

烧伤创面敷料的临床试验设计考虑因素

杨晓冬

伦敦大学 Winter 博士在 20 世纪 60 年代初期提出了湿法创伤愈合理论,此后烧伤创面敷料进入了一个快速发展时期^[1]。烧伤创面敷料大多被划分为二类或三类医疗器械,上市前需要进行临床试验研究,以评估拟上市产品的安全性和有效性。

1 烧伤创面敷料的预期用途

敷料的预期用途不同,所进行的临床试验设计亦不同。烧伤创面敷料的预期用途包括预期发挥的有效功能及适用的创面类型,总体而言可以划分为 2 类:(1)在创面愈合方面,包括促进创面完全闭合、加速创面修复、有利于外科闭合手术、改善创面愈合质量等。(2)在创面治疗方面^[2],包括控制感染、利于清创、缓解疼痛等。

2 烧伤创面敷料临床试验设计需考虑的因素

烧伤创面敷料上市前的临床试验需要考虑如下因素^[3]。

2.1 试验对象的选择

影响创面愈合的因素包括患者的年龄、营养状况、基本医疗条件以及是否存在复合伤(如头外伤、呼吸道损伤、骨裂)等。严重烧伤患者一般需要接受多种治疗,单一敷料的疗效往往难以测定,故建议选择烧伤程度轻的患者进行临床试验。入选标准建议考虑致病原因、烧伤部位、烧伤深度、烧伤面积和烧伤病程等因素。

2.2 临床终点的评估和量化

评估临床终点的方法应预先确定,并在临床试验过程中统一。例如在评估过程中若需照相,照相机的类型及是否使用闪光灯应明确记录,并在试验过程中统一。创面的评分系统是决定研究有效性的基础,在临床试验过程中需定期对创面进行评估,可以采用医学界已广泛接受的评分系统。目前对创面进行评估量化的方法学研究正处于不断发展的过程,但不论使用何种方法均应考虑以下因素。

2.2.1 创面深度及面积 创面深度的不均一常给评估带来困难,加之其常在烧伤休克期继续扩展,所以有必要考虑在伤后 24~48 h 对创面的深度重新评估。在清创前、清创后以及创面闭合过程中应对创面大小进行量化。例如行自体皮移植术的供皮区创面,临床试验方案应清楚描述取皮的方法、供皮区的解剖位置、供皮区的大小及深度。

2.2.2 创面外观的影像记录 研究部位均应采用统一标准的照相程序和创面成像程序来记录每次临床观察的创面外观。

2.2.3 感染 可以通过化脓、红肿、发热、渗出、异味、疼痛以及白细胞增多等症状和体征来评估创面是否发生感染。若患者免疫力低下,上述临床表现可能不会出现,此时应取创面分泌物或创面组织行活检并行定性、定量培养,以确认是否发生了感染并指导治疗。

2.3 局部刺激性评估

如果临床试验前的研究或以前的临床经验表明,局部用敷料可能会引发严重皮炎,那么建议首先在健康志愿者中进行皮肤刺激或致敏性测试,因为皮炎会对创面愈合造成不利影响。

2.4 临床试验过程中标准治疗的控制

标准治疗是指临床试验过程中除使用敷料外的其他创面治疗措施,包括护理干预。标准治疗是评估敷料安全性和有效性的前提,建议临床试验要采用统一的标准治疗,尽量消除偏倚。

2.5 安全性考虑因素

医用敷料的临床试验不仅要评估受试敷料对创面的有效性,还要评估它是否对创面愈合进程造成不利影响。创面愈合进程的恶化表现为红斑、疼痛、渗出液增多、感染、组织坏死等。以上因素均应在临床试验过程中予以考虑。一旦有症状或体征表明创面愈合进程出现了恶化现象,患者应立即停用受试敷料。停用患者的数据也应纳入敷料的安全性和有效性评估中。

