

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Επίβλεψη κλινικών δοκιμών για φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον  
έλεγχο της ανθρώπινης αναπαραγωγής»**

**ΜΑΡΙΝΑ ΝΑΣΙΟΥ**  
**ΒΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ**  
**Σεπτέμβριος 2011**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΜΕΣΣΗΝΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ  
Επιβλέπων: Ηλίας Ζιντζαράς  
Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή :  
Ιωάννης Ε. Μεσσήνης  
Κωνσταντίνος Νταφόπουλος

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	3
1. ΤΟ ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ .....	4
1.1 ΕΙΔΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ .....	5
1.2 ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ .....	9
1.3 Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΟΠΩΣ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ .....	12
1.4 GOOD CLINICAL PRACTICES .....	12
1.5 STANDARD OPERATING PROCEDURES .....	14
1.6 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΜΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	15
2. ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ .....	22
2.1 ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ .....	22
3. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ (Monitoring).....	26
3.1 ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ .....	26
3.2 ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ .....	27
3.3 ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΑ ΤΕΣΤ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ: Η ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ ΣΥΝΕΧΩΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΩΝ.....	32
3.4 ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΕΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ .....	32
3.5 ΟΝΟΜΑΣΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ .....	33
3.6 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ .....	35
4. ΕΝΤΥΠΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	37
4.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΝΤΥΠΩΝ .....	37
4.2 ΕΙΔΗ ΕΝΤΥΠΟΥ .....	38
4.3 ΔΙΑΤΑΞΗ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΩΤΗΣΗΣ .....	39
4.4 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	42
4.5 Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ .....	44
4.6 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	45

4.7 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	48
4.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ .....	50
4.9 ΑΝΑΛΥΣΗ ΧΩΡΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ .....	51
ΕΠΙΛΟΓΟΣ .....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	52

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πρόοδος της Ιατρικής επιστήμης και γενικά των βιολογικών επιστημών στηρίζεται στην εύρεση νέων πιο αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η ανακάλυψη πιο σύγχρονων φαρμακευτικών θεραπειών. Όμως, η διαδρομή για την κατοχύρωση και την ελεύθερη διάθεση ενός νέου φαρμάκου στους ανθρώπους δεν είναι ούτε απλή ούτε σύντομη υπόθεση. Προϋποθέτει την εφαρμογή κλινικών μελετών που θα διασφαλίσουν την ποιότητα και την ασφάλεια του σκευάσματος.

Από τη σύλληψη μιας νέας ιδέας μέχρι την έναρξη των μελετών, πρέπει να τηρούνται ορισμένες προϋποθέσεις σε διάφορους τομείς. Η διατομεακή αυτή συνεργασία περιλαμβάνει νομική, ηθική, επιστημονική και οικονομική κάλυψη. Έτσι πρέπει να διασφαλίζονται τα παρακάτω :

- Η ύπαρξη νομοθετικού πλαισίου η οποία επιτρέπει την εφαρμογή κλινικών μελετών σε μία χώρα
- Η εξασφάλιση της απαραίτητης χρηματοδοτικής υποστήριξης από ένα χορηγό (π.χ. μία φαρμακευτική εταιρεία)
- Η ύπαρξη κατάλληλου προσωπικού με επιστημονική επάρκεια και δυνατότητες σχεδιασμού και εφαρμογής της μελέτης
- Η τήρηση των κανόνων ορθής πρακτικής και δεοντολογίας από το προσωπικό
- Η εύρεση των εθελοντών ασθενών που θα πληρούν τα κριτήρια ένταξης της μελέτης

Δεν αρκεί, όμως, απλά να στηθεί και να ξεκινήσει η εφαρμογή μίας κλινικής μελέτης. Είναι εξίσου σημαντική η ύπαρξη του μηχανισμού που θα παρακολουθεί, θα επεξεργάζεται τα αποτελέσματα της μελέτης και ταυτόχρονα, θα μπορεί να λαμβάνει αποφάσεις για τη συνέχισή της ή μη, βασιζόμενος στην αποτελεσματικότητα και τις τυχούσες παρενέργειες του υπό δοκιμή φαρμάκου.

Γι' αυτό το λόγο οι κλινικές μελέτες χωρίζονται σε συγκεκριμένες φάσεις οι οποίες προϋποθέτουν την επιτυχή περάτωση της μίας φάσης ,για τη συνέχιση στην επόμενη.

Η δομημένη σχεδίαση, η εφαρμογή και η ενεργητική παρακολούθηση μίας κλινικής μελέτης εξασφαλίζει, ότι το τελικό αποτέλεσμα θα στηρίζεται σε εμπειριστατωμένα στοιχεία (evidence based) χωρίς να θίγεται η σωματική, ψυχική, ηθική και νομική υπόσταση των εθελοντών και τελικά, εφόσον εγκριθεί το φάρμακο, όλων των ασθενών.

## **1.ΤΟ ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ**

Κλινική μελέτη, είναι κάθε έρευνα η οποία διεξάγεται στον άνθρωπο με σκοπό την ανακάλυψη φαρμακολογικών και φαρμακοκινητικών δράσεων των υπό μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων. Σκοπός της κλινικής μελέτης είναι ο εντοπισμός ανεπιθύμητων παρενεργειών, καθώς μελετά την απορρόφηση του προϊόντος που βρίσκεται υπό έρευνα, όπως επίσης και τη μεταβολική του δραστηριότητα αλλά και την πιθανή απέκκριση του, όταν αυτό έχει χορηγηθεί σε μια ομάδα ασθενών. Πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες, συνεπάγονται αυτόματα και τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου, ως τη στιγμή που θα οριστεί η ιδανική δόση. Το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν συγκρίνεται με ένα άλλο εικονικό φάρμακο που χρησιμοποιείται ως αναφορά (και έχει άδεια κυκλοφορίας). Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο η κλινική μελέτη να διεξαχθεί σε 2 ομάδες εθελοντών ασθενών. Σ' αυτές θα πραγματοποιείται η σύγκριση των αντιδράσεων των ασθενών στη κάθε θεραπεία, με την ελπίδα ότι θα υπάρξει διαφορά (ανάμεσα στις 2 θεραπείες) και ότι το φαρμακευτικό προϊόν που βρίσκεται υπό έρευνα θα υπερέχει έναντι του εικονικού φαρμάκου. ( P. Serhal and C. Overton, 2006)

## 1.1 ΕΙΔΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Ο όρος κλινική μελέτη, μπορεί να αποδοθεί σε ένα προγραμματισμένο πείραμα, που περιλαμβάνει εθελοντές ασθενείς με δεδομένη κατάσταση υγείας στους οποίους πρόκειται να χορηγηθεί συγκεκριμένη θεραπεία και με αυτό τον τρόπο γίνεται προσπάθεια να διαπιστωθεί αν είναι η κατάλληλη, αναμένοντας θετική ανταπόκριση από τη μεριά του ασθενούς. Το πιο ουσιώδες χαρακτηριστικό μιας κλινικής μελέτης είναι ότι κάποιος χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα που βασίζονται σε περιορισμένο δείγμα ασθενών, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον τρόπο, σύμφωνα με τον οποίο μια θεραπεία θα πρέπει να διεξαχθεί στο γενικό πληθυσμό των ασθενών που θα τη χρειαστούν στο μέλλον.

Οι μελέτες σε ζώα σαφώς δεν εμπίπτουν στον παραπάνω ορισμό και τα πειράματα σε υγιείς εθελοντές είναι σχετικά οριακά, καθώς προσφέρουν έμμεσες μόνο αποδείξεις των συνεπειών στους ασθενείς. Τέτοιες μελέτες εθελοντών (συχνά ονομάζεται φάση I των μελετών) είναι ένα σημαντικό πρώτο βήμα στην ανθρώπινη έκθεση σε πιθανές νέες θεραπείες.

Μια μεμονωμένη περίπτωση μελέτης, όπου το πρότυπο θεραπείας ενός ασθενούς και η αντίδρασή του (τυχαία αντίδραση) αναφέρεται ως μια ενδιαφέρουσα εκδήλωση, δεν αποτελεί στα αλήθεια μια κλινική μελέτη, αφού οι ασθενείς με την ίδια κατάσταση είναι σχεδόν βέβαιο ότι έχουν ποικίλες αντιδράσεις σε μια δεδομένη θεραπεία. Η εμπειρία σε ένα άτομο δεν επιτρέπει να βγουν συμπεράσματα σχετικά με τις γενικές προοπτικές για τη μελλοντική θεραπεία των ασθενών. Έτσι, οι κλινικές μελέτες απαιτούν ομάδες ασθενών : ένα από τα κυριότερα προβλήματα είναι να βρεθούν αρκετά μεγάλες ομάδες ασθενών, να υποβληθούν σε διαφορετικές θεραπείες για να γίνουν αξιόπιστες συγκρίσεις στις θεραπείες.

Λογικό είναι, για να αναλύσουμε το σκεπτικό των κλινικών μελετών, να τις κατατάξουμε, ανάλογα με το είδος τους, σε διάφορες κατηγορίες. Η πλειοψηφία των κλινικών μελετών ασχολούνται με την αξιολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής και το είδος της θεραπείας που θα ακολουθήσει. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες μπορούν επίσης να ασχολούνται με άλλες μορφές θεραπείας, όπως για παράδειγμα χειρουργικές διαδικασίες, την ακτινοθεραπεία (καρκίνος), διάφορες μορφές ιατρικών

συμβουλών και εναλλακτικές προσεγγίσεις για τη διαχείριση των ασθενών. ( P. Serhal and C. Overton, 2006)

Οι μελέτες φαρμάκων στη φαρμακευτική βιομηχανία συχνά κατατάσσονται σε πέντε κύριες φάσεις. Οι πέντε αυτές φάσεις είναι μια γενική κατευθυντήρια γραμμή για το κλινικό ερευνητικό πρόγραμμα των μελετών για μια νέα θεραπεία σε μια συγκεκριμένη ασθένεια η οποία θεραπεία ,είναι αναγκαίο, να αναπτυχθεί.

Οι μελέτες κατηγοριοποιούνται σε παρεμβατικές (αν οι ερευνητές παρεμβαίνουν στην καθιερωμένη κλινική πρακτική) ή σε μη παρεμβατικές, όπου παρακολουθούν μια ή περισσότερες παραμέτρους(π.χ. προγνωστικοί παράγοντες) από την εφαρμογή της καθιερωμένης κλινικής πρακτικής. ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

### **Προκλινική φάση :**

Πραγματοποιείται έρευνα in vivo σε πειραματόζωα και παρέχονται προκαταρκτικά δεδομένα για αποτελεσματικότητα , τοξικότητα και φαρμακοκινητική.

### **Μελέτες φάσης 0 :**

Μελέτη πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο για επιβεβαίωση φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής.

### **Μελέτες φάσης I: Κλινική Φαρμακολογία και Τοξικότητα**

Αυτά τα πρώτα πειράματα που πραγματοποιούνται στον άνθρωπο αφορούν κυρίως την ασφάλεια των φαρμάκων και όχι την αποτελεσματικότητα. Εκτελούνται συνήθως σε εθελοντές. Ο πρώτος στόχος αυτής της φάσης είναι να προσδιοριστεί μια αποδεκτή δοσολογία του φαρμάκου (δηλαδή πόσο φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες). Ο κάθε εθελοντής υποβάλλεται σε αυξανόμενες δόσεις του φαρμάκου σύμφωνα με ένα προκαθορισμένο χρονοδιάγραμμα. Η Φάση I περιλαμβάνει επίσης μελέτες για τον μεταβολισμό του φαρμάκου και την βιοδιαθεσιμότητά του. Στη συνέχεια πραγματοποιούνται μελέτες πολλαπλών δόσεων, που προσδιορίζουν την κατάλληλη δοσολογία που απαιτείται για την επόμενη φάση ελέγχου του φαρμάκου (Φάση II). Συνήθως, οι μελέτες της φάσης I απαιτούν έναν συνολικό αριθμό περίπου 20-80 ατόμων/ασθενών.



## **Μελέτες φάσης II: Αρχική κλινική έρευνα για την επίδραση της Θεραπείας**

Αυτές είναι μικρής κλίμακας έρευνες, σχετικές με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός φαρμάκου και χρειάζεται η στενή παρακολούθηση του κάθε ασθενούς. Οι μελέτες της Φάσης II μπορεί μερικές φορές να έχουν συσταθεί ως μια διαδικασία ενδεδειγμένης εξέτασης ενός φαρμάκου ώστε να ελεγχθεί η ενεργότητα και τοξικότητά του. Αν αποδειχθεί ότι είναι ενεργό και μη τοξικό συνεχίζονται οι μελέτες γι' αυτό το φάρμακο στη διαδοχική φάση III της μελέτης . Σπάνια η φάση II υπερβαίνει 100-200 ασθενείς σε ένα φάρμακο.

## **Μελέτες φάσης III: Πλήρης κλίμακα αξιολόγησης του αποτελέσματος της Θεραπείας**

Αν υπάρχει ένδειξη ότι ένα φάρμακο είναι αποτελεσματικό, τότε συγκρίνεται με ένα ήδη γνωστό αποτελεσματικό φάρμακο ή με ένα εικονικό φάρμακο σε μια μεγάλη μελέτη που περιλαμβάνει ένα σημαντικό αριθμό ασθενών (πάνω από 3000 συνήθως ασθενείς). Για μερικούς ανθρώπους, ο όρος κλινική μελέτη είναι συνώνυμο μιας τέτοιας μεγάλης κλίμακας της μελέτης, όπως η φάση III. Η φάση III είναι η πιο αυστηρή και σχολαστική επιστημονική κλινική έρευνα για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας μίας νέας θεραπείας.

## **Μελέτες φάσης IV: Επιτήρηση του φαρμάκου στην αγορά**

Μετά την ολοκλήρωση ενός ερευνητικού προγράμματος που οδήγησε ένα φάρμακο σε έγκριση και συνεπώς σε εμπορία, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές έρευνες που αφορούν την παρακολούθηση του φαρμάκου για τυχόν δυσμενείς επιπτώσεις που μπορεί να έχει (π.χ. παρενέργειες). Επίσης, ο όρος «μελέτες της φάσης IV» μερικές φορές χρησιμοποιείται για να περιγράψει τακτικές προώθησης, με σκοπό ένα νέο φάρμακο να υποπέσει στην αντίληψη μεγάλου αριθμού νοσοκομειακών γιατρών. Αυτό το τελευταίο είδος της έρευνας έχει περιορισμένη επιστημονική αξία και συνεπώς δεν θα πρέπει να θεωρηθεί μέρος της μελέτης της κλινικής έρευνας.

Αυτή η κατηγοριοποίηση της φαρμακευτικής εταιρείας που χορηγεί τις μελέτες των φαρμάκων, είναι αναπόφευκτα, υπεραπλούστευση της πραγματικής προόδου της κλινικής έρευνας ενός φαρμακευτικού προγράμματος. Ωστόσο, δίνει έμφαση στο ότι υπάρχουν σημαντικές πρόωρες μελέτες σε ανθρώπους (φάση I/II), με τα δικά τους ιδιαίτερα οργανωτικά, ηθικά και επιστημονικά προβλήματα, τα οποία πρέπει να

ολοκληρωθούν πριν από την πλήρη κλιμάκωση της φάσης III των μελετών που πραγματοποιούνται. Υπάρχουν υπηρεσίες, όπως η FDA στις Ηνωμένες Πολιτείες (Food and Drugs Administration), η EMEA στην Ευρώπη (European Medicines Agency) καθώς και η διεθνής ICH (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human) οι οποίες εκδίδουν κατευθυντήριες γραμμές (ανά τακτά χρονικά διαστήματα) , για τα προγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων και περιλαμβάνουν συστάσεις σχετικά με το πώς η φάση ( I –III ) της μελέτης θα πρέπει να δομηθεί.

