

کاربرد مدل گزینش برای داده های گمشده در کارآزمایی بالینی مقایسه تزریق داخل زجاجیه ای بیواسیزوماب به تنهایی و همراه با تریامسینولون در بیماران استحال و وابسته به سن ماکولا

فرید زایری^{1*}، علیرضا اکبرزاده باغبان²، مژگان کاظم زاده³، حمید احمدیه⁴، منصور شهریاری⁵

- (1) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- (2) گروه علوم پایه، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- (3) گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- (4) مرکز تحقیقات چشم لبافی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- (5) گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: 91/8/3

تاریخ پذیرش: 91/11/8

چکیده

مقدمه: در این مطالعه مقایسه دو درمان تزریق داخل زجاجیه ای بیواسیزوماب به تنهایی و یا به همراه تریامسینولون بر حسب داده های یک کارآزمایی بالینی تصادفی با استفاده از مدل گزینش برای گمشدگی های آگاهی بخش، صورت گرفت.

مواد و روش ها: مدل سازی داده ها در این مطالعه بر اساس اطلاعات 90 بیمار مبتلا به استحال و وابسته به سن ماکولا با یکی از انواع CNV، که قبل از شروع این کارآزمایی بالینی درمانی دریافت نکرده بودند، انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه تزریق داخل زجاجیه ای بیواسیزوماب (واستین) به تنهایی یا توام با تریامسینولون قرار گرفتند. مدل گزینش (برای گمشدگی های آگاهی بخش)، جهت مقایسه اثر درمان های مورد نظر برای این بیماران، با حذف اثر سایر متغیرهای مخدوش گر، برازش داده شد. پیامدهای اصلی مورد بررسی، بهترین دید اصلاح شده و میزان ضخامت مرکزی ماکولا بودند.

یافته های پژوهش: مدل گزینش برای گمشده های آگاهی بخش، کاهش ضخامت مرکزی ماکولا در تزریق بیواسیزوماب همراه با تریامسینولون را به طور معنی داری بیشتر از کاهش این ضخامت در تزریق بیواسیزوماب به تنهایی گزارش کرد ($P=0.026$). اثر گروه درمانی بر بهبود بهترین دید اصلاح شده نیز معنی دار بود ($P=0.017$).

بحث و نتیجه گیری: در بیماران مبتلا به AMD مرطوب، تزریق داخلی زجاجیه ای بیواسیزوماب همراه با تریامسینولون نسبت به تزریق بیواسیزوماب به تنهایی، به طور معنی داری در بهبود دید بیماران و کاهش ضخامت مرکزی ماکولا موثرتر است.

واژه های کلیدی: استحال و وابسته به سن ماکولا، تزریق داخلی زجاجیه ای بیواسیزوماب، تریامسینولون، داده های گمشده، مدل گزینش

* نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Email: fzayeri@yahoo.com

مقدمه

استحاله وابسته به سن ماکولا که اغلب AMD نامیده می شود، یکی از علل اصلی از دست دادن بینایی در میان افراد 50 سال به بالا است، (1). با وجود این که تنها 10 درصد از بیماران AMD دچار فرم نورگ زایی این بیماری (AMD مرطوب) می شوند، این نوع از بیماری در 90 درصد اوقات موجب نابینایی می شود، (2). تا کنون تلاش های زیادی با هدف کاهش آسیب های ناشی از نورگ زایی شامل فوتوکواگولیشن لیزری، (۳،۴)، و درمان فوتودینامیک انجام شده است، (۵،۶). کاهش شدید و فوری بینایی در CNV زیر فووا و نیز عدم پاسخ درمانی بعضی بیماران، از مشکلات فوتوکواگولیشن لیزری هستند. درمان فوتودینامیک نیز با وجود حفظ بینایی و کاهش احتمال عود CNV، لزوماً باعث بهبودی بینایی بیماران نمی شود، (7-9).

