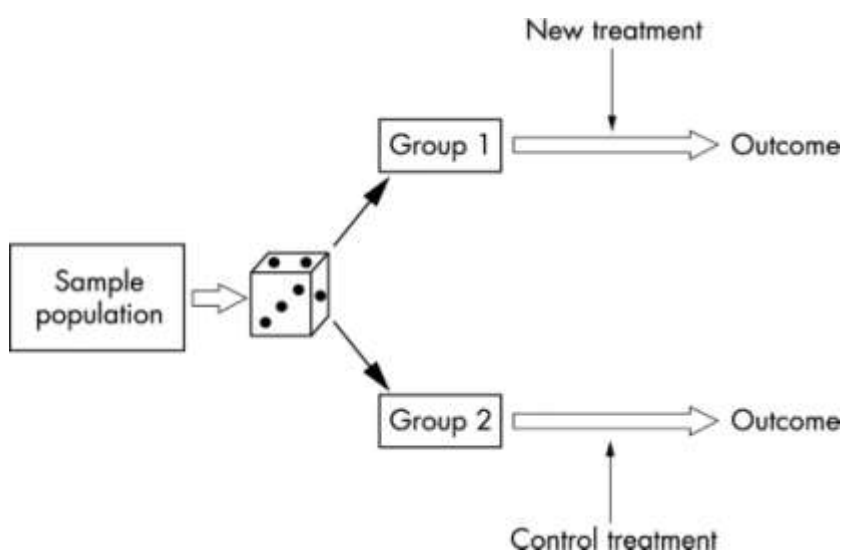
2.5.2. Κριτήρια αποκλεισμού

Παράλληλη θεραπεία - Οι ασθενείς με συμπληρωματική αγωγή που αλληλοεπιδρά με την δραστική ουσία λατανοπρόστη.

Ψυχολογικά προβλήματα – Ασθενείς με έντονα ψυχολογικά προβλήματα ή διάφορες διαταραχές που αν και δεν παίρνουν συμπληρωματική αγωγή δυσκολεύονται να ακολουθήσουν τις οδηγίες του προγράμματος.

2.6 Επιλογή ομάδων – Τυχαιοποίηση

Σύμφωνα με Machin και Favers, (2010) η τυχαία επιλογή των ομάδων (Εικόνα 2) γίνεται με αρκετούς τρόπους π.χ. Simple random design, Block κ.α. ανάλογα με την επιθυμητή ακρίβεια των αποτελεσμάτων ή όπως αναφέρεται «για τη μεγιστοποίηση της πληροφορίας που θα λάβει ο ερευνητής από την κλινική δοκιμή». Για μια parallel, single blind RCT προτείνεται η μέθοδος των τυχαίων αριθμών (ή Simple random design) με ειδική κληρωτίδα που δεν περιέχει τα ονόματα των ασθενών αλλά μόνο τον αριθμό μητρώου τους από άτομο που δεν συμμετέχει στην έρευνα αλλά με την παρουσία τουλάχιστον δυο επιβλεπόντων της έρευνας.



Εικόνα 2. Τυχαιοποίηση σε ένα RCT (Πηγή: Kendal, 2003)

2.7 Εκτέλεση της έρευνας

Χρονοδιάγραμμα

Το χρονοδιάγραμμα της έρευνας ορίστηκε στους 12 μήνες περιλαμβάνει όλα τα στάδια της, από την επιλογή του πληθυσμού μέχρι την εξαγωγή αποτελεσμάτων με έξι μήνες παρέμβασης (Noeckeretal., 2003) και περιγράφεται από την εικόνα 3.

Επιλογή δείγματος												
Αποδοχή συμμετοχής												
Τυχαιοποίηση												
Παρέμβαση												
Συγκέντρωση δεδομένων												
Αποτελέσματα												
Μήνας Έρευνας	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Εικόνα 3. Χρονοδιάγραμμα έρευνας RCT(Πηγή: Ιδία Επεξεργασία)

Δοσολογία

Η χορηγούμενη δοσολογία προτείνεται στην ημερήσια χορήγηση, στις 21:00, της συνήθους δοσολογίας ή 0,005% w/v (Rikkert van der Valk, 2005).