Θα πρέπει να θυμόμαστε ότι κάθε φαρμακευτική εταιρεία έχει ένα εξίσου σημαντικό προκλινικό ερευνητικό πρόγραμμα, το οποίο περιλαμβάνει τη σύνθεση νέων φαρμάκων και μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του μεταβολισμού των φαρμάκων και έπειτα, για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και ιδιαίτερα της πιθανής τοξικότητας ενός φαρμάκου. Η κλίμακα και η επιστημονική ποιότητα αυτών των πειραμάτων σε ζώα έχει αυξηθεί πάρα πολύ, με επακόλουθο την κατάργηση της σχετικής νομοθεσίας σε πολλές χώρες. Ειδικότερα, κάθε φάρμακο πρέπει να υποβληθεί σε αυστηρές δοκιμές σε ζώα προτού να εγκριθεί για τις κλινικές μελέτες.

Η φάση I-III μπορεί επίσης να είναι γενικός οδηγός για τις κλινικές μελέτες που δεν σχετίζονται με τη φαρμακευτική βιομηχανία αλλά με την κλινική έρευνα. Σε αυτό το πλαίσιο, οι μελέτες της Φάσης I γίνονται απαραίτητα σε ασθενείς, αντί για υγιείς εθελοντές, λόγω της ιδιαίτερα τοξικής φύσης των θεραπειών.

Μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε τις μελέτες ανά ερευνητική προσέγγιση σε :

- Μελέτες θεραπείας, που έχουν σκοπό τη μελέτη νέων θεραπειών ή θεραπευτικών μεθόδων ή νέο συνδυασμό υφιστάμενων θεραπειών.
- Μελέτες πρόληψης, που έχουν σκοπό τη μελέτη νέων μεθόδων ή θεραπευτικών παρεμβάσεων για την πρόληψη νοσημάτων.
- Μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου.
- Μελέτες διαγνωστικές, για τον έλεγχο διαγνωστικών μεθόδων ακριβείας για συγκεκριμένα νοσήματα.
- Μελέτες ποιότητας ζωής, με σκοπό τον έλεγχο μεθόδων που βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνιες παθήσεις.

Μπορούμε επίσης να τις κατατάξουμε χρονικά σε :

- Αναδρομικές μελέτες, οι οποίες μελετούν παρελθοντικά δεδομένα ( συχνά για επιδημιολογικά αποτελέσματα ).
- Προοπτικές μελέτες, όπου γίνεται μελέτη με δεδομένα που συλλέγονται προοπτικά.

Τα χαρακτηριστικά των κλινικών μελετών είναι τα εξής:

- Ο έλεγχος, όπου γίνεται σύγκριση του υπό διερεύνηση φαρμάκου με ένα κριτήριο ελέγχου το οποίο είναι είτε η καθιερωμένη κλινική πρακτική είτε το εικονικό φάρμακο.
- Η τυχαιοποίηση, όπου οι συμμετέχοντες τυχαία ορίζονται να λάβουν το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν είτε τη θεραπεία ελέγχου.
- Η τυφλοποίηση, δηλαδή απόκρυψη της θεραπευτικής αγωγής των συμμετεχόντων μετά την τυχαιοποίησή τους. Η τυχαιοποίηση μπορεί να είναι:
  - Απλή τυφλή, όπου ο ασθενής δεν γνωρίζει ποιο θεραπευτικό σκέλος της μελέτης λαμβάνει ενώ ο ιατρός ( ερευνητής ) το γνωρίζει.
  - Διπλή τυφλή, όπου ο ασθενής και ιατρός ( ερευνητής ) δεν γνωρίζουν ποιο θεραπευτικό σκέλος της μελέτης λαμβάνει ο ασθενής.
  - Ανοικτή, όπου και ο ιατρός και ο ασθενής γνωρίζουν το θεραπευτικό σκέλος στο οποίο τυχαιοποιήθηκε ο ασθενής.
- Στρωματοποίηση, δηλαδή εξάλειψη της επίδρασης πιθανών συγχυτικών παραγόντων (π.χ. ηλικία, φύλο), που μπορούν να επηρεάσουν τη συγκριτική αποτελεσματικότητα του υπό ελέγχου φαρμάκου.(becro, 2010)

## **1.2 ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Ας επικεντρωθούμε στην κλίμακα της φάσης III των μελετών και ας εξετάσουμε με την επιστημονική λογική τη συμπεριφοράς τους. Η πρώτη προτεραιότητα για μία κλινική έρευνα είναι να καταλήξουμε σε μία βελτίωση θεραπείας. Η πρόοδος μπορεί να επιτευχθεί εάν οι κλινικοί ερευνητές προτείνουν θεραπευτικές καινοτομίες, οι οποίες θα έχουν μια ρεαλιστική πιθανότητα προς όφελος του ασθενούς. Οι προκλινικές μελέτες, οι μελέτες φάσης I και II μπορεί να δείξουν πως ένα

φαρμακευτικό προϊόν υπό έρευνα έχει τη δυναμική να εξελιχθεί σε καλύτερη θεραπεία. Δυστυχώς όμως, πολλές νέες θεραπείες, δεν αποδεικνύονται ότι είναι τόσο αποτελεσματικές όπως θα ήταν αναμενόμενο, διότι όταν υποβάλλονται σε αυστηρή δοκιμασία μιας σωστής σχεδιασμένης μελέτης της φάσης III, πολλές θεραπείες αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στις προσδοκίες των ερευνητών.

Οι μελέτες της φάσης III είναι συγκριτικές, δηλαδή συγκρίνουν μια ομάδα ασθενών που λαμβάνει τη νέα θεραπεία, με μια ομάδα ελέγχου παρόμοιων ασθενών που λαμβάνουν μια τυπική θεραπεία (εικονικό φάρμακο). Προκειμένου να επιτευχθεί σωστή αξιολόγηση της νέας θεραπείας χρειάζεται, συνήθως, να δοθεί με τυχαίο τρόπο στους ασθενείς οι οποίοι θα υποχρεωθούν να λάβουν είτε τη νέα θεραπεία είτε την εικονική. Ως εκ τούτου, είναι σήμερα γενικά αποδεκτό ότι, η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος της διεξαγωγής των κλινικών ερευνών. Εν ολίγοις, μια πρώτη μελέτη αντιπροσωπεύει την απλή κατάσταση όπου μια νέα θεραπεία συγκρίνεται με μια τυπική θεραπεία για να δούμε αν η πρώτη είναι πιο αποτελεσματική. (S. Pocock 2002)

Μια κλινική μελέτη θα προχωρήσει μόνο εάν οι αρχές της επιστημονικής μελέτης ακολουθούνται. Από μια αρχική ιδέα για μια πιθανή βελτίωση της θεραπείας, χρειάζεται να δώσουμε έναν πιο ακριβή ορισμό του στόχου της μελέτης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την ασφάλειάς της. Δηλαδή, κάποιος πρέπει να καθορίσει ακριβώς τον τύπο του ασθενούς που απαιτείται για τη συγκεκριμένη μελέτη ώστε οι θεραπείες να συγκρίνονται όπως επίσης και οι αξιολογήσεις της ανταπόκρισης του κάθε ασθενούς στη θεραπεία.

Το επόμενο βήμα είναι να αναπτυχθεί ένα λεπτομερές σχέδιο για μια τυχαιοποιημένη μελέτη και έγγραφο σχέδιο σε ένα πρωτόκολλο μελέτης. Ο σχεδιασμός πρέπει να εκπληρώνει τις επιστημονικές, δεοντολογικές και οργανωτικές απαιτήσεις, έτσι ώστε, η ίδια η μελέτη να μπορεί να διεξαχθεί αποτελεσματικά και σύμφωνα με το σχέδιο. Δύο κύρια ζητήματα που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή ώστε να δομηθεί μία ουσιαστική μελέτη, είναι τα εξής:

(α) Το Μέγεθος : Η μελέτη πρέπει να στρατολογήσει αρκετούς ασθενείς ώστε να υπάρχει ένα αποτέλεσμα σε κάθε θεραπεία.

(β) Αποφυγή προκαταλήψεων : Η επιλογή των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης της μελέτης, δηλαδή από αξιολόγο και ενημερωμένο προσωπικό το οποίο θα είναι υπεύθυνο για την φροντίδα των ασθενών, με αποτέλεσμα να γίνει η σωστή και αντικειμενική αξιολόγησή τους εφόσον υπόκεινται σε διαφορετικές θεραπείες (με σκοπό τη σύγκριση των θεραπειών).

Στατιστικές μέθοδοι θα πρέπει να εφαρμοστούν στα αποτελέσματα, προκειμένου να συγκριθούν οι 2 θεραπείες . Πιο συγκεκριμένα, μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει σημαντικά τεστ για να αξιολογήσουν πόσο ισχυρά είναι τα αποτελέσματα για μια πραγματική διαφορά στην ανταπόκριση της θεραπείας. Τέλος, πρέπει να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τις θεραπείες και τα πλεονεκτήματα ώστε να δημοσιευθούν τα αποτελέσματα σε επιστημονικό περιοδικό και να δώσουν τη δυνατότητα σε άλλους γιατρούς (αφού μελετήσουν προσεκτικά τα αποτελέσματα της σύγκρισης) να εφαρμόσουν τις νέες θεραπείες και σε άλλους ασθενείς.

### **1.3 Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΟΠΩΣ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ : ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ : ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΜΕΛΕΤΗΣ : ΚΑΛΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ

ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ : ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ, ΤΕΣΤ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ

ΕΞΑΓΩΓΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΩΝ : ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Ο στόχος κάθε κλινικής μελέτης, είναι να περιλαμβάνει ειλικρινή απάντηση σε ένα σχετικό ιατρικό θέμα. Αυτό προϋποθέτει ότι τα συμπεράσματα βασίζονται σε αμερόληπτη εκτίμηση των αντικειμενικών στοιχείων και όχι σε υποκειμενική συλλογή της κλινικής γνώμης. Ιστορικά, η πρόοδος στην κλινική έρευνα σε μεγάλο βαθμό παρεμποδίζεται από την ανεπαρκή εκτίμηση της βασικής μεθοδολογίας για τις κλινικές μελέτες. ( P. Serhal and C. Overton, 2006)

### **1.4 GOOD CLINICAL PRACTICES**

(κανόνες ορθής πρακτικής)

Όλες οι διαδικασίες μιας κλινικής μελέτης πρέπει να είναι σύμφωνες με τους κανόνες ορθής πρακτικής. Είναι ένα σύνολο αναγνωρισμένων απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα που πρέπει να τηρούνται κατά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και τη δημοσιοποίηση αποτελεσμάτων και κλινικών μελετών στις οποίες συμμετέχουν άνθρωποι.

Πρέπει να διασφαλίζονται:

- Η προστασία δικαιωμάτων
- Η προστασία ασφάλειας
- Η προστασία ακεραιότητας
- Αξιοπιστία αποτελεσμάτων

Ο Χορηγός (πρόσωπο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμός) που λαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και την οικονομική υποστήριξη μιας κλινικής μελέτης.

Ο Χορηγός-Ερευνητής, είναι φυσικό πρόσωπο που αναλαμβάνει την έναρξη και τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης, μόνος ή με άλλους, και υπό την άμεση καθοδήγηση του, το υπό μελέτη προϊόν διανέμεται, χορηγείται ή χρησιμοποιείται από τους άλλους συμμετέχοντες. Οι υποχρεώσεις του Χορηγού-Ερευνητή περιλαμβάνουν τόσο αυτές του χορηγού όσο και του ερευνητή.

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης σε ένα κέντρο μελέτης. Εάν η μελέτη διεξάγεται από μία ομάδα ατόμων σε ένα κέντρο τότε είναι ο υπεύθυνος καθοδηγητής και ονομάζεται Κύριος Ερευνητής, τα υπόλοιπα μέλη ονομάζονται υποερευνητές.

Ο συμμετέχων στη μελέτη είναι φυσικό πρόσωπο και λαμβάνει είτε την υπό μελέτη θεραπεία, είτε ως ομάδα ελέγχου.

Ο οργανισμός διεξαγωγής της μελέτης επί συμβάσει (CRO):

Είναι άνθρωπος ή οργανισμός που ορίζεται από το χορηγό με σύναψη σύμβασης για την ανάληψη ενός ή περισσότερων λειτουργιών και υποχρεώσεων του για τη διεξαγωγή της μελέτης. Ακόμα και αν αναλαμβάνει όλη τη διεξαγωγή της μελέτης η ευθύνη παραμένει στον χορηγό. Όλες οι υποχρεώσεις του CRO ορίζονται γραπτώς και οφείλει να παρέχει την εξασφάλιση και τον έλεγχο της ποιότητας.

Το εγχειρίδιο του ερευνητή περιλαμβάνει το σύνολο κλινικών και μη κλινικών δεδομένων για το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν, που σχετίζεται με τη μελέτη του προϊόντος σε ανθρώπους.

Το πρωτόκολλο είναι το κείμενο που περιγράφει τους στόχους, το σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τη στατιστική και την οργάνωση των μελετών.

Το έντυπο καταγραφής περιστατικού (CRF), οπτικό ή ηλεκτρονικό είναι σχεδιασμένο για να καταγραφούν όλα τα απαραίτητα βάσει πρωτοκόλλου δεδομένα του κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη που πρέπει να αναφερθούν στον χορηγό.

Το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης στο οποίο ο συμμετέχων στη μελέτη δηλώνει εθελοντικά πως επιθυμεί να συμμετάσχει σε μία συγκεκριμένη κλινική μελέτη. Κατόπιν ενημέρωσης, το βεβαιώνει με την υπογραφή του στο έντυπο και την ημερομηνία.

Οι ρυθμιστικές αρχές είναι οι επίσημες αρχές που ελέγχουν τα υποβαλλόμενα κλινικά δεδομένα και διεξάγουν τις επιθεωρήσεις.

Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας / Επιστημονική Επιτροπή φέρει ευθύνη ώστε να διασφαλιστεί η προστασία των δικαιωμάτων, η ασφάλεια και η ακεραιότητα των ανθρώπων που συμμετέχουν στην κλινική μελέτη και παρέχουν δημόσια εξασφάλιση της προστασίας αυτής με την επιθεώρηση και την θετική γνωμοδότηση του πρωτοκόλλου μελέτης, την καταλληλότητα του ερευνητή, τις παροχές, τις διευκολύνσεις, τις μεθόδους και το υλικό που θα χρησιμοποιηθούν για την απαίτηση και τη βεβαίωση της έγγραφης συγκατάθεσης των συμμετεχόντων.

Τα Πηγαία Έγγραφα τα οποία περιλαμβάνουν είναι αυθεντικά πρωτότυπα δεδομένα, έγγραφα και αρχεία. Τα Απαραίτητα Έγγραφα είναι έγγραφα που επιτρέπουν την εκτίμηση της διεξαγωγής της μελέτης και την ποιότητα των δεδομένων της.

