

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ, ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ, ΜΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΥΣΟΡΗΝΟΛΑΤΕ ΚΑΙ PREDNISONΕ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΓΑ  
ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ.

---



ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ, ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ, ΜΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ  
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΥΣΟΡΗΝΟΛΑΤΕ ΚΑΙ  
PREDNISONΕ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΓΑ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ.

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ ΓΡ. ΙΩΑΝΝΗΣ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)  
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και  
Κλινική Βιοπληροφορική»**

**Λάρισα 2015**

**CONFIDENTIAL :**

This document is confidential and the property of individual.  
No part of it may be transmitted, reproduced, published, or used by other persons  
without prior written authorization from the author.

University of Thessaly : Msc «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>1. ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΩΝ</b>	<b>3</b>
<b>2. ΣΥΝΟΨΗ</b>	<b>4</b>
3.1 Πίνακας δραστηριοτήτων και αξιολογήσεων	6
3.2 Σχηματικό διάγραμμα μελέτης	6
<b>5. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<b>11</b>
<b>6. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<b>11</b>
6.1 Κριτήρια ένταξης	11
6.2 Κριτήρια αποκλεισμού	11
<b>7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b>	<b>12</b>
<b>8. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ</b>	<b>13</b>
<b>9. ΗΘΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ</b>	<b>13</b>
9.1 Διεξαγωγή της μελέτης σύμφωνα με την δεοντολογία	13
9.2 Ενημέρωση και συγκατάθεση ασθενούς	13
9.3 Εμπιστευτικότητα	14
<b>10. ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ</b>	<b>14</b>
10.1 Χρήση των πληροφοριών και δημοσίευση	14
10.2 Τεκμηρίωση της μελέτης και αρχειοθέτηση δεδομένων	14
10.3 Τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου	15
<b>11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ</b>	<b>15</b>

## 1. ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΩΝ

Συντομογραφία	Επεξήγηση
CRF	Case Report Form (Έντυπο καταγραφής περιστατικού)
ICF	Informed Consent Form (Έντυπο συγκατάθεσης)
ICH-GCP	International Conference on Harmonization -Good Clinical practice (Διεθνής Συνδιάσκεψη για την Εναρμόνιση-Ορθή Κλινική Πρακτική)
MMF	Mycophenolate mofetil
ΕΟΦ	Εθνικός οργανισμός φαρμάκων
GN	Σπειραματική νεφρίτιδα
ΣΑΕ	Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ασθένειες
ΔΕ	Διάστημα Εμπιστοσύνης
ΕΝΕ	Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

## 2. ΣΥΝΟΨΗ

<b>Τίτλος</b>	Προοπτική, πολυκεντρική, μη συγκριτική μελέτη παρατήρησης για τη θεραπεία με mycophenolate και prednisone σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια.
<b>Φάση της μελέτης</b>	IV (μη παρεμβατική)
<b>Στόχοι μελέτης</b>	<p>1. Καταγραφή των ασθενών με IgA νεφροπάθεια και η ακολουθούμενη κλινική πρακτική αντιμετώπισης των ασθενών.</p> <p>2. Αξιολόγηση της βελτίωσης των ασθενών, βάσει της λευκωματουρίας και του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης (δείκτης εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας), στους ασθενείς με IgA νεφροπάθεια πριν και μετά τη θεραπεία, με mycophenolate και prednisone (1000mg-3000mg per os).</p>
<b>Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη</b>	<p>Κριτήρια Ένταξης</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Άνδρες ή γυναίκες ασθενείς, ηλικίας &gt;18 ετών.</li><li>• Κλινικά διαγνωσμένη IgA νεφροπάθεια</li><li>• Σε αγωγή με mycophenolate and prednisone.</li><li>• Ο ασθενής έχει δώσει έγγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, πριν την ένταξή του στη μελέτη.</li></ul> <p>Κριτήρια αποκλεισμού</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Άρνηση ή αδυναμία συγκατάθεσης του ασθενή για συμμετοχή στη μελέτη.</li></ul>
<b>Μέγεθος δείγματος</b>	165 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένου 10% επιπλέον από το απαιτούμενο δείγμα, ώστε να επιτραπεί αντιστάθμιση σε περίπτωση ελλিপών συνόλων δεδομένων).
<b>Ερευνητικά Κέντρα</b>	5 Νεφρολογικές Κλινικές Δημόσιων Νοσοκομείων της Θεσσαλίας: <ul style="list-style-type: none"><li>• Λάρισα(2)</li></ul>