در سال های اخیر، تزریق داخل زجاجیه ای داروهای ضد VEGF تحول عظیمی در کنترل AMD و درمان موثر CNV داشته است، (10-15). یکی از این داروها بواسیزوماب است که از سال 2005 به طور گسترده در درمان CNV ناشی از AMD مورد استفاده قرار گرفته و نتایج آن رضایت بخش بوده است. (16-32)

قبل از معرفی داروهای ضد VEGF، از تریامسینولون استوناید نیز برای کاهش موقت التهاب ناشی از CNV استفاده می شد. ترکیب درمان فوتودینامیک و تریامسینولون نیز موثر گزارش شده است، (33). چنین به نظر می رسد که استفاده از تریامسینولون استوناید همراه با داروهای ضد VEGF، منجر به نتایج موثرتر و پایدارتر شود.

مطالعه حاضر بر اساس داده های ثبت شده از یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی افراد مبتلا به AMD مرطوب، به استفاده از روش جدید آماری برای مقایسه دو درمان تزریق داخل زجاجیه ای بیواسیزوماب (Intravitreal Bevacizumab یا IVB) به تنهایی و همراه با تریامسینولون (Intravitreal Bevacizumab/Intravitreal Triamcinolone) می پردازد. (34)

در مطالعات طولی و کارآزمایی های بالینی که افراد در طول زمان مورد اندازه گیری های مکرر قرار می گیرند، وجود داده های گمشده امری اجتناب ناپذیر است. علی رغم تلاش محققان در پیگیری و ثبت اطلاعات افراد، در بسیاری از موارد حجم قابل توجهی از داده ها از دست رفته و غیرقابل اندازه گیری هستند. در دسترس نبودن افراد، کناره گیری افراد از مطالعه، بروز اثرات جانبی منفی و... از جمله دلایل ایجاد مقادیر گمشده در مجموعه های داده ها هستند. از آن جایی که در بسیاری از موارد، در دسترس نبودن اطلاعات کامل افراد، منجر به بروز مشکلاتی چون کاهش حجم نمونه و دقت برآوردها و نیز نتایج اریب می شود، چنین شرایطی تحلیل های خاص خود را می طلبد. (35-37)

به طور کلی 3 نوع مکانیزم برای گمشدگی وجود دارد، (38)، و لازم است در هر مطالعه قبل از تحلیل، مکانیزم گم شدن داده ها مشخص شود: 1) چنان چه گم شدن هیچ ارتباطی با اندازه گیری های مشاهده شده و مشاهده نشده نداشته باشد، با گمشدگی کاملاً تصادفی (missing completely at random یا MCAR) مواجه هستیم. در این حالت اندازه گیری های مشاهده شده مانند نمونه ای تصادفی از کل اندازه گیری ها خواهند بود و هر روشی برای تحلیل در نظر گرفته شود نتایج حاصل نا اریب و معتبر خواهند بود. در حقیقت چشم پوشی از مقادیر گمشده مشکلی ایجاد نخواهد کرد. 2) اگر گم شدن به مشاهدات قبلی وابسته باشد ولی به مقادیر گمشده وابسته نباشد، گمشدگی از نوع کاملاً تصادفی (missing at random یا MAR) خواهد بود. در این حالت نیز تحت شرایطی داده های گمشده قابل اغماض و چشم پوشی هستند. استفاده از مدل های استاندارد آماری برای تحلیل داده های طولی نامتعادل شامل مدل حاشیه ای (یا روش معادلات برآوردی تعمیم یافته موزون یا WGEE)، مدل اثرات تصادفی و مدل انتقال در این موارد منجر به برآوردهای معتبر و نا اریب خواهد شد. 3) در نهایت در صورتی که گمشدگی حداقل به یکی از مقادیر گمشده وابسته باشد، گمشده های غیرتصادفی (missing not at random یا MNAR)