Μέγεθος δείγματος

Για τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος θα πρέπει να θέσουμε το κύριο ερώτημα που για τη συγκεκριμένη έρευνα είναι ο αριθμός των ημερών για την μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης πάνω από ένα συγκεκριμένο ποσοστό που θα οριστεί από την ιατρική ομάδα. Εάν με X συμβολίζουμε την μεταβλητή που μετρά το ποσοστό της ενδοφθάλμιας πίεσης των ασθενών και ακολουθεί μια κατανομή με μέση τιμή μ στην ομάδα ελέγχου και $\mu + \tau$ στην ομάδα θεραπείας τότε :

Για την συγκεκριμένη έρευνα με στάθμη σημαντικότητας 5% ($\alpha=0.05$), και δύναμη 90% ($\beta=0.1$) θα έχουμε

$$Z_{1/2} = 1.96, z_{\beta} = 1.28 \text{ και } \sigma^2/\tau^2_{\mu} = 7.56$$

με την προϋπόθεση ότι η μεταβλητή X ακολουθεί την κανονική κατανομή και ότι κάθε ομάδα περιέχει ίδιο αριθμό ατόμων με περισσότερα από 40 άτομα.

Με αντικατάσταση των προηγούμενων αποτελεσμάτων στην εξίσωση (Mathews, 2006)

$$N = \frac{2\sigma^2(z_{\beta} + z_{\frac{1}{2}\alpha})^2}{\tau_M^2}$$

θα έχουμε $N = 2 \times 7.56 \times 3.24^2 = 158.8$ δηλαδή ότι κάθε ομάδα θα πρέπει να έχει τουλάχιστον 159 ασθενείς για την πραγματοποίηση της έρευνας.

2.8 Εξαγωγή αποτελεσμάτων

Συγκέντρωση δεδομένων

Η καταγραφή των δεδομένων της ενδοφθάλμιας πίεσης θα γίνεται σε ημερήσια βάση τρεις φορές την ημέρα με μία από αυτές να περιλαμβάνει την μέτρηση μετά από την χορήγηση του φαρμάκου ή του placebo. Για την αποφυγή λαθών και πιθανής μεροληψίας του καταγραφέα προτείνονται δύο διαφορετικοί καταγραφείς για την καθημερινή καταγραφή όλων των μετρήσεων και ένας τρίτος για την επίλυση τυχόν διαφορών αλλά και για την γενική εποπτεία χωρίς όμως να προβαίνει σε καταγραφές (Honrubiaetal.,2008).

Ανάλυση δεδομένων

Η πρώτη φάση της στατιστικής ανάλυσης περιλαμβάνει την περιγραφική μελέτη της παρατήρησης χωρισμένη σε δύο ομάδες την ομάδα θεραπείας (treatment) και την ομάδα εικονικής θεραπείας (control). Αυτή θα συμπεριλαμβάνει την καταγραφή όλων των ασθενών ως προς τα κάτωθι χαρακτηριστικά

- Ηλικία
- Φύλο
- Συνυπάρχουσα νοσηρότητα όπως πρόσθιες ή οπίσθιες συνέχειες από ενδοφθάλμια φλεγμονή
- Λήψη φαρμάκων(Αντιυπερτασικά, αντιδιαβητικά, ψυχοφάρμακα κ.α)
- Στάδιο χρόνιας εξέλιξης της νόσου
- Κληρονομικότητα
- Σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση

Με την περιγραφική στατιστική θα υπολογιστούν η μέση τιμή της κάθε μεταβλητής , για τις συνεχείς μεταβλητές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης και για τις κατηγορικές μεταβλητές ο αριθμός και το ποσοστό των συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία.

Θα υπολογιστούν οι μέσες τιμές του/της ενδοφθάλμιας πίεσης για όλο το διάστημα της χορήγησης της λατανοπρόστης όπως επίσης και κάθε πιθανή αλλαγή στην δοσολογία ή την ώρα χορήγησης του φαρμάκου.