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ, ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ, ΜΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ MYCOPHENOLATE ΚΑΙ PREDNISONΕ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙGΑ  
ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ.

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Τρίκαλα</li><li>• Βόλος</li><li>• Καρδίτσα</li></ul>
<b>Διάρκεια παρατήρησης ασθενή/επισκέψεις</b>	8 εβδομάδες παρατήρησης (2 επισκέψεις: ένταξη και 8 <sup>η</sup> εβδομάδα)
<b>Συνολική προγραμματισμένη διάρκεια της μελέτης</b>	12 μήνες
<b>Προγραμματισμένη διάρκεια της μελέτης</b>	Οκτώβριος 2015 – Σεπτέμβριος 2016
<b>Μεταβλητές/Παράμετροι της μελέτης</b>	Η διακύμανση των επιπέδων της λευκωματουρίας και του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης (δείκτης εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας), πριν και μετά τη θεραπεία.
<b>Στατιστική μεθοδολογία</b>	<p>Όλες οι παράμετροι της μελέτης θα παρουσιασθούν με την χρήση περιγραφικών στατιστικών δεικτών. Για τις συνεχείς μεταβλητές θα χρησιμοποιηθεί η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Για τις κατηγορικές μεταβλητές θα χρησιμοποιηθούν πίνακες συχνοτήτων.</p> <p>Για την αξιολόγηση της διακύμανσης των επιπέδων της λευκωματουρίας και του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης (δείκτης εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας), πριν και μετά τη θεραπεία, θα χρησιμοποιηθεί το κατά ζεύγη(paired) t-test, ως επαναληπτικό μοντέλο. Στην περίπτωση που δεν ικανοποιείται η παραδοχή της κανονικότητας, της μεταβλητής διαφοράς, θα γίνει χρήση του εναλλακτικού, μη παραμετρικού, τεστ του Wilcoxon.</p> <p>Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.</p>

### 3. ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ

#### 3.1 Πίνακας δραστηριοτήτων και αξιολογήσεων

ΕΠΙΣΚΕΨΗ	1 <sup>η</sup> (ΕΝΤΑΞΗ)	2 <sup>η</sup> (ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ)
Συγκατάθεση, μετά από ενημέρωση	X	
Επιβεβαίωση κριτηρίων ένταξης/αποκλεισμού	X	
Δημογραφικά δεδομένα	X	
Ιατρικό ιστορικό	X	
Χορήγηση φαρμάκου της μελέτης	X	
Μέτρηση και καταγραφή των μεταβλητών	X	X

#### 3.2 Σχηματικό διάγραμμα μελέτης

Άρνηση ή αδυναμία συγκατάθεσης του ασθενή για συμμετοχή στη μελέτη.



## 4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όταν μια νεφρική πάθηση εμποδίζει τα νεφρά να απομακρύνουν τις τοξίνες από τον ανθρώπινο οργανισμό τότε ο οργανισμός οδηγείται σε νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ο ρυθμός εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας είναι αργός και για πολλά χρόνια τότε αποκαλείται χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ στις περιπτώσεις που εκδηλώνεται και εξελίσσεται γοργά ονομάζεται οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Υπάρχουν πολλά είδη νεφρικών παθήσεων και η κατηγοριοποίηση τους γίνεται με διάφορα κριτήρια, ωστόσο οι νεφροπάθειες χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες α) Νεφρώσεις (μη φλεγμονώδεις νεφροπάθειες) και β) Νεφρίτιδες (φλεγμονώδεις).