خواهیم داشت. در این شرایط گمشدگی ها آگاهی بخش و غیرقابل چشم پوشی هستند و در صورت استفاده از مدل های فوق نتایج اریب و نامعتبر خواهیم داشت، (۳۸،۳۹). بنا بر این با حضور گمشده های آگاهی بخش (MNAR) نیازمند مدل سازی های پیشرفته آماری هستیم. یکی از پرکاربردترین مدل های معرفی شده برای کنترل این گمشده ها، مدل گزینش، (36)، است. در ادامه، به معرفی دقیق تر این مدل آماری و تحلیل داده های حاصل از کارآزمایی بالینی تصادفی بیماران مبتلا به AMD با کمک آن، پرداخته می شود.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر بر اساس داده های یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو گروهی، بر روی 90 بیمار مبتلا به AMD، که طی سال های 1384 تا 1386 در دو مرکز تحقیقات چشم فارابی و لبافی نژاد تهران به صورت دوسوکور اجرا شده، انجام گرفته است. کارآزمایی بالینی مذکور به تایید کمیته اخلاق مراکز تحقیقات چشم دانشگاه های علوم پزشکی شهید بهشتی و تهران رسیده و تمامی بیماران پس از تفهیم شدن در مورد روند تحقیق و با اخذ رضایت نامه وارد مطالعه شدند. این افراد که 50 سال به بالا، مبتلا به یکی از انواع CNV زیر فووا ناشی از AMD و بدون سابقهی درمان (به جز درمان فوتوداینامیک) بودند، به طور تصادفی به دو گروه تزریق داخل زجاجیه ای بواسیزوماب اواستین (Intravitreal Bevacizumab یا IVB) و گروه تزریق داخل زجاجیه ای اواستین و تریامسینولون (Intravitreal Bevacizumab/Intravitreal Triamcinolone یا IVB/IVT) تقسیم شدند. پیامدهای اصلی مورد سنجش، بهترین دید اصلاح شده (Best-Corrected Visual Activity یا BCVA) و میزان ضخامت مرکزی ماکولا (central macular thickness یا CMT) بود. در ابتدا بیماران تحت معاینه اولیه قرار گرفتند و اطلاعات زیر برای آن ها ثبت شد: سن، جنس، فشار چشم (IOP)، سائز CNV (به صورت رتبه ای در سه گروه کمتر از 2 دیسک، بین 2 تا 4 دیسک و بیشتر از 4 دیسک)، مقادیر BCVA (بر مبنای

نمودار استلن) و CMT. به بیماران هر دو گروه طی 3 مراجعه اول (با فواصل 6 هفته) 1/25 میلی گرم بیواسیزوماب تزریق شد. بیماران گروه IVB/IVT اولین مراجعه 2 میلی گرم تریامسینولون نیز دریافت کردند. از هفته های چهارم به بعد بیماران نیازمند مجدداً تحت تزریق داخل زجاجیه ای بیواسیزوماب قرار گرفتند.