Η σύγκριση των μέσων τιμών της ενδοφθάλμιας πίεσης μεταξύ των δύο ομάδων για το σύνολο των 24 εβδομάδων θα γίνει με paired sample t-test. Η κύρια ανάλυση των δεδομένων εκτός από υπολογισμό των μέσων τιμών, του τυπικού σφάλματος των αρχικών μετρήσεων και την σύγκριση μέσων τιμών (T-test) θα περιλαμβάνει και την ανάλυση διασποράς με δύο παράγοντες ή two-way ANOVA για την εξέταση της επίδραση των επιπέδων σακχάρου αίματος και αρτηριακής πίεσης στις μετρήσεις (Noeckeretal., 2003).

Επίσης θα πραγματοποιηθεί και ενδιάμεση ανάλυση όσο αναφορά την κύρια μέτρηση έκβασης , δηλαδή την διακύμανση της ενδοφθάλμιας πίεσης για την ομάδα θεραπείας για μια περίοδο παρατήρησης των 12 εβδομάδων. Ο σκοπός αυτής της ενδιάμεσης ανάλυσης είναι μια πρώτη πληροφορία που μπορεί να δώσει η μελέτη στην νεφρολογική κοινότητα. Τέλος, θα καταγραφούν και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις - συμβάντα κατά την διάρκεια της μελέτης όπως αλλεργική αντίδραση στον παράγοντα, εμφάνιση ενδοφθάλμιας φλεγμονής, ανάπτυξη καταρράκτη κ.α.

3. Αποτελέσματα

Σε αυτό το κεφάλαιο παρατίθενται αποτελέσματα από παρόμοιες έρευνες αλλά και από άλλες που εξέτασαν την επίδραση του λατανοπρόστη στο γλαύκωμα με άλλο πειραματικό σχεδιασμό ή/και σε συναφή ασθένεια.

3.1 Παρόμοιες έρευνες

Παρόμοια έρευνα που να περιέχει την ομάδα placebo σε RCT έχει ξαναγίνει, από τους Garway-Heathetal., (2015), οι οποίοι πέρα από την μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης

μελέτησαν και την εξέλιξη των οπτικών πεδίων, όπου και αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι «Αυτή η εργασία είναι η πρώτη randomised placebo-controlled trial για τον έλεγχο της διατήρησης του οπτικού πεδίου με την βοήθεια ενός φαρμάκου που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση σε ασθενείς που πάσχουν από γλαύκωμα». Τα αποτελέσματα της έρευνας τους έδειξαν ότι υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων τόσο στην μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (2.9mmHg) όσο και στην διατήρηση της όρασης των ασθενών που χορηγήθηκαν λατανοπρόστη.

3.2 Συναφείς έρευνες

Η απογραφική μελέτη των Rikkert van der Valk, et al., (2005) περιλάμβανε την σύγκριση και αναφορά των αποτελεσμάτων 28 διαφορετικών RCT, για την εξέταση της επίδρασης διαφόρων δραστικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένου και της λατανοπρόστης, στην μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε άτομα με γλαύκωμα. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η ουσία λατανοπρόστη είχε καλύτερα αποτελέσματα από την τιμολόλη αλλά και γενικά ότι οι προσταμίδες έχουν καλύτερα αριθμητικά αποτελέσματα από τους β-blockers.

Όπως και στην προηγούμενη παράγραφο οι Honrubia et al., (2008) έκαναν μια βιβλιογραφική έρευνα επάνω στην επίδραση της λατανοπρόστης στην υπεραιμία ασθενών με γλαύκωμα των σε σύγκριση με άλλες δραστικές ουσίες της οικογένειας των προσταμίδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λατανοπρόστη και πάλι είχε καλύτερα αριθμητικά αποτελέσματα από τους ανταγωνιστές bimatoprost και travoprost.