Για πρώτη φορά το 1968 οι Berger και Hinglais περιέγραψαν την IgA νεφροπάθεια (Maladie de Berger). Αρχικά θεωρήθηκε ως μια καλοήθης κατάσταση, πλέον έρευνες έχουν δείξει ότι αποτελεί την συχνότερη μορφή πρωτοπαθούς σπειραματονεφρίτιδας στις αναπτυγμένες χώρες. Έπειτα από έρευνες διαπιστώθηκε ότι το 15-20% των ασθενών που παρουσιάζει τη νόσο, μετά την πάροδο 10 ετών από τη διάγνωση έχει προχωρήσει στο τελικό στάδιο της ασθένειας.

Η IgA νεφροπάθεια είναι μια ασθένεια των νεφρών που εμφανίζεται με την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν IgA ανοσοσφαιρίνη στα νεφρά, ενώ είναι η συχνότερη πρωτοπαθής σπειραματοπάθεια παγκοσμίως (15-40% όλων των πρωτοπαθών σπειραματοπαθειών) και προσβάλλει συνήθως άνδρες ηλικίας μεταξύ 20 και 30 ετών<sup>1</sup>. Οι ερευνητές δεν γνωρίζουν ακριβώς τι προκαλεί την νόσο, ωστόσο υπάρχουν μερικοί παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη της νεφροπάθειας IgA: κληρονομικότητα, ηπατοπάθειες, κοιλιοκάκη, ερπητοειδής δερματίτιδα, λοιμώξεις<sup>2,3</sup>.

Η παρουσία ανοσοσφαιρίνης A οδηγεί σε τοπική φλεγμονή. Έπειτα η τοπική φλεγμονή προκαλεί σταδιακά παρεμπόδιση της ικανότητας των νεφρών να φιλτράρουν τα απόβλητα, την περίσσεια νερού και ηλεκτρολυτών από το αίμα. Η νεφρική βλάβη μπορεί να υποδεικνύεται από το αίμα και την πρωτεΐνη στα ούρα, την υψηλή αρτηριακή πίεση και τα πρησμένα πόδια<sup>4</sup>.

University of Thessaly : Msc «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

Το χαρακτηριστικό εύρημα στον ΑΦ, οι διάχυτες εναποθέσεις IgA στο μεσάγγειο, είναι καθοριστικό για τη διάγνωση και ουσιαστικά ορίζει τη νόσο σαν ξεχωριστή σπειραματοπάθεια. Η IgA νεφροπάθεια θεωρείται νόσος IgA-ανοσοσυμπλεγμάτων με προς το παρόν άγνωστο αντιγόνο. Επειδή υποτροπιάζει στα αλλομοσχεύματα (σε ποσοστό 30-50%) πιστεύεται ότι προκαλείται από κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, που εναποτίθενται στο νεφρό. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι πρωτοπαθής<sup>1</sup>.

Η κλασική παρουσίαση της νόσου (σε 40-50% των περιπτώσεων) είναι επεισοδιακή αιματουρία. Σε αντίθεση με την μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα που συμβαίνει εβδομάδες μετά την αρχική μόλυνση, η IgA νεφροπάθεια ξεκινά μέσα σε μια ή δύο ημέρες μετά από μια μη ειδική λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Επίσης η νόσος μπορεί σπανιότερα να προκληθεί από γαστρεντερικές ή ουροποιητικές λοιμώξεις. Οι μολύνσεις αυτές ενεργοποιούν την άμυνα του βλεννογόνου και την παραγωγή αντισωμάτων IgA.