Σαφώς θα πρέπει να γίνεται επίβλεψη της μελέτης (δηλαδή παρακολούθηση) ώστε να εξασφαλίζεται η σωστή διεξαγωγή, η καταγραφή και η αναφορά να γίνεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο και τις βασικές διαδικασίες χειρισμού και τη νομοθεσία καθώς και ανεξάρτητος και συστηματικός έλεγχος για την επιβεβαίωση πως ακολουθείται το πρωτόκολλο και οι κανόνες ορθής πρακτικής και φυσικά η τοπική νομοθεσία. ( P. Serhal and C. Overton, 2006)

## **1.5 STANDARD OPERATING PROCEDURES**

Οι Standard Operating Procedures προσφέρουν λεπτομερείς γραπτές οδηγίες ώστε να εξασφαλιστεί μια πραγματική ομοιομορφία στην εκτέλεση μιας συγκεκριμένης λειτουργίας. Σε ένα γενικότερο πλαίσιο, μπορούμε να πούμε με ασφάλεια ότι προσφέρουν : ( P. Serhal and C. Overton, 2006)



- Συνέπεια και διατήρηση ενός ικανοποιητικού επιπέδου.
- Ευκολότερη εκπαίδευση.
- Αναγνώριση προβλημάτων.
- Ποσοτικοποίηση της εκτέλεσής τους.

## 1.6 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΜΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το παράδειγμα κλινικής μελέτης, που επιλέξαμε να παρουσιάσουμε είναι απλό , κατανοητό και συμπεριλαμβάνει όλες τις έννοιες που πρέπει να εξηγηθούν ώστε να κατανοήσουμε πόσο σημαντικές είναι οι κλινικές μελέτες και για ποιο λόγο γίνονται. Φυσικά αναφερόμαστε σε ένα παράδειγμα που σχετίζεται με την εξωσωματική γονιμοποίηση.

Θα αναλύσουμε μια διπλή τυφλή μελέτη κατά την οποία γίνεται χορήγηση φαρμάκων σε δύο ομάδες γυναικών που επιλέχθηκαν έπειτα από τυχαιοποίηση. Σε αυτό το είδος μελέτης, διπλή τυφλή, ούτε ο ερευνητής ούτε οι ασθενείς γνωρίζουν ποια ομάδα παίρνει το φάρμακο του ενδιαφέροντος και ποια το εικονικό φάρμακο.

Ας δούμε συνοπτικά τι έχουμε να αντιμετωπίσουμε. Στα ανώτερα θηλαστικά τα ανδρογόνα παίζουν ένα συνεργατικό ρόλο με την ορμόνη FSH ώστε να προάγουν την προώθηση της πρόωρης πρόσληψης ωοθυλακίων που είναι σημαντική για την εξωσωματική γονιμοποίηση. Σκοπός μας είναι να αξιολογήσουμε αν οι πτωχές απαντήτριες μπορούν να επωφεληθούν από την ανδρογονική εφαρμογή (σε τζέλ μορφή).

Τα κριτήρια ένταξης είναι αυστηρά και περιλαμβάνουν θέση εισαγωγής στη μελέτη μόνο γυναικών με πτωχό ωοθηκικό αποθεματικό και μειωμένο ορμονικό ωοθηκικό απόθεμα. Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ή την διαθερμική εφαρμογή τεστοστερόνης (n=24) ή το εικονικό φάρμακο (n=25) για 15 ημέρες πριν τη θεραπεία της για δεύτερο IVF κύκλο. Κλασικά πρωτόκολλα αναλόγων GnRH χορηγήθηκαν και στις 2 ομάδες γυναικών και στους 2 κύκλους. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν να δούμε το συνολικό αριθμό των ωαρίων που ανακτώνται.

Η εφαρμογή του gel τεστοστερόνης είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική αύξηση στο πλάσμα των επιπέδων τεστοστερόνης αλλά δεν βελτίωσε σημαντικά το αριθμό των θηλακίων με άντρο. Επιπλέον, μετά την εφαρμογή του gel τεστοστερόνης οι κύριες παράμετροι για την ωθητική απάντηση (δηλαδή αριθμός προ-ωορρηκτικών θηλυκίων συνολικά και ώριμα ωάρια, έμβρυα) δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τεστοστερόνη και εκείνων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. (N. Massin et al, 2005)

### **(1)Σκοπός της μελέτης**

Υπάρχουν κάποια βασικά ζητήματα για να διεξαχθεί σωστά η μελέτη:

- Να ενταχθούν ασθενείς σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης της μελέτης (να τηρηθεί αυστηρά)
- Η θεραπεία να πραγματοποιείται από όλους
- Τα τελικά σημεία για την αξιολόγηση και ανταπόκριση του κάθε ασθενούς στη θεραπεία, και
- Η ανάγκη για σύγκριση με μία ομάδα ελέγχου ασθενών που δεν έλαβαν την ίδια θεραπεία αλλά θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Τα ανδρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην στεροειδογένεση (Ryan et al, 1968). Λειτουργούν ως υπόστρωμα για τη δραστηριότητα της αρωματάσης όπου μετατρέπονται σε οιστρογόνα. Επίσης μπορούν να ασκήσουν άμεση επίδραση στη ρύθμιση της λειτουργίας των ωοθυλακίων. (Horrie et al 1992, Suzuki 1994). Έχει επίσης αποδειχθεί πως οι υποδοχές των ανδρογόνων εξαφανίζονται καθώς το ωοθυλάκιο προχωρά στην τελική φάση ωρίμανσης. Ο ρόλος των ανδρογόνων στη ωοθηλακιογένεση βρίσκεται ακόμη υπό συζήτηση διότι προκαλούν ατρησία σε τρωκτικά ( Hillier and Ross 1979) όμως στα πρωτεύοντα μπορεί να ασκήσουν μια συνεργική επίδραση στην FSH προς ωρίμανση των ωοθυλακίων.

Όμως, υψηλές δόσεις ανδρογόνων προκαλούν το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Vendola et al 1998), προκαλώντας υπερανδρογονισμό, υπερπλάσια των επινεφρίδιων και δημιουργία όγκων. Σημειώνεται πως η υψηλή παραγωγή

ανδρογόνων μπορεί να ευθύνεται για τη δημιουργία μεγάλου άντρο θυλακίου που παρατηρείται σε ασθενείς με PCOS ( de Leo et al 1998).

Σε ζώα (πρωτεύοντα) και στον άνθρωπο, τα ανδρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και στην ευαισθησία των ωοθυλακίων στην FSH. Επομένως , έγινε η υπόθεση πως η χορήγηση ανδρογόνων (εξωγενώς) κατά την αρχική φάση στρατολόγησης των ωοθυλακίων μπορεί να βελτιώσει τον αριθμό των μικρών τριτογενών ωοθυλακίων και να βελτιώσει την ευαισθησία τους στην FSH.

Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη η οποία αξιολόγησε τα αποτελέσματα της εφαρμογής τεστοστερόνης ώστε να ελεγχθεί αν ευαισθητοποιήθηκαν οι ωοθήκες στην FSH , σε ομάδα ασθενών που είχαν παρουσιάσει μια μικρή ανταπόκριση των ωοθηκών σε ελεγχόμενη διέγερση σε σχέση με ένα χαμηλό ωοθηκικό απόθεμα.

Αξίζει να σημειώσουμε τα εξής :

Ισχύουν κριτήρια αποκλεισμού για γυναίκες άνω των 42 ετών , για γυναίκες με ιστορικό επεμβάσεων στις ωοθήκες , ενδομητρίωσης καθώς και γυναίκες με ενδοκρινολογικές και μεταβολικές διαταραχές.

Οι γυναίκες συμμετείχαν αν πληρούσαν τα εξής 2 κριτήρια ένταξης:

- Φτωχή ανταπόκριση ωοθηκών σε διέγερση τους σε προηγούμενο κύκλο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (με E2 <1000 pg/ml την ημέρα χορήγησης HCG και αριθμό ανακτηθέντων ωαρίων <5).
- Μείωση του αποθεματικού ωοθηκών , σε μέτρηση ενός κύκλου των ορμονών E2 , FSH και inhibin B έξω από τα φυσιολογικά όρια.

## **(2) Πρωτόκολλο**

Μια τυχαιοποιημένη , διπλή τυφλή μελέτη πραγματοποιήθηκε , ελεγχόμενη με ψευτοφάρμακα στην Αναπαραγωγική Ιατρική Μονάδα του Νοσοκομείου Jean Verdier . Ο σχεδιασμός της μελέτης έγινε ώστε να γίνει μια αξιόπιστη σύγκριση σε 2 ομάδες γυναικών που διαδραματίζεται σε 2 κύκλους. Ο πρώτος κύκλος ορίζεται ως

CC που επιτρέπει να επιλέξουμε ασθενείς σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης. Ο δεύτερος κύκλος, TC , εκτελείται μετά την εφαρμογή του τζέλ (gel) που περιέχει τεστοστερόνη ή το εικονικό φάρμακο , σύμφωνα με τη λίστα τυχαιοποίησης .

Το τζέλ τεστοστερόνη και το εικονικό φάρμακο ( άχρωμα σε φιάλες με δοσομετρικές αντλίες ) χορηγείται καθημερινά , με δόση 1gr τζέλ , το οποίο εφαρμόζεται στην εξωτερική πλευρά του μηρού και έτσι παρατηρείται μια σταθερή συγκέντρωση τεστοστερόνης στο πλάσμα για 24 ώρες μετά την εφαρμογή ( Slater et al 2001)

Ο στόχος ήταν να επιτευχθεί συγκέντρωση τεστοστερόνης στο πλάσμα στο ανώτατο τεταρτημόριο του κανονικού εύρους για τις γυναίκες.

Είτε το τζέλ τεστοστερόνης είτε το εικονικό φάρμακο , εφαρμόστηκαν διαθερμικά για 15-20 ημέρες πριν την δεύτερη διέγερση για εξωσωματική γονιμοποίηση.

Έπειτα συνεχίσαμε με τα κλασικά πρωτόκολλα της πρόκλησης ωορρηξίας με GnRH αγωνιστικές (μακρύ ή βραχύ) ή GnRH ανταγωνιστικών. Τα πρωτόκολλα του δεύτερου κύκλου πρέπει να είναι αυστηρά τα ίδια ( για την πρόκληση ωοθηλακιορρηξία) με αυτά του πρώτου κύκλου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

### **(3) Διεξαγωγή της μελέτης**

Όλες οι γυναίκες ανέφεραν ότι το τζέλ είναι εύκολο να εφαρμοστεί και δε υπήρχαν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις.

Συνολικά επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη γυναίκες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης . Σε 26 από αυτές χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο και σε 27 το gel τεστοστερόνης . Σε κάθε ομάδα αποχώρησε από μια ασθενής για προσωπικούς λόγους. Στην ομάδα που χορηγήθηκε το τζέλ τεστοστερόνης δυο ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία μετά από απόφαση του ερευνητή. Συνέχισαν τη θεραπεία 25 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24 στην ομάδα της τεστοστερόνης.

Οι δυο ομάδες είναι συγκεκριμένες ( η μέση ηλικία , ο δείκτης μάζας σώματος , ο τύπος στειρότητας). Η διάρκεια υπογονιμότητας στην ομάδα θεραπείας είναι μεγαλύτερη (ομάδα στην οποία χορηγείται το gel τεστοστερόνης). Οι δυο ομάδες είναι συγκρίσιμες διότι οποιαδήποτε διαφορά στη διάρκεια υπογονιμότητας δε θα

επηρέαζε το πρωτογενές αποτέλεσμα των ανακτημένων ωαρίων. Σκόπιμο είναι να αναφερθεί πως δεν εμφανίστηκαν παρενέργειες.

#### **(4) Ανάλυση Δεδομένων**

Πριν τη χορήγηση του gel (2-3 ημέρες) έγινε κοιλικός υπερηχογραφικός έλεγχος καθώς επίσης σε τακτά χρονικά διαστήματα από τη χορήγηση του ως και την τελευταία ημέρα χορήγησης του gel . Επίσης , μέχρι και την ημέρα πριν τη χορήγηση της HCG . Φυσικά ο γιατρός που εξέταζε τις ασθενείς μας , δε ήξερε ποια κυρία έπαιρνε το ψευτοφάρμακο και ποια τη θεραπεία , διότι η μελέτη μας είναι διπλή τυφλή .

Το κύριο τελικό σημείο είναι ο αριθμός των ληφθέντων ωαρίων. Δευτερεύοντα σημεία θεωρήθηκαν ο αριθμός των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων , τα επίπεδα της E<sup>2</sup> στο πλάσμα , (την ημέρα χορήγησης της HCG ) , η συνολική δόση FSH , τα ωοθυλάκια MII , τα έμβρυα και το ποσοστό ακύρωσης , όπως επίσης το ποσοστό εγκυμοσύνης ανά λήψη ωαρίων , το ποσοστό εμφύτευσης ανά έμβρυο και το ποσοστό γεννήσεων.

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm 50$  και με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% . Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του Stat View 4.5. Μια ζευγαρωμένη ανάλυση ανά πρωτόκολλο πραγματοποιήθηκε. Οι μέσοι συγκρίθηκαν με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ανάλυσης των μέσων διασποράς (ANOVA) και οι ονομαστικά μεταβλητές συγκρίθηκαν σε ζεύγη σε σχέση με το τεστ  $\chi^2$  . Εάν P-value <0,05 θεωρείται στατιστικά σημαντική.

Η συγκριτική ανάλυση των μέσων τιμών της τεστοστερόνης του πλάσματος κατά την τρίτη ημέρα (D3) και το τέλος εφαρμογής του gel τεστοστερόνης (S1) έδειξε σημαντική αύξηση από  $0,58 \pm 0,16$  έως  $1,55 \pm 0,8$  ng/ml (P<0,0001) σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία τεστοστερόνης, των οποίων τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο πλάσμα ήταν πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα . Αντίθετα, δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στη συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο πλάσμα των γυναικών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των μικρών τριτογενών ωοθυλακίων (3-9 mm διάμετρο) δεν τροποποιήθηκε σημαντικά με την εφαρμογή του τζέλ και στις 2 ομάδες θεραπειών. Μια συγκριτική ανάλυση από τον αριθμό των ωοθυλακίων , σύμφωνα με

το μέγεθος τους ( $\geq 3-5$  mm και  $6-9$  mm διάμετρο) δεν θα μπορούσε να επιδείξει καμιά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων θεραπείας.

Η συγκριτική ανάλυση του αριθμού των ωοθυλακίων την ημέρα 1 της διέγερσης, την όγδοη και την ημέρα χορήγησης της HCG στη διέγερση της FSH δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων που έλαβαν τη θεραπεία . Ο αριθμός των μικρών ωοθυλακίων ( $<10$ mm) μειώθηκε κατά τη διάρκεια διέγερσης της FSH , ο αριθμός των μεσαίων ( $10-14$  mm) και των μεγάλων ( $>14$ mm) αυξήθηκε σταδιακά κατά τη διάρκεια της διέγερσης χωρίς όμως καμιά διαφορά μεταξύ των ομάδων. Η HCG χορηγήθηκε με σκοπό την παραλαβή ωαρίων σε 16 γυναίκες που έλαβαν τη θεραπεία τεστοστερόνης (67%) και σε 20 του εικονικού φαρμάκου (80%) ( $P=0,45$ ).