در مدل بندی آماری این مقاله از اطلاعات ثبت شده در 8 مراجعه اول یعنی هفته های 0، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰، ۳۶، ۴۲، ۴۸، ۵۴ و 60 استفاده شد. متغیرهای BCVA (با واحد لگ مار) و CMT به صورت پیوسته به عنوان متغیرهای پاسخ؛ و متغیرهای سن، جنس، فشار چشم، سائز CNV و تعداد تزریق بیواسیزوماب به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند. داده های گمشده افرادی که به صورت تناوبی در مطالعه حضور داشتند، به دلیل عدم خروج کامل آن ها از مطالعه، قابل چشم پوشی فرض شد. بنا بر این جهت دستیابی به مجموعه داده ای با الگوی گمشدگی یکنواخت، گمشده های میانی جانهی شدند. چنین به نظر می رسید که داده های گمشده مربوط به افرادی است که بهبودی در روند بیماری خود مشاهده نکرده اند. علاوه بر این آزمون لیتل برای تست کاملاً تصادفی بودن گمشده ها انجام شد. بر اساس این آزمون فرض کاملاً تصادفی بودن گمشدگی ها در متغیر BCVA رد ($P=0.001$) و در متغیر CMT پذیرفته شد. بنا بر این اطلاعات، قابل چشم پوشی در نظر گرفتن این متغیرها به خصوص متغیر BCVA، ممکن است منجر به نتایج اریب و نامعتبر شود. به همین دلیل جهت مدل بندی متغیرهای فوق، از مدل گزینش برای انصراف های آگاهی بخش استفاده شد. در مدل گزینش، اندازه گیری های مکرر و مکانیزم گمشدگی به صورت توام مدل بندی می شوند. در این مطالعه با توجه به پیوسته بودن متغیرهای پاسخ، مدل گزینش خطی با ماتریس واریانس کواریانس بدون ساختار برای پیامد BCVA در نظر گرفته شد. برای مدل سازی فرایند گمشدگی نیز مدل رگرسیون لجستیک به صورت زیر در نظر گرفته شد که در آن d_i زمان ریزش فرد i و H_{ij} بردار مشاهدات فرد i تا زمان j را نشان می دهند.

$$\text{logit}(p_{ijk}(BCVA_{ijk}, H_{ijk})) = \Phi_0 + \Phi_1 BCVA_{ijk} + \Phi_2 BCVA_{ijk-1}$$

برای متغیر CMT نیز مدل ها به همین صورت در نظر گرفته شد.

گر چه برازش مدل های فوق نیاز به محاسبات پیچیده دارد، اما به دلیل برآوردهای نا اریب و دقیق ترشان مورد توجه قرار گرفته اند. برای برازش مدل های فوق از نرم افزار SAS v.9.1 استفاده شد.

یافته های پژوهش

در این مطالعه 90 نفر از بیماران AMD مرطوب با میانگین سنی $70/88 \pm 1/38$ شرکت کرده بوند که 50 درصد از آنان دارای سایز CNV کمتر از 2 دیسک، 35 درصد با سایز CNV بین 2 تا 4 دیسک و 15 درصد سایز CNV بیشتر از 4 دیسک داشتند. میانگین تعداد تزریق بیواسیزوماب در بین این افراد 2 تزریق بود. نتایج حاصل از برازش مدل گزینش با معادلات

رگرسیونی ذکر شده در قسمت قبل برای پیامد BCVA در جدول شماره 1 گزارش شده است. ضرایب به دست آمده برای فرایند گمشدگی نشان می دهند که احتمال گمشدگی در هر زمان به مشاهده قبلی وابسته است ($\Phi_1 = -3/52$ و $P < 0.001$). با توجه به منفی بودن این ضریب با افزایش BCVA مشاهده شده قبلی، احتمال ریزش کاهش می یابد. هم چنین در صورت زیاد شدن BCVA در زمان ریزش، احتمال گمشدگی کاهش می یابد ($\Phi_2 = -7/24$ و $P < 0.001$). بنا بر این نتایج نیز غیرتصادفی بودن ریزش افراد بر اساس این متغیر تایید شد. بر اساس جدول فوق متغیرهای سن ($P < 0.001$)، تعداد تزریق ($P < 0.01$) و گروه درمانی ($P < 0.026$) در افزایش BCVA بیماران به طور معنی داری موثر هستند.