Οι ακόλουθοι αναφερόμενοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου προς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια:

- άρρεν φύλο, μεγάλη ηλικία
- αρτηριακή υπέρταση κατά τη διάγνωση και κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης
- βαριά λευκωματουρία (> 2 g/24h) κατά τη διάγνωση και > 1 g/24h μετά από 1 έτος παρακολούθησης
- έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση
- απουσία επεισοδίων μακροσκοπικής αιματουρίας
- γονότυπος DD του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II
- σοβαρού βαθμού μεσαγγειακή υπερπλασία και παρουσία μηνοειδών σχηματισμών στα σπειράματα.
- σημαντικού βαθμού ίνωση και έντονη παρουσία ινοβλαστών στο διάμεσο νεφρικό χώρο
- επέκταση των ανοσοεναποθέσεων κατά μήκος της τριχοειδικής αγκύλης του σπειράματος



Διάφορα θεραπευτικά σχήματα με κορτικοειδή, κυτταροτοξικά φάρμακα, ιχθυέλαιο και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια με σκοπό τη μακροχρόνια διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και τη μείωση της λευκωματουρίας. Η ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση, παραμένει υπό συζήτηση παρά την εφαρμογή πολλών θεραπευτικών σχημάτων<sup>5</sup>.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ηπίου βαθμού λευκωματουρία (< 1 g/24h) και ήπιες ιστολογικές αλλοιώσεις, χρειάζονται μόνο παρακολούθηση ενώ ασθενείς με σοβαρού βαθμού λευκωματουρία, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και μέτριας βαρύτητας ιστολογικές αλλοιώσεις είναι οι κατάλληλοι υποψήφιοι για τη λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει α-MEA ή /και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs) σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και/ή λευκωματουρία 1-2 g/24h. Η χορήγηση κορτικοειδών ενδείκνυται σε ασθενείς που συνεχίζουν να παρουσιάζουν λευκωματουρία > 1 g/24h παρά τη χρήση α-MEA ή ARBs και τη ρύθμιση της ΑΠ σε επίπεδα < 125/75 mmHg και ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού λευκωματουρία (> 3 g/24h) ή έντονη υπερπλασία του μεσαγγείου και παρουσία υψηλού δείκτη δραστηριότητας της νόσου στη νεφρική βιοψία. Το ιχθυέλαιο μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και αλλοιώσεις χρόνιας νόσου στη νεφρική βιοψία, όπου η χορήγηση κορτικοειδών δεν έχει ευεργετική επίδραση<sup>6</sup>. Συνδυασμός κορτικοειδών με κυτταροτοξικά φάρμακα χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με ταχέως επιδεινούμενη κλινική πορεία.

Η θεραπεία με μια σειρά από φάρμακα μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου και να βοηθήσει στη διαχείριση των συμπτωμάτων όπως η αρτηριακή υπέρταση, η πρωτεϊνουρία, και το οίδημα. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της IgA νεφροπάθειας:

- Φάρμακα υψηλής πίεσης του αίματος
- Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα
- Ανοσοκατασταλτικά
- Στατίνες

- Mycophenolate mofetil (CellCept)
- prednisone

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα στεροειδή μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την λειτουργία των νεφρών και να μειώσουν τον κίνδυνο της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με νεφροπάθεια IgA. Ωστόσο παραμένει αμφιλεγόμενο το συνολικό όφελός που μπορούν αυτά να προσφέρουν στην θεραπεία της IgA νεφροπάθειας<sup>7,8</sup>.

Το Mycophenolate mofetil (CellCept) έχει ανοσοκατασταλτική δράση και χορηγείται για τη θεραπεία διαφόρων αυτοάνοσων ασθενειών. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε στην διαχείριση ασθενών με μοσχεύματα οργάνων και αργότερα για την αντιμετώπιση αρκετών αυτοάνοσων ασθενειών. Επειδή η χρήση του μπορεί να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα απαιτείται προσεκτική εργαστηριακή παρακολούθηση. Ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών κάνει την χρήση του από τις εγκύους απαγορευτική, ενώ όσοι το λαμβάνουν πρέπει να κάνουν τακτικά εξετάσεις αίματος.