Η συνολική ANOVA των ζευγαρωμένων αναλύσεων δεν έδειξε καμιά σημαντική διαφορά.

Υπήρχε μια τάση αύξησης του αριθμού των ωοθυλακίων , των ωαρίων και των εμβρύων και στις 2 περιπτώσεις CC και TC .Η διαφορά ήταν σημαντική μόνο για τον αριθμό του συνόλου των ωαρίων. Επιπλέον, η διαφορά στο MII ωάρια ήταν σημαντική μόνο στην ομάδα τεστοστερόνης. Ωστόσο, η σύγκριση μεταξύ του αριθμού των ωαρίων , των εμβρύων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με τη θεραπεία της τεστοστερόνης δεν παρουσίασε καμιά σημαντική διαφορά.

Μια στις 4 κήσεις παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη μας ήταν μικρός και έτσι απέκλεισε οποιαδήποτε στατιστική σύγκριση.

### **(5) Συμπεράσματα μελέτης**

Το κύριο μέρος για να φέρουμε το αποτέλεσμα της μελέτης στην προσοχή ενός γενικού ιατρικού κοινού είναι να δημοσιεύσουμε τα αποτελέσματα σε ένα ιατρικό περιοδικό. Η εισαγωγή , οι μέθοδοι , τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα μιας τέτοιας μελέτης αντιστοιχούν στο σκοπό , το σχεδιασμό , τη συμπεριφορά, την ανάλυση και το συμπέρασμα της μελέτης. Όλα τα συμπεράσματα της μελέτης συγκεντρώνονται σε καταστάσεις με αποδεικτικά στοιχεία και τα συμπεράσματα τείνουν να είναι η πιο υποκειμενική αξία με βάση την ερμηνεία των αποδεικτικών στοιχείων. Το αποτέλεσμα είναι ότι δεν παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα ( τα αναμενόμενα) από την χορήγηση ανδρογόνων (τεστοστερόνη) στην ανταπόκριση των

ωοθηκών. Εντούτοις, επόμενες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να καθοριστεί μια ιδανική δόση και / ή μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χορήγησης τεστοστερόνης ώστε να φανεί πως δίνεται κάποια εξήγηση , πως μπορεί και να έχουμε θετικά αποτελέσματα.

## 2. ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ

Μια ουσιαστική πτυχή του σχεδιασμού μιας κλινικής μελέτης είναι να δημιουργηθεί ένα πρωτόκολλο μελέτης: αυτό είναι ένα επίσημο έγγραφο στο οποίο διευκρινίζεται πως η μελέτη πρόκειται να διεξαχθεί. Βασικός παράγοντας για τη διεξαγωγή μιας μελέτης είναι η επαρκής χρηματοδοτική στήριξη καθώς και η συμμετοχή έμπειρου και ειδικευμένου προσωπικού. Πριν ξεκινήσει η μελέτη πρέπει να προσέξουμε τα εξής: ( P. Sehal and C. Overton, 2006 )

(α) ποιοί ασθενείς είναι επιλέξιμοι

(β) ποιές θεραπείες πρέπει να αξιολογηθούν

(γ) πως η ανταπόκριση του κάθε ασθενούς αξιολογείται.

### 2.1 ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Ο σχεδιασμός μιας κλινικής μελέτης, σχετικά με μια θεραπεία, απαιτεί ένα λεπτομερές σχέδιο δράσης, που είναι συχνά μία περίπλοκη διαδικασία. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να τεκμηριωθούν οι προθέσεις ενός ατόμου σε ένα πρωτόκολλο μελέτης, έτσι ώστε όλοι όσοι ασχολούνται με την προτεινόμενη μελέτη να είναι πλήρως ενημερωμένοι.

Το προσχέδιο του πρωτόκολλου μελέτης, στο αρχικό στάδιο του σχεδιασμού μιας μελέτης, μπορεί να είναι ένα μάλλον πρόχειρο έγγραφο το οποίο περιγράφει το γενικό status της μελέτης, χωρίς λεπτομερείς προδιαγραφές. Πράγματι, ένα τέτοιο προσχέδιο μπορεί να επιστήσει την προσοχή σε ορισμένες δυσκολίες που πρέπει να αντιμετωπιστούν από τους διοργανωτές της μελέτης. Οι διοργανωτές της μελέτης πρέπει να θέτουν τις προτάσεις τους το συντομότερο δυνατό, έτσι ώστε κάθε πτυχή του πρωτοκόλλου που είναι απροσδιόριστη, μπερδεμένη ή είναι αμφιλεγόμενη, να μπορεί να επιλυθεί χωρίς καθυστέρηση. Συχνά απαιτούνται αρκετές αναδιατυπώσεις στο πρωτόκολλο μελέτης μέχρι την οριστική έκδοσή του και περιέχει όλες τις λεπτομέρειες των στόχων της μελέτης και της οργάνωσης. Έτσι, η εξέλιξη του πρωτόκολλου μελέτης από τις αρχές μέχρι την τελική μορφή του εγγράφου αποτελεί



μια συστηματική προσέγγιση για την ανάπτυξη μιας κλινικής μελέτης η οποία θα είναι αποδεκτή στα επιστημονικά, οργανωτικά και στα ηθικά εδάφη.

Η τελική έκδοση του πρωτοκόλλου μελέτης πρέπει να εξυπηρετεί δύο βασικές λειτουργίες. Πρώτον, θα πρέπει να παρέχει λεπτομερείς προδιαγραφές της μελέτης σχετικά με τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Έτσι, οι απαιτήσεις των μελετών για την είσοδο των ασθενών, τη θεραπεία και την αξιολόγησή τους καθώς και οι διαδικασίες συλλογής δεδομένων πρέπει να αναφέρονται, έτσι ώστε κάθε μέλος της ομάδας έρευνας να ξέρει τι αναμένεται για κάθε ασθενή στη μελέτη. Αυτή η πτυχή του πρωτοκόλλου μπορεί να ονομαστεί εγχειρίδιο της λειτουργίας.

Δεύτερον, το πρωτόκολλο μελέτης πρέπει να περιλαμβάνει μια περιγραφή των κινήτρων της μελέτης, ποιοι είναι οι ειδικοί στόχοι και το σκεπτικό πίσω από την επιλογή του σχεδιασμού της μελέτης. Οι επιτροπές δεοντολογίας και οι φορείς χρηματοδότησης πρέπει να ικανοποιούνται ότι είναι μια καλά σχεδιασμένη μελέτη. Επίσης, μια σαφής δήλωση των στόχων, διασφαλίζει ότι οι διοργανωτές της μελέτης θα ακολουθούν μια προσχεδιασμένη δήλωση των στόχων, όταν πρόκειται για την ανάλυση και την αναφορά των αποτελεσμάτων των πειραμάτων. Η πρόοδος σε κλινικές μελέτες μπορεί να επιτευχθεί καλύτερα με την προσεκτική και καλά οργανωμένη έρευνα, με στόχο την εξέταση των ρεαλιστικών προκαθορισμένων υποθέσεων σχετικά με τη θεραπεία. Αυτό μπορεί να ονομαστεί επιστημονική πτυχή του πρωτοκόλλου μελέτης.

Για τις περισσότερες κλινικές μελέτες δεν είναι εφικτό να συγχωνευθούν οι οδηγίες χρήσης και οι επιστημονικές πτυχές του σχεδιασμού σε ένα ενιαίο πρωτόκολλο μελέτης. Δηλαδή, εάν μια μελέτη είναι διοικητικά πολύπλοκη (π.χ. μια μεγάλης κλίμακας πολυκεντρική μελέτη), τότε μπορεί να είναι ενδεδειγμένο να υπάρχει ένα ξεχωριστό εγχειρίδιο λειτουργίας εκτός από το πρωτόκολλο μελέτης.

Μια περιγραφή του ιστορικού και των γενικών στόχων της μελέτης είναι χρήσιμη γιατί μας βοηθά να εξηγήσουμε γιατί η μελέτη θεωρείται αξιοσημείωτη και πώς στηρίζεται στην εμπειρία από προηγούμενες έρευνες. Στόχος της μελέτης είναι να διασφαλίσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας θεραπείας. Οι στόχοι της μελέτης στηρίζονται σε πιο αναλυτικές περιγραφές όσων αφορά: α) τα κριτήρια επιλογής του κάθε ασθενούς, β) τα προγράμματα θεραπείας και γ) τις μεθόδους αξιολόγησης των ασθενών. Συνήθως αυτά τα τρία θέματα αφού αποτελούν το

μεγαλύτερο μέρος του πρωτοκόλλου μελέτης, με βάση την ακριβή και λεπτομερή επεξήγηση αυτών των βασικών αρχών μπορούμε να εξασφαλίσουμε ότι η μελέτη διαμορφώνεται με σαφώς καθορισμένους στόχους. (S. Pocock, 2002)

### **Πίνακας 1. Κύρια χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου μελέτης**

1. Πλαίσιο και γενικοί στόχοι
2. Ειδικοί στόχοι
3. Κριτήρια επιλογής των ασθενών
4. Προγράμματα θεραπείας
5. Μέθοδοι αξιολόγησης των ασθενών
6. Σχεδιασμός της μελέτης
7. Εγγραφή και τυχαιοποίηση των ασθενών
8. Συγκατάθεση των ασθενών
9. Απαιτούμενο μέγεθος της μελέτης
10. Η παρακολούθηση της προόδου της μελέτης
11. Τύποι και διαχείριση των δεδομένων
12. Αποκλίσεις από το πρωτόκολλο
13. Τα σχέδια για την στατιστική ανάλυση
14. Διοικητικές ευθύνες (ΕΟΦ, ΕΜΕΑ)

Η διαδικασία για την εγγραφή και την τυχαιοποίηση των ασθενών απαιτεί μια απλή αλληλουχία συμβάντων, που απαιτούνται για κάθε ασθενή, να εισέλθει στην μελέτη και να λάβει τη θεραπεία που του έχει ανατεθεί. Αν και η υποκείμενη μέθοδος για την προετοιμασία της τυχαιοποίησης χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, είναι συχνά καλύτερο

να μην περιγράφεται στο πρωτόκολλο μελέτης, προκειμένου να μειώσουν την πιθανότητα οι ερευνητές, να προβλέψουν την επόμενη θεραπεία του ασθενούς.

Οποιοδήποτε πρωτόκολλο θα πρέπει να εξηγήσει τη διαδικασία για να αποκτηθεί η συγκατάθεση του ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας. Μόνο μια σύντομη δήλωση απαιτείται συνήθως, αλλά είναι μια σημαντική αναγνώριση ότι η μελέτη είναι σύμφωνα με τα αναγνωρισμένα πρότυπα δεοντολογίας.

Το απαιτούμενο μέγεθος της μελέτης θα πρέπει να καθορίζεται στο πρωτόκολλο μαζί με σύντομη περιγραφή της στατιστικής λογικής πίσω από τον επιλεγμένο αριθμό των ασθενών. Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα στις κλινικές μελέτες είναι η αδυναμία να συμπεριλάβουν αρκετούς ασθενείς, έτσι ώστε μια ρεαλιστική εκτίμηση του πιθανού ποσοστού στρατολόγησης να είναι ιδιαίτερα πολύτιμη. Είναι επίσης χρήσιμο να διευκρινιστεί εκ των προτέρων πώς κάποιος σκοπεύει να παρακολουθήσει την πρόοδο της μελέτης, , έτσι ώστε άμεσα μέτρα να μπορούν να ληφθούν σε περίπτωση ουσιαστικών διαφορών αν προκύψουν σε ενδιάμεσες αναλύσεις των αποτελεσμάτων.

Η διαδικασία για τη συμπλήρωση εντύπων και την επεξεργασία των στοιχείων χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή. Μια από τις λιγότερο συναρπαστικές πτυχές του σχεδιασμού μιας μελέτης είναι η προετοιμασία των εντύπων για την καταγραφή των δεδομένων κάθε ασθενούς. Ωστόσο, η ποιότητα αυτών των εντύπων και η αξιοπιστία της επεξεργασίας των δεδομένων αποτελούν βασική προϋπόθεση για την επιτυχή διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης.

Το πρωτόκολλο μπορεί να αναφέρεται σε ορισμένες πιθανές αποκλίσεις του: Επομένως είναι καλύτερα να προβλέψει τα τυχόντα προβλήματα που μπορεί να προκύψουν και όχι απλά να περιμένουμε να συμβούν. Για παράδειγμα, σε μελέτες φαρμάκων μπορεί κανείς να πραγματοποιήσει ελέγχους των ασθενών σύμφωνα με το πρόγραμμα θεραπείας. Επίσης, μπορεί κανείς να καθορίζει τις κατάλληλες τροποποιήσεις της δόσης του φαρμάκου και τις παράπλευρες επιπτώσεις (παρενέργειες) που μπορεί να αναμένονται σε μερικούς ασθενείς. Φυσικά, εάν κάποιος θέλει να αποφύγει την ακύρωση κάποιας μελέτης ή τις αποκλίσεις από το πρωτόκολλο θεραπείας, θα πρέπει να διευκρινίσει πώς οι αποκλίσεις θα καταγραφούν στο πρωτόκολλο. (S. Pocock, 2002 )

### **3. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ (Monitoring)**

Στις περισσότερες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς εισάγονται ένας κάθε φορά, έτσι ώστε οι ανταποκρίσεις τους στη θεραπεία να παρατηρούνται διαδοχικά.