Η σύγκριση των προσταμίδων latanoprost και bimatoprost έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα αφού η RCT διάρκειας 6 μηνών για την εξέταση της επίδρασης των δύο αυτών δραστικών ουσιών έδειξε ότι το bimatoprost επιφέρει μεγαλύτερη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης από ότι το latanoprost (Noecker, 2003).

4. Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τους Garway-Heathetal.,(2015) η λατανοπρόστη αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο στις ανεπτυγμένες οικονομικά χώρες για την μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Αν και οι σύγκριση με του β-blockers έδειξε υπεροχή της λατανοπρόστης, παρόλα αυτά είδαμε ότι σε σύγκριση με φάρμακα της ίδια οικογένειας των προσταμίδων δεν παρουσιάζει τα ίδια πλεονεκτήματα. Για το σχεδιασμό ενός αποτελεσματικού πρωτοκόλλου για την εκτέλεση ενός RCT με την ομάδα ελέγχου ως placebo προτείνουμε single-blind, single-site, parallel-design και αναμένουμε να μας δώσει αποτελέσματα παρόμοια με τους Garway-Heathetal.,(2015) δηλαδή υπεροχή της λατανοπρόστης αλλά θεωρούμε ότι από πλευράς πρακτικών αποτελεσμάτων δεν θα επιφέρει κάποια καινούργια αποτελέσματα.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Γιαννόπουλος, Τοπούζης (2004). Το Γλαύκωμα. Ανακτήθηκε 13/9/2018 από http://www.med.auth.gr/depts/aophthalm/gr/docs/Mathimata_Foititwn-Glaukwma.pdf,
- David F., Garway-Heath, David P Crabb, Catey Bunce, Gerassimos Lascaratos, Francesca Amalfitano, Nitin Anand, Augusto Azuara-Blanco, Rupert R Bourne, David C Broadway, Ian A Cunliffe, Jeremy P Diamond, Scott G Fraser, Tuan A Ho, Keith R Martin, Andrew I McNaught, Anil Negi, Krishna Patel, Richard A Russell, Ameet Shah, Paul G Spry, Katsuyoshi Suzuki, Edward T White, Richard P Wormald, Wen Xing, Thierry G Zeyen (2015). Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*, 1295–1304.
- Dmitrienko, A., Geert M., Chuang-Stein, A., Offen W., (2005). *Analysis of Clinical Trials Using SAS®: A Practical Guide*. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Dmitrienko, A., Christy Chuang-Stein A., D'Agostino, R., (2007). *Pharmaceutical Statistics Using SAS®: A Practical Guide*. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Honrubia, F., Garcia – Sanchez, J., Polo, V., Martinez de la Casa J.M., Soto, J., (2008). Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials, *British Journal of Ophthalmology* 93:316–321.
- Kendal, J.M., (2003). Designing a research project: randomized controlled trials and their principles. *Emergency Medical Journal* 20:164–168.
- Latanoprost, (2008). Φύλλο οδηγιών για τον ασθενή. Ανακτήθηκε 14/9/2018 από <http://www.verisfield.gr/wp-content/uploads/xiop.pdf>
- Machin, D., Fayers, P.M., (2010). *Randomized clinical trials : design, practice and reporting*. Sussex: John Wiley & Sons
- Mathews, J.N.S., (2006). *Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials* 2nd ed. U.S.A.: Chapman & Hall
- Noecker R.S., Dirks M.S., Choplin N.T., Bernstein, P., Batoosinh A.L., Whitcup S.M., (2003). A Six-month Randomized Clinical Trial Comparing the Intraocular Pressure-

lowering Efficacy of Bimatoprost and Latanoprost in Patients With Ocular Hypertension or Glaucoma. *American Journal of ophthalmology* 133:55-63.

Rikkert van der Valk, Carroll A. B. Webers, Jan S. A. G. Schouten, Maurice P. Zeegers, Fred Hendrikse, Martin H. Prins, (2005). Intraocular Pressure–Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials, *Ophthalmology* 112(7):1177–1185.

Shostak, J., (2005). *SAS® Programming in the Pharmaceutical Industry*. Cary, NC: SAS Institute Inc.