Το prednisone είναι ένα συνθετικό κορτικοστεροειδές φάρμακο που είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό ως ανοσοκατασταλτικό. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων φλεγμονωδών νόσων (π.χ. μέτριες αλλεργικές αντιδράσεις) και (σε υψηλότερες δόσεις για ορισμένους τύπους καρκίνου). Ακόμη η χρήση του έχει σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις. Βραχυπρόθεσμες παρενέργειες είναι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και η κατακράτηση υγρών. Μπορεί επίσης να προκαλέσει κατάθλιψη ή καταθλιπτικά σύμπτωμα και άγχος σε ορισμένα άτομα. Η χρήση του μπορεί να έχει και μακροπρόθεσμες παρενέργειες. Σε αυτές περιλαμβάνονται το σύνδρομο Cushing, η άνοια, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η κατάθλιψη.

## 5. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η IgA νεφροπάθεια είναι μία ξεχωριστή νόσος. Είναι ανάγκη λοιπόν να γίνει:

- Καταγραφή των ασθενών με IgA νεφροπάθεια και η ακολουθούμενη κλινική πρακτική αντιμετώπισης των ασθενών.
- Αξιολόγηση της βελτίωσης των ασθενών, βάσει της λευκωματουρίας και του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης (δείκτης εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας), στους ασθενείς με IgA νεφροπάθεια πριν και μετά τη θεραπεία, με mycophenolate και prednisone (1000mg-3000mg per os).

Τα δεδομένα αυτά θα βοηθήσουν στη διαμόρφωση μιας συνολικότερης και πιο ορθής αντίληψης για την εικόνα της νόσου στην Θεσσαλία, καθώς και της αποτελεσματικότητας της μελετώμενης θεραπευτικής αγωγής.

## 6. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 6.1 Κριτήρια ένταξης

- Άνδρες ή γυναίκες ασθενείς, ηλικίας >18 ετών.
- Κλινικά διαγνωσμένη IgA νεφροπάθεια.
- Σε θεραπευτική αγωγή με mycophenolate and prednisone (1000mg-3000mg per os). Η απόφαση για τη χορήγηση της αγωγής έχει ληφθεί πριν την ένταξη στη μελέτη και ανεξάρτητα από την προοπτική του ασθενή να ενταχθεί στη μελέτη.
- Ο ασθενής έχει δώσει έγγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, πριν την ένταξή του στη μελέτη.

### 6.2 Κριτήρια αποκλεισμού

- Άρνηση ή αδυναμία συγκατάθεσης του ασθενή για συμμετοχή στη μελέτη.

## 7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Όλες οι παράμετροι της μελέτης θα παρουσιασθούν με την χρήση περιγραφικών στατιστικών δεικτών. Για τις συνεχείς μεταβλητές θα χρησιμοποιηθεί η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Για τις κατηγορικές μεταβλητές θα χρησιμοποιηθούν πίνακες συχνοτήτων.

Για την αξιολόγηση της διακύμανσης των επιπέδων λευκωματουρίας και του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης (δείκτης εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας), πριν και μετά τη θεραπεία, θα χρησιμοποιηθεί το κατά ζεύγη (paired) t-test, ως επαναληπτικό μοντέλο.

Ο έλεγχος της κανονικότητας θα γίνει με 3 τρόπους<sup>9-17</sup>:

1. Με τη βοήθεια των στατιστικών κριτηρίων Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors και Shapiro-Wilk.
2. Με τη βοήθεια των γραφικών παραστάσεων Normal Q-Q Plot, Detrended Q-Q Plot και Box-Plot.
3. Με τη βοήθεια του λόγου t (λόγος στατιστικού δείκτη προς το τυπικό του σφάλμα).

Στην περίπτωση που δεν ικανοποιείται η παραδοχή της κανονικότητας, της μεταβλητής διαφοράς, θα γίνει χρήση του εναλλακτικού, μη παραμετρικού, τεστ του Wilcoxon.