#### **3.1 ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ**

Για τους διοργανωτές κάποιας μελέτης, μία από τις πιο συναρπαστικές φάσεις, είναι όταν οι αξιολογήσεις των ανταποκρίσεων των ασθενών αρχίζουν να συλλέγονται. Είναι δύσκολο να χτιστεί μια κλινική μελέτη και απαιτείται σκληρή δουλειά από τους διοργανωτές. Γι' αυτό το σκοπό είναι απαραίτητο κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης να ικανοποιούνται τα εξής :

##### **(1) Η συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο**

Οι ερευνητές πρέπει να ακολουθούν πιστά το πρωτόκολλο και να ελέγχουν ότι κάθε ασθενής έχει συμμορφωθεί προς αυτό χωρίς να παρεκκλίνει ( και αν αυτό συμβεί πρέπει άμεσα να ενημερωθούν). Αν τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης δεν είναι ικανοποιητικά τότε ίσως χρειαστεί να τροποποιηθεί το πρωτόκολλο. (S. Pocock, 2002)

##### **(2) Παρενέργειες**

Πρέπει να καταγράφονται οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες έγκαιρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ιδιαίτερα οι τοξικές αντιδράσεις. Αυτό συνεπάγεται άμεσα απομάκρυνση του ασθενούς από τη μελέτη και ίσως χρειαστεί τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου. (S. Pocock, 2002 )

### **(3) Επεξεργασία δεδομένων**

Πρέπει να ελέγχονται όλα τα δεδομένα του κάθε ασθενούς ώστε αν βρεθούν λάθη, να διορθωθούν έγκαιρα και να σταλούν για στατιστική ανάλυση. (S. Pocock, 2002 )

### **(4) Γενικές Πληροφορίες**

Περιλαμβάνονται γενικές πληροφορίες (μεταξύ των ερευνητών) για το πώς προχωράει η μελέτη. (S. Pocock, 2002 )

### **(5) Συγκρίσεις Θεραπείας**

Πραγματοποιούνται αναλύσεις των ενδιάμεσων δεδομένων ώστε να απαντηθούν τα ερωτήματα : Ποια είναι η καταλληλότερη θεραπεία ; Πότε πρέπει να σταματήσει η μελέτη ; Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των θεραπειών; (S. Pocock, 2002 )

## **3.2 ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ**

Ο πρωταρχικός λόγος για τη παρακολούθηση των δεδομένων μιας κλινικής μελέτης που αφορούν διαφορές στις θεραπείες , είναι ηθική ανάγκη να αποφευχθεί η γνωστοποίηση στον ενδιαφερόμενο ασθενή για το φαρμακευτικό παρασκεύασμα που λαμβάνει ( φαρμακευτικό προϊόν υπό έρευνα ή εικονικό φάρμακο). Επιπλέον για την επιστημονική επάρκεια μιας κλινικής μελέτης πρέπει να αποφευχθεί η άσκοπη παράτασή της, όταν έχουν πραγματοποιηθεί οι συγκρίσεις και έχουν αποσαφηνιστεί τα αποτελέσματα. Όταν επεξεργαζόμαστε δεδομένα ενδιάμεσων αναλύσεων, ενώ η κλινική μελέτη βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη, οφείλουμε να αντιμετωπίσουμε 2 προβλήματα : Πώς να οργανώσουμε τη διαχείριση τέτοιων ενδιάμεσων αποτελεσμάτων για την καλύτερη ολοκλήρωση της κλινικής μελέτης και πως θα ερμηνεύσουμε ( και θα δράσουμε ) πάνω σε διαφορετικές θεραπείες με δεδομένο τους επανειλημμένους ελέγχους στα συλλεγμένα δεδομένα. (S. Pocock, 2002 )

### **(1) Μέτρα για την ανταπόκριση του ασθενούς**

Εφόσον η κλινική μελέτη έχει ολοκληρωθεί, μπορεί να υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μεταβλητών αποτελεσμάτων , αλλά στις ενδιάμεσες αναλύσεις πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας περιορισμένος αριθμός των σημαντικότερων μεταβλητών , γιατί διαφορετικά θα υπάρξει πρόβλημα στην αξιολόγηση των πολλαπλών συγκρίσεων. Πράγματι, είναι προτιμότερο να επικεντρωθούμε μόνο σε μια κύρια συγκριτική μελέτη θεραπείας για την οποία μπορεί να οριστεί ένας επίσημος <<κανόνας διακοπής>>. Άλλες συγκριτικές μελέτες θεραπείας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ένας άτυπος έλεγχος της συνέπειας μιας ενδεχόμενης διαφοράς στη θεραπευτική αγωγή. Μακροπρόθεσμες μετρήσεις της αποτελεσματικότητας της θεραπείας όπως η επιβίωση του ασθενούς , αν και είναι τελικά πολύ σημαντικές , μπορεί να μην έχουν καμία σημασία στις ενδιάμεσες αναλύσεις. (S. Pocock, 2002 )

### **(2) Προετοιμασία Δεδομένων**

Είναι σημαντικό να οριστεί ότι οι ενδιάμεσες αναλύσεις πρέπει να βασίζονται σε δεδομένα τα οποία είναι σωστά, πλήρη και σαφώς ενημερωμένα. Πρέπει να διασφαλίσουμε ότι ενδεχόμενες καθυστερήσεις και λάθη στην επεξεργασία των εντύπων αξιολόγησης των ασθενών να μην είναι τόσο σημαντικά ώστε να διαστρεβλώσουν την εγκυρότητα των αναλύσεων. Έτσι, εντατική προετοιμασία μπορεί να απαιτηθεί πριν από κάθε ανάλυση, ειδικά στις πολυκεντρικές μελέτες. Αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει ειδικές απαιτήσεις σε όλους τους ερευνητές να συμπληρώσουν ερωτηματολόγια ενδιάμεσης αξιολόγησης για όλους τους ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη για μια συγκεκριμένη ελάχιστη περίοδο. (S. Pocock, 2002 )

### **(3) Εφαρμοστικότητα ενδιάμεσων Αναλύσεων**

Υπάρχουν τρεις καταστάσεις που μπορούν να παραποιήσουν την αξία των ενδιάμεσων αναλύσεων. Πρώτον, οι ενδιάμεσες αναλύσεις, είναι δυνατόν να είναι καθαρά ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος, οπότε μπορεί να μην είναι ικανοποιητικού μεγέθους, δηλαδή να υπάρχει δυσκολία στην ανίχνευση κλινικών σημαντικών διαφορών στη θεραπεία ακόμα και όταν η μελέτη ολοκληρωθεί. Δεύτερον, αν η

μελέτη είναι κακώς οργανωμένη , οι ενδιάμεσες αναλύσεις μπορεί να είναι μη αποτελεσματικές ή να βασίζονται σε ελλιπή δεδομένα τα οποία είναι παραπλανητικά. Τρίτον, εάν η χρονική διάρκεια μεταξύ της ένταξης των ασθενών και της παρατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι χρονικά μεγαλύτερη σε σχέση με τη συνολική περίοδο παραμονής του ασθενούς , τότε δεν θα υπάρξουν επαρκή δεδομένα που μπορεί να αξιολογηθούν για κάθε ενδιάμεση ανάλυση, ειδικά αν η θεραπεία είναι μικρής διάρκειας. (S. Pocock, 2002 )

#### **(4) Η διαδικασία λήψης αποφάσεων**

Η απόφαση να σταματήσει ή να αλλάξει μια μελέτη δεν πρέπει να θεωρείται μια καθαρά στατιστική άσκηση. Το μέγεθος και η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών στις θεραπείες πρέπει να εξεταστεί υπό το φως της τρέχουσας γνώσης, τις πρακτικές της θεραπείας (π.χ. ευκολία της διοίκησης, αποδοχή του κόστους). Έτσι, η τελική απόφαση θα είναι υποκειμενική , αν και τα στατιστικά στοιχεία – συμπεριλαμβανομένης της κατευθυντήριας γραμμής ενός τυπικού κανόνα διακοπής- θα πρέπει να είναι πρωταρχικός παράγοντας. Χρειάζεται ένας σαφής ορισμός για το ποιος είναι υπεύθυνος για τέτοιες αποφάσεις, π.χ. μια επιτροπή ελέγχου σε πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, έτσι ώστε οι ενδιάμεσες αναλύσεις να μπορούν να οδηγήσουν σε άμεση δράση εάν είναι απαραίτητο. (S. Pocock, 2002 )

#### **(5) Το απόρρητο των ενδιάμεσων Αποτελεσμάτων**

Είναι απαραίτητη απόλυτη μυστικότητα όσον αφορά τις ενδιάμεσες αναλύσεις. Για παράδειγμα , σε μια πολυκεντρική μελέτη , η επιτροπή παρακολούθησης μπορεί να ενημερώνεται για τα ενδιάμεσα αποτελέσματα τα οποία της δίνονται εμπιστευτικά και φυσικά ο κάθε ερευνητής δεν πρέπει να παρέχει στοιχεία των εισερχόμενων στη δημοσιότητα. Επίσης , ένα επιπρόσθετο πρόβλημα που πρέπει να αποφευχθεί είναι η πρόωρη δημοσίευση των ενδιάμεσων αποτελεσμάτων , είτε σε επιστημονικές συναντήσεις ή σε επιστημονικό περιοδικό (ενώ η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη). (S. Pocock, 2002 )

## **(6) Η έκταση της κάθε ανάλυσης**

Για να αποφύγουμε την άσκοπη πολυπλοκότητα των ενδιάμεσων αναλύσεων (καθώς εξυπηρετούν έναν συγκεκριμένο στόχο) και για να αποφασίσουμε αν μια μελέτη πρέπει να συνεχιστεί (διότι μπορεί να στερείται σημαντικού ενδιαφέροντος), πρέπει να αποφασίσουμε πότε μια μελέτη πρέπει να σταματήσει. Οι ενδιάμεσες αναλύσεις πρέπει να περιέχουν αυτούσιες θεραπευτικές συγκρίσεις ώσπου να φτάσουμε σε θεμελιώδη τελικά σημεία που να σημαίνουν τη λήξη της κλινικής μελέτης. Αν όμως τα αποτελέσματα έχουν στατιστική σημασία τότε μπορεί να δοθεί κάποιο περιθώριο στην αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων. (S. Pocock, 2002 )

## **(7) Η συχνότητα της ανάλυσης**

Πολλές από τις στατιστικές μεθόδους των συνεχών αναλύσεων των κλινικών μελετών βασίζονται στον κανόνα ότι η συλλογή των δεδομένων μπορεί να ελέγχεται και οποιαδήποτε απόφαση για παύση της μελέτης να πραγματοποιείται άμεσα . Στην πράξη , ένας τέτοιος εντατικός έλεγχος και άμεση δράση σπάνια απαιτούνται ενώ αντίθετα είναι πιο αποτελεσματικό και αξιόπιστο να γίνεται μια ειδική προσπάθεια για την ανάλυση των ενδιάμεσων αποτελεσμάτων σε περιοδικά διαστήματα , για παράδειγμα κάθε λίγους μήνες . Τα διαστήματα που μεσολαβούν μεταξύ των αναλύσεων , εξαρτώνται από τη συχνότητα συμμετοχής του ασθενούς , από το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της ένταξης και αξιολόγησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης και από τις πρακτικές ρυθμίσεις για τις συνεδρίες των κλινικών μελετών. (S. Pocock, 2002 )

## **(8) Στατιστικοί Κανόνες Διακοπής**

Πρέπει να αποφασίσουμε εκ των προτέρων ποιό είναι το πιο ισχυρό αποδεικτικό στοιχείο για τη διαφορά στη θεραπεία έτσι ώστε να διακοπεί η μελέτη. Δεν είναι μόνο το μέγεθος των διαφόρων αποτελεσμάτων της θεραπείας που πρέπει να θεωρηθεί, αλλά και η στατιστική σημαντικότητα. Για παράδειγμα, ας υποθέσουμε ότι μια



μελέτη είχε το 30% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν σε μία θεραπεία και το 50% ανταπόκριση από την άλλη θεραπεία. Στις περισσότερες ασθένειες αυτό θα ήταν μια ιδιαίτερα σημαντική κλινική διαπίστωση, εφόσον η κατά 20% διαφορά της θεραπείας ήταν γνήσια. Ωστόσο, αν υπήρχαν μόνο 10 ασθενείς σε κάθε θεραπεία (δηλαδή 3/10 έναντι 5 / 10 αποκρινόμενοι) θα ήταν πολύ συνετό να σταματήσει η μελέτη: η διαφορά δεν θα είναι πειστική, διότι ακόμη και αν οι θεραπείες ήταν πραγματικά εξίσου αποτελεσματικές μια τέτοια διαφορά είναι αρκετά πιθανό να συμβεί κατά τύχη. Στο άλλο άκρο, αν υπήρχαν 1.000 ασθενείς σε κάθε θεραπεία κανείς δεν θα αμφισβητήσει τη διαφορά 20% (εφόσον η μελέτη σχεδιαστεί σωστά) και θα ήταν άσκοπο να συνεχιστεί η μελέτη. Ως εκ τούτου, έρχεται κάποια ενδιάμεση θέση όπου το μέγεθος των μελετών γίνεται αρκετά μεγάλο για να υπάρξουν επαρκή στοιχεία για τη διαφορά της θεραπείας. Η σημαντικότητα των τεστ είναι ένα χρήσιμο κριτήριο διακοπής, σύμφωνα με την οποία μπορεί κανείς να συμφωνήσει εκ των προτέρων ότι η μελέτη πρέπει να διακόπτεται αν η διαφορά της θεραπείας για κάποιο σημαντικό μέτρο της έκβασης των ασθενών γίνεται στατιστικά σημαντική σε κάποιο προσχεδιασμένο επίπεδο, δηλαδή  $P < 0,001$ .

Το κύριο πρόβλημα με τον έλεγχο σημαντικότητας στην ενδιάμεση ανάλυση είναι ότι, ακόμη και αν οι θεραπείες είναι πραγματικά εξίσου αποτελεσματικές, όσο πιο συχνά αναλύεται η συλλογή των δεδομένων, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα τελικά να ανιχνευτεί διαφορά της θεραπείας σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Δηλαδή, ο τύπος σφάλμα I μπορεί να αυξηθεί σημαντικά και το γεγονός αυτό θα τείνει να συμβάλει στην υπέρβαση των ψευδών θετικών ευρημάτων στην κλινική βιβλιογραφία της μελέτης. Ως εκ τούτου, για μια ακολουθία ενδιάμεσων αναλύσεων πρέπει να τεθεί ένα πιο αυστηρό στατιστικό κριτήριο από το  $P < 0,05$ . Ένας τέτοιος κανόνας μπορεί να είναι ο εξής : αν κάποιος δεν προβλέπει περισσότερες από 10 ενδιάμεσες αναλύσεις και υπάρχει μια κύρια μεταβλητή απόκρισης, μπορεί κανείς να υιοθετήσει  $P < 0,01$  ως κριτήριο για τη διακοπή της μελέτης, δεδομένου ότι το συνολικό σφάλμα τύπου I (δηλαδή πιθανότητα ψευδούς θετικού αποτελέσματος) δεν θα υπερβεί το 0,05. (S. Pocock, 2002 )

### **(9) Το μέγεθος μιας κλινικής μελέτης**

Ο προσδιορισμός της κλινικής μελέτης βασίζεται σε ένα σταθερό και προσχεδιασμένο αριθμό ασθενών που θα συμμετάσχει. Η ενδεχόμενη αποχώρηση ενός ασθενούς κατά τη διάρκεια των ενδιάμεσων αναλύσεων δεν έχει τόσο μεγάλη πρακτική σημασία σε πολυκεντρικές μελέτες . (S. Pocock, 2002 )

### **3.3 ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΑ ΤΕΣΤ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ: Η ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ ΣΥΝΕΧΩΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΩΝ**

Ας δούμε πως καθορίζεται ένας κανόνας διακοπής σε μια κλινική μελέτη με ενδιάμεσες αναλύσεις. Η διατύπωση βασίζεται σε επαναλαμβανόμενα τεστ σημαντικότητας και μερικές φορές ονομάζεται ομάδα συνεχούς σχεδιασμού.