2.6 研究设计考虑因素

2.6.1 随机化 随机化对降低临床试验的偏倚非常重要。创面的基础特征对临床试验结果的影响复杂,加之不同研究中心的患者存在一定程度的变

异,因此建议患者的入组应随机化。

2.6.2 设立对照组及设盲 对大多数敷料的临床试验来讲,需设立平行对照组^[4]。一般来讲,在临床试验过程中应尽量设盲以降低偏倚。

2.7 统计学处理的具体考虑因素

主要为统计学方法的确立、数据是否缺失、数据转换和共变量分析^[5]。

2.7.1 统计学方法的确立 如果临床终点为分析创面完全闭合的发生率,建议采用 χ^2 检验或 logistic 回归分析等定性方法分析。

2.7.2 数据是否缺失 数据的缺失会影响数据集的分析和解读,若数据缺失太多,临床试验结果会受到质疑,所以临床试验设计应制订方案予以避免。

2.7.3 数据转换和共变量分析 临床试验可预先分级,这样可以依据影响临床试验结果的 1 个或多个关键变量平衡研究人群。统计学分析时可以采用共变量分析来调整影响试验结果的变量。

3 常见问题及建议

目前,我国烧伤创面敷料上市前的临床试验及研究还存在一些问题应引起研究者的重视,主要为试验对象样本量的确定缺乏足够的统计学依据、有效性指标的设定不尽合理、入组创面深度的选择比较宽泛。

3.1 试验对象样本量的确定

样本量的大小通常应按照具体受试敷料的特性、主要评价指标及参数,通过统计学公式计算得出。临床试验具有不同的比较类型,如优效性检验、等效性检验和非劣效性检验。研究者需依据不同的临床试验比较类型选择相应的统计学公式计算样本量,并针对所选统计量估计值提供可靠的选择依据。

3.2 有效性指标的设定

临床试验中设定的有效性指标与敷料拟上市时申报的预期用途密切相关,研究者应仔细辨别不同的预期用途,设定相应的有效性指标。例如若敷料

宣称可促进创面的完全闭合,有效性指标可为指定时间内患者应用敷料后创面完全闭合的发生率。若敷料宣称可改善创面愈合质量,有效性指标应为受试产品给创面愈合带来的显著效果,例如是否出现瘢痕、愈合皮肤的轮廓和感觉、皮肤的色泽等。

3.3 入组创面深度的选择

烧伤创面深度不同,其病理生理状态亦不相同。故建议针对每种创面深度类型,提交相应的安全性和有效性临床数据来支持申报的预期用途。

4 小结

本文初步分析了烧伤创面敷料临床试验研究时需考虑的因素,望同道们进一步完善。目前应用于烧伤创面的敷料不断涌现,但该类产品的临床试验研究原则有待于包括医学界、政府管理部门、生产企业等各方共同探讨与制定。

参考文献

[1] 赵亮,李敏. 创面生物敷料及人工皮肤的研究进展. 福建师范大学学报(自然科学版),2011,27(1):120-124.

[2] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds-Developing Products for Treatment [EB/OL]. 2006[2012-3-13]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071324.pdf>.

[3] Authority of the Minister of Health Canada. General Considerations for Clinical Trials ICH Topic E8 [EB/OL]. 1997[2012-3-15]. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e8-eng.php>.

[4] Authority of the Minister of Health Canada. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials ICH Topic E10 [EB/OL]. 2011[2012-3-15]. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e10_step4-eng.php.

[5] Authority of the Minister of Health Canada. Statistical Principles for Clinical Trials ICH Topic E9 [EB/OL]. 2003[2012-3-15]. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e9-eng.php>.

(收稿日期:2012-03-16)

(本文编辑:莫愚)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊编辑部工作人员联系方式

编辑部电话:023-68754670,65460278,65460398(传真)

王旭(主任) Email:zwangxu05@163.com

莫愚(编辑) Email:moyu48@163.com

付佑梅(编辑干事) Email:fuyum2007@vip.163.com

Email:cmashz@tmmu.edu.cn

梁光萍(编辑) Email:guangpinglianggg@yahoo.com.cn

谢秋红(编辑) Email:qiu hong703@yahoo.com.cn

本刊编辑部