Θα υπολογιστεί ένα αμφίπλευρο ΔΕ 95% για τη μέση διαφορά της λευκωματουρίας και ένα για τη μέση διαφορά του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης, μεταξύ της επίσκεψης ένταξης και επίσκεψης ολοκλήρωσης της μελέτης.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, σε όλους τους ελέγχους, ορίζεται στο 5%.

Τα στατιστικά λογισμικά που θα χρησιμοποιηθούν για τις παραπάνω αξιολογήσεις είναι το SPSS 21.0 και το EpiInfo 7.0.

## 8. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η διεξαγωγή της μελέτης, η συλλογή και η αρχειοθέτηση των δεδομένων, η δημιουργία βάσης δεδομένων και η επεξεργασία τους θα γίνει από το αρμόδιο, εκπαιδευμένο, προσωπικό του ερευνητή ή από τον εξουσιοδοτημένο εκπρόσωπό του, οι οποίοι εγγυώνται και τη διασφάλιση της ποιότητας της μελέτης.

Για λόγους διασφάλισης ποιότητας, ο ερευνητής ή εξουσιοδοτημένος εκπρόσωπός του μπορεί να επισκεφθεί τα ερευνητικά κέντρα και να ελέγξει τα έντυπα συγκατάθεσης των ασθενών καθώς και ένα τυχαίο δείγμα από τα συμπληρωμένα CRF και τα αρχεία των συμμετεχόντων ασθενών, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι έχουν γίνει κατανοητές και τηρούνται οι, σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο, διαδικασίες της μελέτης και να επιλυθούν τυχόν απορίες.

## 9. ΗΘΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

### 9.1 Διεξαγωγή της μελέτης σύμφωνα με την δεοντολογία

Η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τις αρχές ICH-GCP, τη διακήρυξη του Ελσίνκι (2002) και την ισχύουσα κρατική νομοθεσία για τις κλινικές μελέτες.

### 9.2 Ενημέρωση και συγκατάθεση ασθενούς

Αποτελεί ευθύνη του ερευνητή να δώσει σε κάθε ασθενή (ή στον νομίμως εξουσιοδοτημένο εκπρόσωπό του), πριν από την εισαγωγή στη μελέτη, πλήρη και επαρκή προφορική και γραπτή ενημέρωση σχετικά με τους στόχους και τις διαδικασίες της μελέτης, καθώς και τους πιθανούς ενεχόμενους κινδύνους. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με το δικαίωμά τους να αποχωρήσουν από τη μελέτη σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Η διαδικασία ενημέρωσης και συγκατάθεσης πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν από οποιαδήποτε διαδικασία η οποία σχετίζεται με τη μελέτη.

### **9.3 Εμπιστευτικότητα**

Όλα τα αρχεία θα τηρούνται σύμφωνα με την κρατική νομοθεσία και κατά τρόπο ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια και η εχεμύθεια.

Ο ερευνητής πρέπει να διασφαλίζει ότι τηρείται η ανωνυμία των ασθενών σε όλα τα έγγραφα που υποβάλλονται στην ΕΝΕ. Κάθε ασθενής θα αναγνωρίζεται στο CRF από έναν μόνο κωδικό αριθμό. Ο ασθενής θα πρέπει επίσης να ενημερωθεί ότι τα δεδομένα θα αποθηκευτούν και θα αναλυθούν ηλεκτρονικά, ότι θα εφαρμοστεί η κρατική νομοθεσία που αφορά τα προσωπικά δεδομένα και ότι η αναγνώριση των στοιχείων του κάθε ασθενούς θα μπορεί να γίνει μόνο από τον ερευνητή. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τη πιθανότητα ελέγχου των σχετικών νοσοκομειακών αρχείων από εκπροσώπους της ΕΝΕ και τον ΕΟΦ. Το απόρρητο της ταυτότητας των ασθενών θα τηρείται σε κάθε περίπτωση.