### **3.4 ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΕΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ**

Πρώτα θα αναφερθούμε στο πρόβλημα της επαναλαμβανόμενης χρήσης των τεστ σημαντικότητας για τη συλλογή των δεδομένων που τείνουν να αυξήσουν το συνολικό επίπεδο σημαντικότητας, δηλαδή την πιθανότητα μιας τουλάχιστον σημαντικής διαφοράς, όταν οι θεραπείες είναι ίδιες. Οι Armitage et al (1969) διευθέτησαν πρώτοι το πρόβλημα αυτό και ο πίνακας 1 δείχνει τα αριθμητικά αποτελέσματά τους. Για παράδειγμα, εάν κάποιος πραγματοποιεί 10 ενδιάμεσες αναλύσεις, η πιθανότητα τουλάχιστον μία ανάλυση να δείχνει μια σημαντική διαφορά της θεραπείας στο επίπεδο του 5% αυξάνεται σε 0,19. Ακόμη και αν οι θεραπείες είναι πραγματικά εξίσου αποτελεσματικές: δηλαδή, το συνολικό σφάλμα τύπου I, ή ο κίνδυνος του ψευδούς - θετικού ευρήματος, θα αυξηθεί σχεδόν 1 στα 5, αν ήθελε κανείς να χρησιμοποιήσει  $P < 0,05$  ως κριτήριο διακοπής. Πράγματι, σε μια μεγάλη μελέτη, αν αναλύσουμε τα δεδομένα, μπορούμε να περιμένουμε να πάρουμε  $P < 0.05$ , ανεξάρτητα από το αν υπάρχει πραγματική διαφορά της θεραπείας.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

### ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΑ ΤΕΣΤ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΛΛΕΓΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Αριθμός επαναλαμβανόμενων τεστ σε 5% σημαντικότητα	Συνολικό επίπεδο σημαντικότητας
1	0.05
2	0.08
3	0.11
4	0.13
5	0.14
10	0.19
20	0.25
50	0.32
100	0.37
1000	0.53
Άπειρο	1.0

*Για δύο θεραπείες, μια φυσιολογική αντίδραση με γνωστή διακύμανση και ίσα διαστήματα αναλύσεων, (αν και σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα είναι παρόμοια για άλλους τύπους δεδομένων)*

### 3.5 ΟΝΟΜΑΣΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Ο τρόπος σχετικά με αυτό το πρόβλημα είναι να επιλέξουμε ένα πιο αυστηρό ονομαστικό επίπεδο σημαντικότητας για κάθε επαναλαμβανόμενο τεστ, έτσι ώστε το συνολικό επίπεδο σημαντικότητας να διατηρείται σε κάποια λογική τιμή, δηλαδή 0,05 ή 0,01. Ο McPherson (1974) και Pocock (1978) ασχολήθηκαν με αυτό το πρόβλημα

και ο πίνακας 2 δείχνει τα απαιτούμενα ονομαστικά επίπεδα σημαντικότητας για διάφορους αριθμούς των επαναλαμβανόμενων τεστ και του συνολικού τύπου I σφάλματος = 0,05 ή 0,01. Η ιδέα είναι ότι μπορούμε να αποφασίσουμε εκ των προτέρων ποιος είναι ο αναμενόμενος μέγιστος αριθμός των ενδιάμεσων αναλύσεων και συνεπώς μπορούμε να κάνουμε το ονομαστικό επίπεδο σημαντικότητας μικρότερο. Για παράδειγμα, το πολύ 10 αναλύσεις με ένα συνολικό σφάλμα τύπου I = 0,05, υιοθετούμε  $P < 0.0106$ , καθώς είναι ο κανόνας διακοπής σε κάθε ανάλυση για τη διαφορά στη θεραπεία. Στην πράξη, αυτό μπορεί εύκολα να στρογγυλοποιηθεί στο  $P < 0,01$ .

Πίνακας 2 :

Ονομαστικό επίπεδο σημαντικότητας που απαιτείται για επαναλαμβανόμενο δίπλευρο τεστ σημαντικότητας, με συνολικό επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha = 0.05$  ή  $0.01$  και διάφορες μεταβλητές  $N$ , ο μέγιστος αριθμός των τεστ.

N	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.01$
2	0.029	0.0056
3	0.022	0.0041
4	0.018	0.0033
5	0.016	0.0028
10	0.0106	0.0018
15	0.0086	0.0015
20	0.0075	0.0013

*Αυτά τα ονομαστικά επίπεδα είναι ακριβώς αληθή για μια κανονική κατανομή με γνωστή διακύμανση, αλλά είναι επίσης μια καλή προσέγγιση για άλλους τύπους δεδομένων (Pocock, 1977a)*

Με λιγότερες ενδιάμεσες αναλύσεις, ας πούμε το πολύ 3, ο κανόνας διακοπής είναι λιγότερο αυστηρός με  $P < 0,022$  (ίσως και στρογγυλοποιείται σε  $P < 0,02$ ). Μια ένδειξη των επαρκών στοιχείων για τη διαφορά που πρέπει επίσης να εξετάσουμε είναι κατά πόσο ένα συνολικό σφάλμα τύπου I με  $\alpha = 0.05$  είναι αρκετά μικρό κατά την εξέταση του κανόνα διακοπής. Υπάρχουν δύο περιπτώσεις όπου με  $\alpha = 0,01$  μπορεί να είναι πιο κατάλληλο :

- (1) Εάν η μελέτη είναι μοναδική στο ότι τα αποτελέσματά της είναι απίθανο να επαναληφθούν και σε μελλοντικές έρευνες.
- (2) Αν υπάρχουν περισσότερα από ένα αποτελέσματα για έναν ασθενή που χρησιμοποιούνται στις ενδιάμεσες αναλύσεις και εφόσον ένας κανόνας διακοπής εφαρμόζεται σε κάθε αποτέλεσμα. Ωστόσο μια δυνατότητα θα ήταν να έχουμε ένα κύριο αποτέλεσμα με μια διακοπή του κανόνα που να έχει  $\alpha = 0.05$  και άλλες που έχουν λιγότερα αποτελέσματα με  $\alpha = 0.01$

Έχει προταθεί να χρησιμοποιηθεί και ένα πολύ αυστηρό κριτήριο διακοπής  $P < 0.001$ . Ωστόσο , ένας τέτοιος κανόνας διακοπής θέτει το ηθικό πρόβλημα ότι μια μελέτη με πραγματική διαφορά στη θεραπεία θα συνεχιστεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τους άλλους κανόνες που έχουν αναφερθεί παραπάνω.

### 3.6 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 150 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (όχι παχύσαρκες) συγκρίνουμε 2 θεραπευτικές αγωγές , μετφορμίνη και εικονικό φάρμακο (placebo) πριν IVF / ICSI .

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι μια ορμονική ασθένεια . Οι γυναίκες που πάσχουν από το συγκεκριμένο σύνδρομο εμφανίζουν υπερανδρογονισμό , ολιγο - ή ανωοθηλακιορρηξία . Οι γυναίκες αυτές συνήθως εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη (με ενδεχόμενο κίνδυνο διαβήτη) και μεταβολικές ασθένειες.

Η μετφορμίνη είναι ένα αντί-διαβητικό φάρμακο και σε ορισμένες PCOS γυναίκες ενδέχεται να μειώσει τον υπερανδρογονισμό , να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να οδηγήσει σε ωορρηξία. Έτσι , ίσως αυξήσει και την πιθανότητα

εγκυμοσύνης. Η υπόθεση που κάνουμε υποστηρίζει πως η μετφορμίνη θα αυξήσει τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης.

Ο προγραμματισμός ήταν για 5 ενδιάμεσες αναλύσεις.

Πίνακας :

Ενδιάμεσες αναλύσεις κλινικής μελέτης σε γυναίκες με PCOS

### Ποσοστό Ανταπόκρισης

	Μετοφορμίνη	Placebo	$\chi^2$
Ανάλυση 1	5/11	3/14	1,63
Ανάλυση 2	13/24	11/27	0,92
Ανάλυση 3	17/36	18/40	0,04
Ανάλυση 4	28/14	18/54	3,25 (0,005<P<0,1)
Ανάλυση 5	31/59	23/67	4,25 (0,016 <P<0,05)

Στα αρχικά στάδια κάθε κλινικής μελέτης τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις και πρέπει να αποφευχθεί κάθε υπερβολική αντίδραση σε τέτοια πρώιμα αποτελέσματα (και ειδικά όταν αφορούν μικρό αριθμό ασθενών). Για παράδειγμα οι 3 πρώτες ανταποκρίσεις αφορούσαν το placebo φάρμακο αλλά μέχρι το τέλος της πρώτης ανάλυσης η κατάσταση είχε εξομαλυνθεί και το τεστ  $\chi^2$  δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά στη θεραπεία. Με το τέλος της τέταρτης ανάλυσης τα αποτελέσματα αποδείχθηκαν ενδιαφέροντα αλλά ακόμη δεν υπήρχε επαρκής ένδειξη για να σταματήσει η μελέτη. Με το τέλος της πέμπτης ανάλυσης όταν είχε ολοκληρωθεί η μελέτη, το  $\chi^2$  τεστ εδώ  $P=0,04$  που με αυστηρά κριτήρια δεν είναι στατιστικά σημαντικό, αφού είναι μεγαλύτερο από το ονομαστικό επίπεδο 0,016 για  $N=5$  αναλύσεις. Αναλύοντας τα παραπάνω δεδομένα μόνα τους ακόμα είναι ενδιαφέρον να πούμε ότι υπερέχει ελαφρώς η μετφορμίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου αλλά όχι καθοριστικά. (clinical trials.gov / metformin in assisted reproduction).

## **4. ΕΝΤΥΠΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

Μια πτυχή των κλινικών μελετών η οποία συχνά δεν λαμβάνει την απαιτούμενη προσοχή είναι η καταγραφή και η επεξεργασία των στοιχείων του ασθενή. Το πρώτο μέλημα είναι να σχεδιάσουμε το έντυπο καταγραφής των πληροφοριών για την αξιολόγηση του κάθε ασθενούς. Κατόπιν, να διασφαλίσουμε την αποτελεσματική συλλογή, τον έλεγχο και την επεξεργασία όλων των εντύπων των ασθενών, έτσι ώστε τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν να είναι διαθέσιμα για στατιστική ανάλυση.

### **4.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΝΤΥΠΩΝ**

Οι αποφάσεις για το ποιές πληροφορίες θα πρέπει να καταγράφονται σε μια κλινική μελέτη πρέπει να ορίζονται στο πρωτόκολλο (μελέτης). Ωστόσο, η ακρίβεια και η πληρότητα όλων των στοιχείων εξαρτώνται από την προετοιμασία των κατάλληλων εντύπων.

Ο σχεδιασμός των κατάλληλων εντύπων στις κλινικές μελέτες συχνά καλείται ως μια επίπονη και ελκυστική άσκηση: οι διοργανωτές της μελέτης είναι ανυπόμονοι να ξεκινήσει η μελέτη και συνεπώς πολλές μελέτες πραγματοποιούνται με ανεπαρκή μέσα για την εγγραφή της αξιολόγησης του κάθε ασθενούς. Τα πιο συνηθισμένα προβλήματα είναι:

- α) συλλογή πολλών δεδομένων για κάθε ασθενή
- β) η ποιότητα των καταγεγραμμένων δεδομένων δεν έχει συνέπεια
- γ) δεν διευκρινίζεται με σαφήνεια ποιές πληροφορίες απαιτούνται
- δ) τα δεδομένα δεν καταγράφονται με κατάλληλο τρόπο ώστε να μεταφερθούν στον Η/Υ , και να καταχωρηθούν για στατιστική ανάλυση.(S. Pocock, 2002 )

## 4.2 ΕΙΔΗ ΕΝΤΥΠΟΥ

Η αξιολόγηση του ασθενούς ταξινομείται σε 4 κατηγορίες και τα έντυπα στα οποία αντιστοιχεί είναι τα εξής:

Βασική αξιολόγηση → έντυπο μελέτης

Θεμελιώδης προϋπόθεση : κριτήριο της αντίδρασης → τελική αξιολόγηση του εντύπου

Άλλες πτυχές του ελέγχου του ασθενή → διαγράμματα ροής

Κάθε κλινική μελέτη απαιτεί ένα έντυπο μελέτης. Ειδικότερα οι ερευνητές αντιμετωπίζουν μεγάλη δυσκολία στο να αποφασίσουν τι θα συμπεριλάβουν στο έντυπο ώστε να μην δημιουργήσουν ένα έντυπο «τέρας» που θα περιέχει έναν μεγάλο αριθμό άσχετων πληροφοριών. Οπότε, θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία μεταξύ των υπευθύνων ώστε να αποφευχθούν μη σημαντικές πληροφορίες/ερωτήσεις. Το περιεχόμενο ενός εντύπου πρέπει να περιοριστεί στις πληροφορίες που είναι απαραίτητες έτσι ώστε τα ακριβή καταγεγραμμένα δεδομένα να είναι κατάλληλα για στατιστική ανάλυση.

Η καταγραφή της αξιολόγησης των δεδομένων του ασθενούς, ενώ η θεραπεία είναι σε εξέλιξη, μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους που εξαρτώνται από την εξέλιξη της θεραπείας. Η αξιολόγηση του εντύπου και τα διαγράμματα ροής είναι συχνά ρεαλιστικά. Τα διαγράμματα ροής είναι ένα μέσο καταγραφής των αξιολογήσεων του ασθενή όπως διεξάγονται κατά διαστήματα, με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης. Τέτοια πλήρη στοιχεία για κάθε ασθενή είναι πολύτιμα για τον έλεγχο του αλλά μπορεί να μην είναι κατάλληλα για την συνολική ανάλυση και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Συνεπώς, μερικές φορές είναι χρήσιμο να έχουμε μια τελική αξιολόγηση του εντύπου, το οποίο θα περιλαμβάνει μόνο δεδομένα που σχετίζονται με την αντίδραση του ασθενούς στη θεραπεία. Τα διαγράμματα ροής



είναι σημαντικά εάν χρειάζονται επιπλέον λεπτομέρειες, αλλά τα πραγματικά κριτήρια της αντίδρασης πρέπει να καταγράφονται και σε ένα ξεχωριστό έντυπο. ( S. Pocock, 2002 )

#### **4.3 ΔΙΑΤΑΞΗ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΩΤΗΣΗΣ.**

Είναι απαραίτητο να αναγνωρίσουμε ότι τα έντυπα που χρησιμοποιούνται στην κλινική μελέτη εξυπηρετούν έναν διαφορετικό σκοπό απ 'ότι οι σημειώσεις στην περίπτωση ρουτίνας. Η τελευταία, συχνά περιέχει μη δομημένα κλινικά σχόλια για την πρόοδο του ασθενούς και είναι συνολικά ακατάλληλα για την απόκτηση των ακριβών στοιχείων και για την αντικειμενική σύγκριση των ομάδων των ασθενών που υπόκεινται σε διαφορετικές θεραπείες. Έτσι, τα έντυπα της μελέτης πρέπει να περιοριστούν ειδικά στην εκτίμηση του ασθενούς, όπως ορίστηκαν από το πρωτόκολλο μελέτης.

Το περιεχόμενο του κάθε εντύπου από την στιγμή της ταυτοποίησης του ασθενούς πρέπει να δίνεται στην επικεφαλίδα του εντύπου. Στην πιο απλούστερη μορφή αυτό αποτελείται από τον αριθμό της μελέτης, που εκχωρείται κατά την εγγραφή του ασθενή στην μελέτη, επώνυμο, όνομα κλπ. Άλλη αναγνώριση ( π.χ. ημερομηνία γέννησης, αριθμός νοσοκομείου, Εθνική Υπηρεσία Υγείας ή Κοινωνικός Αριθμός Ασφάλειας) είναι χρήσιμο να υπάρχουν στο έντυπο της μελέτης. Στις πολυκεντρικές μελέτες, το όνομα του ερευνητή (ή τα αρχικά) και το όνομα του νοσοκομείου θα μπορούσαν να καταγράφονται για να βοηθήσουν στην αναγνώριση.