جدول شماره 1. نتایج حاصل از برازش مدل گزینش برای پیامد BCVA

متغیرها	طبقه	میانگین $\pm$ انحراف معیار	P
سن		$0,016 \pm 0,004$	$< 0,001$
سایز CNV	< 2	$0,078 \pm 0,096$	0,419
	2-4	$0,006 \pm 0,076$	0,937
	< 4	گروه مرجع	
تعداد تزریق		$-0,055 \pm 0,021$	0,010
گروه درمانی	IVB/IVT	$0,336 \pm 0,148$	0,026
	IVB	گروه مرجع	
زمان	هفته 0	$0,068 \pm 0,099$	0,150
	هفته 6	$-0,076 \pm 0,106$	0,475
	هفته 12	$-0,089 \pm 0,102$	0,386
	هفته 18	$-0,139 \pm 0,108$	0,202
	هفته 24	$0,085 \pm 0,100$	0,398
	هفته 38	$-0,049 \pm 0,093$	0,600
	هفته 54	$0,001 \pm 0,088$	0,990
	هفته 68	گروه مرجع	
ضرایب مدل گمشدگی	Φ_1	$-3,910 \pm 0,966$	$< 0,001$
	Φ_2	$-3,529 \pm 0,619$	$< 0,001$
	Φ_3	$7,249 \pm 1,580$	$< 0,001$

نتایج حاصل از برازش مدل گزینش برای پیامد CMT نیز در جدول شماره 2 گزارش شده است. مقادیر P مربوط به ضرایب فرایند گمشدگی برای این پیامد حاکی از عدم وابستگی گمشدگی به مشاهدات قبلی و مقدار ریزش شده‌ی فعلی است. به عبارتی در این جا نیز مطابق با نتیجه حاصل از تست لیتل، فرض MCAR رد نمی‌شود. علاوه بر این نتایج ارائه شده در این جدول نشان می‌دهند که تزریق داخل زجاجیه ای

بیواسیزوماب همراه با تریامسینولون به طور معنی داری موثرتر از تزریق بیواسیزوماب به تنهایی است ($P < 0.017$). یعنی کاهش ضخامت مرکزی ماکولار بیماران گروه IVB/IVT نسبت به گروه IVB به طور متوسط 77/40 میکرو-متر بیشتر بوده است. علاوه بر این مقدار اولیه CMT افراد به طور معنی داری میزان کاهش این پیامد را در مراحل بعد تحت تاثیر قرار می‌دهد. ($P < 0.001$)

جدول شماره 2. نتایج حاصل از برازش مدل گزینش برای پیامد CMT

متغیرها	طبقه	میانگین $\pm$ انحراف معیار	P
سن		0.557 ± 0.66	0.401
سایز CNV	< 2	-8.62 ± 16.46	0.601
	2-4	14.588 ± 13	0.266
	< 4	گروه مرجع	
تعداد تزریق		1.93 ± 3.06	0.529
گروه درمانی	IVB/IVT	77.40 ± 31.4	0.017
	IVB	گروه مرجع	
زمان	هفته 0	140.4 ± 32.99	< 0.001
	هفته 6	2.31 ± 29.17	0.936
	هفته 12	8.32 ± 31.29	0.790
	هفته 18	20.86 ± 30.73	0.493
	هفته 24	27.48 ± 26.52	0.305
	هفته 38	26.11 ± 28.23	0.359
	هفته 54	-1.64 ± 24.46	0.946
	هفته 68	گروه مرجع	
ضرایب مدل گمشدگی	Φ_1	-3.76 ± 1.14	0.001
	Φ_2	-0.91 ± 1.34	0.500
	Φ_3	-0.002 ± 0.029	0.493

بحث و نتیجه گیری

مطالعات طولی و کارآزمایی های بالینی از کارآمدترین و مهم ترین مطالعات در علوم پزشکی محسوب می‌شوند. به دلیل نیاز به پیگیری و ثبت اطلاعات افراد در طول زمان، وجود داده های گمشده در بین مجموعه داده ها جزیی جدا نشدنی در این مطالعات است. داده های گمشده در بسیاری از موارد (با حضور گم شدگی های غیرقابل چشم پوشی) نتایج تحلیل های معمول آماری را به شدت تحت تاثیر قرار می‌دهند به طوری که این تحلیل ها منجر به نتایج

اریب و نامعتبر می‌شوند. از این رو استفاده از روش ها و مدل های آماری پیشرفته در مطالعات طولی و کارآزمایی های بالینی در چند دهه اخیر مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است.