## **10. ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ**

### **10.1 Χρήση των πληροφοριών και δημοσίευση**

Δημοσιοποίηση δεδομένων (είτε γραπτή ή προφορική) δεν μπορεί να γίνει από τους ερευνητές χωρίς προηγούμενη συμφωνία με την ΕΝΕ. Οι συμμετέχοντες ερευνητές συμφωνούν να μην προβούν σε παρουσιάσεις ή δημοσιεύσεις με βάση τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν ατομικά ή από ομάδα ερευνητικών κέντρων, πριν από τη δημοσίευση του πλήρους χειρόγραφου της μελέτης.

### **10.2 Τεκμηρίωση της μελέτης και αρχειοθέτηση δεδομένων**

Για να μπορούν να γίνουν περαιτέρω εκτιμήσεις ή/και έλεγχοι από τον ΕΟΦ ή τον χορηγό της μελέτης, ο ερευνητής συμφωνεί να τηρεί αρχεία, που θα περιλαμβάνουν ταυτοποίηση όλων των συμμετεχόντων ασθενών (επαρκείς

University of Thessaly : Msc «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

πληροφορίες για τη σύνδεση των νοσοκομειακών φακέλων και των CRF), όλα τα πρωτότυπα υπογεγραμμένα έντυπα ενημέρωσης και συγκατάθεσης, αντίγραφα όλων των CRF καθώς και τα πρωτότυπα έγγραφα. Ο ερευνητής πρέπει να διατηρεί τα αρχεία για το διάστημα που ορίζει η κρατική νομοθεσία.

Αν ο ερευνητής μετακινηθεί, συνταξιοδοτηθεί ή για οποιονδήποτε λόγο αποχωρήσει από τη μελέτη, η ΕΝΕ θα πρέπει να ενημερωθεί εκ των προτέρων. Τα αρχεία της μελέτης μπορούν να μεταβιβαστούν σε κάποιο αποδεκτό, ειδικά εντεταλμένο πρόσωπο, όπως ένας άλλος ερευνητής ή άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα.

### **10.3 Τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου**

Πιθανές τροποποιήσεις στο τελικό πρωτόκολλο θα αποφασίζονται από την ΕΝΕ. Όλες οι τροποποιήσεις θα κατατίθενται για έγκριση στις αρμόδιες επιτροπές οι οποίες ενέκριναν και το πρωτόκολλο της μελέτης. Οι αλλαγές στο πρωτόκολλο δεν θα εφαρμόζονται πριν από την έγκριση της τροποποίησης από τις αρμόδιες επιτροπές, εκτός από εκείνες που είναι απαραίτητες για την εξάλειψη άμεσου κινδύνου στους ασθενείς της μελέτης ή όταν η τροποποίηση αφορά διαδικαστικά και μόνο θέματα της μελέτης.

## **11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ**

1. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world. IgA nephropathy. Q J Med 1987;64(245):709-727.

University of Thessaly : Msc «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική



2. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:275-83
3. Barratt J and Feehaly J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2088- 2097.
4. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177-83.
5. Ballardie FW. Quantitative appraisal of treatment options for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2806-9.
6. Donadio JV, Grande JR, Bergstralh EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer DC. The longterm outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(8): 1772-1777.
7. Nolin L and Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55(Suppl 70): S56-S62.
8. Goumenos DS and Brown CB. Therapeutic approach of patients with IgA nephropathy. *Renal Failure* 2004;26(2):171-177.
9. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):486-489
10. Power comparison of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics* 2011;1:21-33
11. Practical Statistics. SAGE, 2011
12. Statistical Learning for Biomedical Data. New York: Cambridge University Press, 2011
13. Evaluating Clinical and Public Health Interventions. Cambridge University Press, 2010
14. PASW Statistics 18 Guide to data Analysis. Prentice Hall, 2010
15. How to Do Your Research Project. SAGE, 2009
16. How to Design and Report Experiments. SAGE, 2003
17. A comparative study of various tests of normality. *Journal of American Statistical Association*, 1968;63: 1343-1372



ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ, ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ, ΜΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΥΣΟΡΗΝΟΛΑΤΕ ΚΑΙ PREDNISONΕ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΓΑ  
ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ.

---