Παρακάτω ακολουθεί ένα πιθανό έντυπο για συμμετοχή σε κλινική μελέτη(που αφορά σε ένα φάρμακο σχετικό με την εξωσωματική γονιμοποίηση) :

Επώνυμο ασθενή

\_\_\_\_\_

Όνομα ασθενή

\_\_\_\_\_

Αριθμός Μελέτης ασθενούς

--	--	--

Ημερομηνία γέννησης

--	--

Ημέρα

--	--

Μήνας

--	--	--	--

Έτος

Ημερομηνία τυχαιοποίησης

--	--

Ημέρα

--	--

Μήνας

--	--	--	--

Έτος

Βάρος (kg)

\_\_\_\_\_ kg

Ιστορικό ασθενούς:

Κολπικός Έλεγχος

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Διαβατότητα Σαλπίγγων

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Αιματολογικές εξετάσεις

\_\_\_\_\_

Ορμονικές εξετάσεις

\_\_\_\_\_

Μικροβιακές λοιμώξεις

\_\_\_\_\_

Κάπνισμα

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Αλκοόλ

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Προηγούμενη θεραπεία

ΝΑΙ

ΟΧΙ

\_\_\_\_\_

Ημερομηνία συμμετοχής

--	--

Ημέρα

--	--

Μήνας

--	--	--	--

Έτος

Λεπτομέρειες προηγούμενης θεραπείας:

Φάρμακα	Ημερομηνίες

Παρενέργειες

\_\_\_\_\_

Εγκυμοσύνη

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Γενικά στα έντυπα θα πρέπει να αποφύγουμε να χρησιμοποιήσουμε ανοιχτού τύπου απαντήσεις, εκτός και αν είναι ο μόνος τρόπος για την συλλογή των απαραίτητων στοιχείων. Άλλη περίπτωση για την χρήση του ανοιχτού τύπου απαντήσεων είναι η καταγραφή των παρενεργειών του ασθενή. Η επακόλουθη καταγραφή των γεγονότων στην συνέχεια μπορεί να ταξινομηθεί σύμφωνα με κάποιες προκαθορισμένες λίστες αριθμητικών κωδικών.

Η κατάλληλη διατύπωση των ερωτήσεων απαιτεί ιδιαίτερες ικανότητες. Αυτό το θέμα έχει λάβει πιο εκτεταμένη κάλυψη σε ερωτηματολόγια στα αρχεία παρακολούθησης, αλλά πολλές από τις ίδιες τις τεχνικές εφαρμόζονται στο σχεδιασμό του εντύπου στις κλινικές μελέτες. Ο στόχος είναι προφανής: κάθε ερώτηση πρέπει να είναι σαφής και ξεκάθαρη από τον συμπληρωτή του εντύπου. Η γλώσσα πρέπει να είναι απλή όσο το δυνατόν και επεξηγηματικοί ορισμοί πρέπει να παρέχονται για όρους που ενδεχομένως να μπερδεύουν.

Οποιοσδήποτε γενικές οδηγίες για τη συμπλήρωση του εντύπου θα πρέπει να δίνονται στην αρχή όπως, τότε το έντυπο πρέπει να συμπληρωθεί. Παρόλα αυτά ειδικές οδηγίες και διευκρινήσεις για ειδικές ερωτήσεις θα πρέπει να δίνονται παράλληλα με την ερώτηση.

Αφού ταξινομήσουμε ποια στοιχεία θα συμπεριλαμβάνονται στο έντυπο, η διάταξη του εντύπου χρειάζεται προσοχή. Το μέγεθος της εκτύπωσης και των τετραγώνων πρέπει να είναι επαρκές για αναγνωσιμότητα, αλλά όχι τόσο μεγάλο ώστε να αυξήσουν το συνολικό μέγεθος και τον αριθμό των εντύπων. Επίσης, είναι καλύτερο να χρησιμοποιήσουμε μικρά γράμματα για το κείμενο απ' ότι κεφαλαία. Οι ερωτήσεις θα πρέπει να είναι τέτοιες ώστε το έντυπο να μπορεί να απαντηθεί. Κατεβαίνοντας προς τα κάτω, δηλαδή τα τετράγωνα να είναι σε κάθετη στήλη. Εάν οι ερωτήσεις είναι σύντομες θα ήταν καλύτερο να έχουμε 2 στήλες με στοιχεία στην ίδια σελίδα

και ολόκληρη η αριστερή στήλη να συμπληρώνεται πρώτα. Πρέπει να προσέξουμε το crampring του εντύπου, αλλά είναι και χρήσιμο να αποφεύγουμε πολλαπλές σελίδες εφόσον είναι εφικτό. ( S. Pocock, 2002 )

Οποιοδήποτε έντυπο, πρέπει να είναι αποδεκτό από τον μελετητή και από τους άλλους υπεύθυνους για την συμπλήρωση του, ενώ επίσης θα διαβεβαιώνει ότι είναι κατάλληλο για την εξαγωγή στοιχείων και την ανάλυση των δεδομένων. Συνεπώς, ο σχεδιασμός του εντύπου απαιτεί συνεργασία ανάμεσα στους κλινικούς ερευνητές και εκείνους που ασχολούνται με την επεξεργασία και την ανάλυση των στοιχείων ( π.χ. υπεύθυνοι για τα στοιχεία, προγραμματιστές ή στατιστικοί).

#### **4.4 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

Ο κύριος σκοπός στο να έχουμε καλοσχεδιασμένο έντυπο είναι, οι αξιολογήσεις των ασθενών να είναι κατάλληλες για στατιστική ανάλυση. Παρόλα αυτά , πριν την ανάλυση που πρόκειται να γίνει, όλα τα στοιχεία πρέπει να έχουν συλλεχθεί, να έχουν ελεγχθεί και να έχουν οργανωθεί. Η διαχείριση των στοιχείων μπορεί να μη λάβει επαρκή προσοχή στις κλινικές μελέτες με τον κίνδυνο ότι η ανάλυση που ακολουθεί να μπορεί να καθυστερήσει και/ή να βασιστεί σε λανθασμένα στοιχεία.

Το πρώτο βήμα είναι να φροντίσουμε ο κάθε ερευνητής να έχει τα κατάλληλα έντυπα για κάθε ασθενή που θα συμμετάσχει στη μελέτη. Η διανομή των εντύπων θα πρέπει να γίνει πριν ξεκινήσει η μελέτη και ο κάθε ερευνητής θα πρέπει να προμηθευτεί με επιπλέον έντυπα αν είναι απαραίτητο. Οι οδηγίες για το ποια έντυπα θα πρέπει να συμπληρωθούν και ποια χρονική στιγμή, αναφέρονται στο πρωτόκολλο, αλλά επίσης θα ενισχυθούν όταν ο ασθενής εισαχθεί στη μελέτη. Πρέπει να είναι ξεκάθαρο ποιος είναι ο υπεύθυνος για τη συμπλήρωση του κάθε εντύπου. Είναι μερικές φορές

περισσότερο κατάλληλο και αξιόπιστο το νοσηλευτικό προσωπικό να είναι πλήρως ενημερωμένο για τη συμπλήρωση των εντύπων από το να περιμένουν από τους «πολυάσχολους» ερευνητές να το συμπληρώσουν , πολλοί εκ των οποίων δεν είναι πολύ έμπειροι στη συμπλήρωση του εντύπου.

Το κάθε ινστιτούτο σε μια πολυκεντρική μελέτη θα πρέπει να διαχειρίζεται τα δεδομένα και να είναι υπεύθυνο για την αποστολή των συμπληρωμένων εντύπων την κατάλληλη χρονική στιγμή. Όλα τα έντυπα θα πρέπει να συγκεντρωθούν στο συντονιστικό κέντρο της μελέτης και θα πρέπει να υπάρξει στενή συνεργασία μεταξύ του διαχειριστή των δεδομένων και του προσωπικού (στο συντονιστικό κέντρο).

Η διαχείριση των δεδομένων της κλινικής μελέτης στο συντονιστικό κέντρο απαιτεί διοικητικές ικανότητες , οι οποίες δεν είναι προτεραιότητα των ερευνητών ή των στατιστικολόγων. Επομένως, χρειάζεται ειδική εκπαίδευση των υπευθύνων της διαχείρισης των δεδομένων, των οποίων η δουλειά είναι να συλλέξουν όλα τα στοιχεία της μελέτης στην κατάλληλη μορφή ώστε να είναι έτοιμα για στατιστική ανάλυση. Το κάθε έντυπο καταλήγει στο συντονιστικό κέντρο και ο υπεύθυνος για τα στοιχεία θα πρέπει να ελέγξει τα παρακάτω:

- 1) Γενικοί έλεγχοι : Να ελεγχθεί αν έχουν σταλεί όλα τα έντυπα του κάθε ασθενούς , ότι τα έντυπα εστάλησαν την κατάλληλη στιγμή και ο αριθμός μελέτης του ασθενούς είναι σωστός.
- 2) Ελλιπή δεδομένα : Υπάρχουν κάποιες ερωτήσεις ή ολόκληρες ενότητες του εντύπου που δεν έχουν απαντηθεί;
- 3) Σειρά ελέγχων : Υπάρχουν στοιχεία τα οποία δεν συμβαδίζουν με την κατάλληλη σειρά των εντύπων;
- 4) Λογικοί έλεγχοι : Υπάρχουν ασυνέπειες στις απαντήσεις των διαφορετικών ερωτήσεων

Οποιαδήποτε προβλήματα αναγνωρίζονται από τους ελέγχους, τα έντυπα θα πρέπει να επιστρέφονται στο τοπικό ινστιτούτο έτσι ώστε να γίνουν οι απαραίτητες διορθώσεις. Πολλοί από αυτούς τους ελέγχους μπορούν να γίνουν ενώ τα στοιχεία μεταφέρονται στον υπολογιστή, αλλά είναι χρήσιμο τα λάθη να εντοπίζονται από τον υπεύθυνο στοιχείων όσο το συντομότερο δυνατό από τη λήψη του εντύπου.

Οι διαχειριστές των δεδομένων θα πρέπει να ασχοληθούν με τα στοιχεία της επεξεργασίας, τα οποία συχνά απαιτούν τη χρήση του υπολογιστή. Είναι σημαντικό τα έντυπα να κρατούνται σε τέτοιο σημείο ώστε να είναι εύκολα προσβάσιμα. Συνήθως, υπάρχει ένας φάκελος για κάθε ασθενή, και αυτοί οι φάκελοι ταξινομούνται είτε με βάση τον αριθμό της μελέτης, είτε με το όνομα του ασθενούς. Από τότε που τα επίθετα είναι αρκετά κοινά, η ταξινόμηση γίνεται με τους αριθμούς της μελέτης (και είναι πιο αξιόπιστη). Η εγγραφή του ασθενούς και η τυχαιοποίηση είναι μια άλλη πτυχή της μελέτης που διενεργείται από τον υπεύθυνο των δεδομένων. ( S. Pocock, 2002 )

#### **4.5 Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

Πολλοί άνθρωποι δεν σχετίζονται άμεσα με τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές και έχουν την τάση να υπερεκτιμούν το τι μπορεί να κάνουν. Στις κλινικές μελέτες ένα συνηθισμένο λάθος είναι να πιστεύουν ότι από την στιγμή που θα συγκεντρωθούν τα στοιχεία χρειάζεται ένας μόνο υπεύθυνος να καταχωρήσει τα στοιχεία στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, για να έχουμε τα ζητούμενα αποτελέσματα. Στην πραγματικότητα η χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών για επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων, απαιτεί προσεκτικό σχεδιασμό και εκτέλεση από έμπειρο προσωπικό. Για οποιαδήποτε μεγάλη μελέτη τα στοιχεία θα πρέπει να

συγκεντρώνονται σε ένα συντονιστικό κέντρο και προκειμένου να πάρουμε ικανοποιητικά αποτελέσματα θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία μεταξύ του διαχειριστή των δεδομένων, του προγραμματιστή του ηλεκτρονικού υπολογιστή και του στατιστικολόγου. Για μικρότερες μελέτες η διαδικασία είναι πιο απλή και χρειάζεται μόνο ένα άτομο ή στατιστικολόγο ή κλινικό μελετητή για να επεξεργαστεί και να αναλύσει τα δεδομένα. (Η. Ζιντζαράς, 2010 )

Οι 3 κύριες πτυχές της χρήσης του ηλεκτρονικού υπολογιστή σε μια κλινική μελέτη είναι:

1. Μεταφορά δεδομένων
2. Διαχείριση δεδομένων
3. Στατιστική ανάλυση

#### **4.6 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

Το πρώτο βήμα στη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή είναι να μεταφέρουμε τα δεδομένα. Ο παραδοσιακός τρόπος είναι να χρησιμοποιήσουμε 80 στήλες με παραδοσιακές κάρτες. Οι αριθμητικές πληροφορίες του εντύπου του κάθε ασθενούς μεταφέρονται με την ίδια σταθερή ακολουθία όπως είναι στο έντυπο. Το κάθε τετράγωνο στο έντυπο έχει μια αντίστοιχη στήλη στην παραδοσιακή κάρτα. Προκειμένου να δείξουμε τις ακριβείς στήλες της κάρτας τοποθετούμε νούμερα δίπλα στα τετράγωνα στα οποία αντιστοιχούν. Το παράδειγμα φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:

Μια φόρμα μελέτης με κολόνες/κωδικούς για να μεταφερθεί στον υπολογιστή.

Patient's trial number 

--	--	--

 1 – 3

Card No. 

1
---

 4

Date of birth 

--	--

--	--

--	--

 5 - 10

D                      M                      Y

Date of randomization etc. 

--	--

--	--

--	--

 11 - 16

D                      M                      Y

Κάθε κάρτα πρέπει να δείχνει σε ποιά έντυπο αντιστοιχεί και απαιτεί το νούμερο που έχει ο ασθενής στη μελέτη. Στο σχήμα ο κωδικός 1 αντιστοιχεί στο σχήμα 4. Εάν έχουμε παραπάνω από 80 στήλες στο έντυπο τότε θα χρειαστεί μια 2<sup>η</sup> κάρτα, με κωδικό 2 στην στήλη 4. Τα ακόλουθα έντυπα γι' αυτόν τον ασθενή θα αρχίσουν με διαφορετικά νούμερα στην 4<sup>η</sup> στήλη. Κάθε έντυπο θα πρέπει να ξεκινάει με τον αριθμό αναγνώρισης του ασθενούς π.χ. στήλες 1 -3 στο σχήμα. Εάν η μελέτη είναι από μία άλλη σειρά που πρέπει να επεξεργαστεί μαζί, τότε ένας επιπρόσθετος αριθμός ζητείται σε κάθε κάρτα.

Αν και οι περισσότερες πληροφορίες που μεταφέρονται στις κάρτες είναι αριθμητικές (και σταθερές), μερικές φορές είναι χρήσιμο να συμπεριλάβουμε και άλλα στοιχεία όπως το όνομα του ασθενούς.

Με την χρήση κατάλληλων προγραμμάτων είναι πιθανόν να μεταφέρουμε τα δεδομένα κατευθείαν στον ηλεκτρονικό υπολογιστή απ' ότι στις παραδοσιακές κάρτες. Αυτό σημαίνει ότι τα στοιχεία αποθηκεύονται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή και όχι στις κάρτες και αυτό μας επιτρέπει μεγαλύτερη ταχύτητα και ευελιξία στην



επεξεργασία των δεδομένων. Οποιαδήποτε μέθοδος και αν χρησιμοποιηθεί έχουμε λάθη, γι' αυτό το λόγο τα στοιχεία θα πρέπει να επαληθεύονται.

Για τα δεδομένα που βρίσκονται είτε στην κάρτα, είτε αποθηκευμένα στον ηλεκτρονικό υπολογιστή θα πρέπει να πραγματοποιείται μια σειρά από ελέγχους για την ακρίβεια ότι τα στοιχεία συμπληρώθηκαν σωστά. Αν και τα στοιχεία ελέγχονται από τον διαχειριστή στοιχείων, οι προγραμματισμένοι έλεγχοι στον ηλεκτρονικό υπολογιστή πρέπει να παρέχουν μια πιο αυστηρή ανίχνευση σφαλμάτων ή ελλειψών στοιχείων. Επιπλέον, έλεγχοι σειράς και έλεγχοι λογικής θα πρέπει να γίνονται για μη κατάλληλα ή ελλιπή στοιχεία. Είναι χρήσιμο να έχουμε ένα διαθέσιμο πρόγραμμα για τον έλεγχο των στοιχείων, διαφορετικά ο προγραμματισμός που απαιτείται για κάθε μελέτη πρέπει να είναι εκτενής. Όλες οι αποδεκτές σειρές και οι λογικές συνέπειες πρέπει να αναφέρονται εκ των προτέρων στα στοιχεία. Αν και οι έλεγχοι σειράς είναι σχετικά απλοί να γίνουν, δεν ισχύει το ίδιο και για τους λογικούς ελέγχους. Ωστόσο, τα λάθη στα στοιχεία μπορούν να αποκαλυφθούν μόνο με την στατιστική ανάλυση. Παρόλα αυτά είναι συνετό να καθυστερήσουμε τον έλεγχο των δεδομένων μέχρι να πραγματοποιηθεί η ανάλυση, αφού είναι πιο δύσκολο και χρονοβόρο να έρθουμε σε επαφή με τους ερευνητές και να μας δώσουν τις διορθώσεις. ( Η. Ζιντζαράς, 2010 )

#### 4.7 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η διαχείριση των δεδομένων των κλινικών μελετών σχετίζεται με το ότι:

- α) όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν τον ίδιο αριθμό καταγραφών
- β) οι πληροφορίες για όλους τους ασθενείς να επεξεργάζονται και να αναλύονται μόνο όταν η μελέτη ολοκληρωθεί.

Πρέπει να αποφασίσουμε εάν τα στοιχεία θα πρέπει να αποθηκεύονται στις κάρτες, σε ταινία ή στον ηλεκτρονικό υπολογιστή και να κανονίζουμε αντίγραφα να υπάρχουν (back-up) σε περίπτωση που ο κύριος φάκελος χαθεί κατά λάθος. Διαφορετικά δεν υπάρχουν προβλήματα εκτός από τον συνηθισμένο προγραμματισμό για ανάλυση σε ίδιες καταγραφές.

Σε πολλές κλινικές μελέτες, η διαχείριση των αρχείων του ηλεκτρονικού υπολογιστή γίνεται πιο πολύπλοκη και τα κύρια προβλήματα είναι τα εξής:

- α) οι ασθενείς έχουν άνισες καταγραφές
- β) οι φάκελοι των ασθενών συσσωρεύονται σταδιακά με στοιχεία και αυτό σημαίνει επαναλαμβανόμενη διαλογή και συγχώνευση στοιχείων.

Αμέσως μετά την τυχαιοποίηση γίνεται μια πρωταρχική καταγραφή του ονόματος του ασθενούς, του αριθμού της μελέτης, της ημερομηνίας τυχαιοποίησης και της θεραπείας που υποβλήθηκε και καταχωρούνται στον φάκελο των στοιχείων. Το έντυπο της μελέτης θα πρέπει να συμπληρώνεται και να προστίθεται στο φάκελο το συντομότερο δυνατό. Η αξιολόγηση του εντύπου του 1<sup>ου</sup> ασθενούς αναμένεται 3 με 6 μήνες μετά την τυχαιοποίηση. Η επακόλουθη αξιολόγηση των εντύπων απαιτεί ένα διάστημα αρκετών μηνών μέχρι οι πληροφορίες για την θεραπεία και την αντίδραση του ασθενούς ολοκληρωθούν. Ενημερώσεις για την κατάσταση επιβίωσης του

ασθενούς θα λαμβάνονται κατά διαστήματα για όσο χρονικό διάστημα θα διαρκέσει η μελέτη. Σε μια οποιαδήποτε στιγμή της μελέτης το μέγεθος των στοιχείων που λαμβάνονται για τους ασθενείς ποικίλλει. Για παράδειγμα μερικοί ασθενείς μόλις έχουν ξεκινήσει τη θεραπεία, άλλοι έχουν την αξιολόγηση της πρώτης τους αναφοράς, ενώ άλλοι έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία. Έτσι, καθώς προχωράει η μελέτη άνισες καταγραφές θα έχουν συλλεχτεί σχετικά με τους ασθενείς που παίρνουν μέρος στη μελέτη. Θα πρέπει να αποφασίσουμε επίσης για το πώς θα διαχειριστούμε τις επαναλαμβανόμενες αξιολογήσεις των εντύπων. Πρέπει να επιβεβαιώσουμε ότι η τελευταία αξιολόγηση του ασθενούς περιλαμβάνει και όλες τις προηγούμενες έτσι ώστε τα στοιχεία του φακέλου του κάθε ασθενούς να είναι ολοκληρωμένα.

Μια άλλη προσέγγιση είναι να συγκεντρώσουμε τα στοιχεία του φακέλου σε ξεχωριστές εγγραφές για κάθε αξιολόγηση. Αυτό μπορεί να είναι περισσότερο πολύπλοκο στη διαχείριση των στοιχείων του φακέλου αφού οι ασθενείς μπορεί να μην συμβαδίζουν με την μελέτη αν έχουν διαφορετικό αριθμό καταγραφών.

Δεδομένου ότι τα νέα στοιχεία που φθάνουν, θα πρέπει να συγχωνευθούν στο κύριο αρχείο δεδομένων, είναι καλύτερο να συγχωνευτούν ανά είδος με βάση τα προγράμματα που είναι διαθέσιμα στον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Είναι χρήσιμο να ορίσουμε το φάκελο έτσι ώστε οι καταγραφές για τον κάθε ασθενή να είναι μαζί και με σωστή ακολουθία: όντως είναι χρήσιμο, εάν ο φάκελος στον ηλεκτρονικό υπολογιστή έχει ακριβώς την ίδια σειρά με τα δεδομένα τα οποία ο διαχειριστής θα πρέπει να διατηρήσει όπως και στο εγχειρίδιο της αναφοράς. ( Η. Τζιντζαράς, 2010 )

#### 4.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

Ας αναφερθούμε στη χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών για τους κατάλληλους αριθμητικούς υπολογισμούς. Είναι βασικό να αναγνωρίζουμε ότι οι απαιτούμενες αναλύσεις πρέπει να πραγματοποιούνται από το στατιστικολόγο ή από άλλους υπευθύνους για την ανάλυση.

Τα στατιστικά πακέτα, όπως το SPSS, BMDP, SAS, μπορούν εύκολα να κάνουν την ανάλυση. Σε οποιοδήποτε κέντρο που σχετίζεται με την ανάλυση των κλινικών μελετών είναι απαραίτητο να έχουμε διαθέσιμα , κατάλληλα στατιστικά πακέτα προγραμμάτων για τα είδη των αναλύσεων που προβλέπονται. Πολλά κέντρα μελετών έχουν το δικό τους στατιστικό πρόγραμμα.

Τα συχνότερα λάθη των στατιστικών πακέτων είναι τα εξής: λόγω του μεγάλου μεγέθους των δεδομένων είναι πολύ πιθανό ο χρήστης να μην καταλάβει τι ακριβώς ψάχνει. Επίσης, ο χρήστης και οι συνάδελφοι του μπορεί να μην έχουν ιδέα για τα αποτελέσματα που προέκυψαν. Έτσι, όταν κάνουμε χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών πρέπει να γνωρίζουμε τι ζητάμε.

Μερικά στατιστικά πακέτα παράγουν πολλά αποτελέσματα για κάθε ανάλυση από ότι απαιτούνται . Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το στατιστικό πακέτο SPSS. Το πρόγραμμα αυτό μπορεί να βγάλει αποτελέσματα με διαφορετικές μεθόδους για το ίδιο ζητούμενο. Έτσι, ο χρήστης θα έχει πάρα πολλές πληροφορίες και αρκετές από αυτές θα τις παραλείψει. ( Η. Τζινζαράς, 2011 )

#### **4.9 ΑΝΑΛΥΣΗ ΧΩΡΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ**

Τέλος, η χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών ή όχι, εξαρτάται από το μέγεθος της μελέτης ή της εταιρίας που την πραγματοποιεί. Όταν οι μελέτες είναι μικρές, τα στοιχεία υπολογίζονται με υπολογιστική μηχανή, ενώ στις μεγάλες μελέτες χρησιμοποιούμε απαραίτητα ηλεκτρονικό υπολογιστή και στατιστικά πακέτα. ( Η. Τζινταράς, 2010 )

#### **ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Οι κλινικές μελέτες είναι ένα πολύτιμο εργαλείο στα κατάλληλα χέρια επιστημόνων, που βοηθούν στην προαγωγή της θεραπείας και συμβάλλουν τελικά στην υγεία του πληθυσμού.

Είναι η πιο ασφαλής οδός για την ανακάλυψη όλο και πιο κατάλληλων μεθόδων θεραπείας για νοσήματα που ταλαιπωρούν μεγάλο μέρος του πληθυσμού.

Το κύριο συστατικό της επιτυχίας τους είναι η ανάπτυξη αμοιβαίας εμπιστοσύνης ανάμεσα στους ερευνητές και στους συμμετέχοντες, γεγονός που θα οδηγήσει στην επιτυχέστερη διεξαγωγή τους και θα διασφαλίσει εγκυρότερα αποτελέσματα.

Είναι βέβαιο ότι η εφαρμογή τους αποτελεί βάσιμη ελπίδα για την αναβάθμιση της ποιότητας ζωής τόσο εκείνων που ήδη πάσχουν από κάποιο νόσημα όσο κι αυτών που λόγω γενετικής προδιάθεσης, ενδεχομένως θα εμφανίσουν κάποια ασθένεια στο μέλλον.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- N.Massin, I.Cedrin-Durnerin, C.Coussieu, J.Caley-Fontaine, J.P.Wolf and J.-N.Hugues (2006) Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders. *Human reproduction* vol.21, No.5 pp. 1204-1211.2006
- Amirikia H, Savoy-Moore RT, Sundareson AS and Moghissi K (1986) The effects of long-term androgen treatment on the ovary. *Fertil Steril* 45,202-208
- Barbieri RL, Sluss PM , Powers RD , MCshane PM , Vitonis A, Ginsburg E and smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 83, 302-308
- Biling H, Furuta I and Hsueh JW (1993). Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. *Endocrinology* 133,2204-2212.
- Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD , Carson SA and Buster JE (2000) Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders a case series. *Hum Reprod* 15,2129-2132.
- Cousinet B, Meduri G, Lecce MG , Young J , Brailly S, Loosfelt H, Milgrom E and Schaison G (2001). The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 86,5060-5066
- De Leo V , Lanzetta D , D`Antona D, La Marca A and Morgante G (1998) Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83,99-102.
- De placebo G , Alviggi C , Perino A, Strina I, Lisi F , Fasolino A, De palo R, Ranieri A, Colacursi N , Mollo A et al.(2005) Recombinant Human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre , prespective, randomized controlled trial.*HumReprod*(20,390-396).
- Frattarelli JL and Peterson EH (2004) Effect Of androgen levels on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 81, 1713-1714.

- Futterweit W and Deligdisch L (1986) Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 62,16-21
- Harlow CR , Shaw Jh, Hillier CG and Hodges JK (1988) Factors Influencing follicle-stimulation hormone-responsive steroidogenesis in marmoset granulosa cells effects of androgens and the stage of follicular maturity. *Endocrinology* 122,2780-2787.
- Hillier SG and Ross GT (1979) Effects of exogenous testosterone on ovarian weight, follicular morphology and intraovarian progesterone concentration in estrogen-primed hypophysectomized immature female rats. *Biol Reprod* 20,261-268.
- Hillier SGH , Tetsuka M and Fraser HM (1977) Location and developmental regulation of androgen receptor in primate ovary. *Hum Reprod* 12,10-111.
- Horie K , Takakura K and Fujiwara H (1992) Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression. *Hum Reprod* 7,184-190.
- Jonard S , Robert Y, Cortet-Rudeli C , Pingy P , Decanter C and Dewailly D (2003) Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 18,598-603
- Moher D , Schulz KF and Altman DG (2001) The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 357,1911-1914.
- Pache TD , Chadha S , Gooren LJJ, Hop WCJ, Jaarsma KW , Dommerholt HBR And Fauser BCJM (1991) Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* 19,445-452.
- Pigny P , Merlen E , Robert Y , Cortet-Rudelli C , Decanter C , Jonard S and patients with polycystic ovary syndrome. Elevated serum level of anti-müllerian Hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 88,5957-5962

- Piltonen T , Kivunen R , A and Tapanainen JS (2003). Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 88,3327-3332.
- Rivera-Woll LM , Papalia M , Davis SR and Burger HG (2004). Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 10,421-432.
- Ryan KJ, Petro Z and Kaiser J (1968) Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa and thecal cells. *J clin Endocrinol Metab* 28,355-358.
- Shaw JH, Hillier SG and Hodges JK (1989) Developmental changes in luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin steroidogenic responsiveness in marmoset granulosa cells: effects of follicle-stimulating hormone and androgens. *Endocrinol* 124,1669-1677
- Slater CC , Slouter I, Zhang C , Guan C , Stanczy FZ and Mishell DR (2001) Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil Steril* 76,32-37.
- Spinder T , Spijkstra J and Van Den Tweel J (1989) The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 69,151-157.
- Suzuki T , Sassano H , Kimura N , Tamura M , Fukaya T , Yajima A and Nagura H (1994) Immunohistochemical distribution of progesterone , androgen and oestrogen receptors in the human ovary during the menstrual cycle : relationship to expression of steroidogenic enzymes. *Human Reprod* 9,1589-1595.
- Vendola KA, Zhou J , Adesanya OO, Weil SJ and Bondy CA (1998) Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Invest* 101,2622-2629.
- Veil SJ, Vendola K , Zhou J, Adesanya OO , Wang J , Okafor J and Bondy CA (1998) Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 83,2479-2485.



Zeleznik AJ , Little-Lhring L and Ramasawamy S (2004) Administration of dihydrotestosterone to rhesus monkeys inhibits gonadotropin-stimulated ovarian steroidogenesis. J Clin Endocrinol Metab 89,860-866

#### BOOKS

Pocock S.J. (2002) Clinical Trials: A Practical Approach. London: John Wiley & Sons Ltd.

Serhal P. and Overton C. (2006) Good Clinical Practice in Assisted Reproduction. New York: Cambridge university press

Ηλίας Ζιντζαράς, Βιοστατιστική, Εργαστηριακές Σημειώσεις ( με οδηγό χρήσης του SPSS r.10 ), Λάρισα 2010

Ηλίας Ζιντζαράς, Βιοστατιστική Μεθοδολογία με στοιχεία υπολογιστικής στατιστικής και βιοπληροφορικής, Λάρισα 2010

#### INTERNET SOURCES

Glossary of clinical trials terms [www.glossaryofclinicaltrialsterms.com](http://www.glossaryofclinicaltrialsterms.com)

FAQ: Clinical Trial Pheses [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)