در مقاله حاضر یکی از جدیدترین مدل های آماری که برای داده های طولی با گمشده های غیرقابل چشم پوشی طراحی شده است، به طور جداگانه برای هر یک از پیامدهای مورد نظر، مورد استفاده قرار گرفت. متغیرهای سن، گروه درمانی، تعداد تزریقات

طور معنی داری در افزایش BCVA بیماران موثر گزارش کرد که مطابق با نتایج مقاله اصفهانی و همکاران بود. برای پیامد CMT نیز ضخامت مرکزی اولیه ماکولا به طور معنی داری در کاهش CMT موثر گزارش شد که این نتیجه نیز مطابق با گزارش های اصفهانی و همکاران بود.

بنا بر این تحلیل انجام شده در مطالعه حاضر برخلاف مطالعات قبلی، اثر تزریق داخل زجاجیه ای بیواسیزوماب همراه با تریامسینولون را بر اساس پیامدهای BCVA و CMT به طور معنی داری بهتر از تزریق داخل زجاجیه ای بیواسیزوماب به تنهایی گزارش کرد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی در دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. بدین وسیله از همکاری صمیمانه مرکز تحقیقات چشم لبافی نژاد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مرکز تحقیقات چشم فارابی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران و هم چنین همکاران دانشکده پیراپزشکی تشکر و قدردانی می نمایم.

References

- 1-Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. *Retina* 2005;25:1065-84.
- 2-Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
- 3-Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:912-18.
- 4-Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108: 825-31.
- 5-Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-

دریافتی، ساینز CNV و زمان به عنوان متغیرهای مستقل در این مدل ها لحاظ شدند. مدل استفاده شده به دلیل در نظر گرفتن فرایند گمشدگی، توانایی بالاتری در ارائه نتایج نا اریب و معتبر دارد.

نتایج تحلیل حاضر نشان داد، در کارآزمایی بالینی انجام شده گمشدگی در پیامد BCVA از نوع MNAR و در پیامد CMT، از نوع MCAR بوده است. علاوه بر این نشان داده شد که گروه درمانی به طور معنی داری بر افزایش BCVA و کاهش CMT موثر بوده است (به نفع گروه IVB/IVT). اثر گروه درمانی در مقاله ریاضی اصفهانی و همکاران، (34)، به جز به صورت کوتاه مدت برای پیامد BCVA، معنی دار گزارش نشده بود. در مقاله مذکور از مدل حاشیه ای با معادلات برآوردی تعمیم یافته استفاده شده بود. علاوه بر این با توجه به کاملاً تصادفی بودن گمشده ها در پیامد CMT، انتظار می رفت نتایج تحقیق حاضر در راستای نتایج مقاله فوق باشد. به نظر می رسد این عدم تطابق به دلیل جانمایی انجام شده در مرحله قبل از برازش مدل اتفاق افتاده باشد. علاوه بر این مدل انتخاب شده در این مطالعه با مدل انتخاب شده در گزارش اصفهانی و همکاران متفاوت بوده است. مطالعه حاضر متغیرهای سن و تعداد تزریق را نیز به

- related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult and no classic choroidal neovascularization-Verteporfin in PDT report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131: 541-60.
- 6-Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351: 2805-16.
 - 7-Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136: 407-18.
 - 8-Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, Blumenkranz MS, Fish GE, Gragoudas ES,

- et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes: TAP report no. 3. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1443-54.
- 9-Bressler NM, Bressler SB, Haynes LA, Hao Y, Kaiser PK, Miller JW, et al. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: four-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials: TAP report no. 7. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1283-5.
- 10-Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855-68.
- 11-Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:393-403.
- 12-Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Sergard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929-34.
- 13-Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkuliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:154-62.
- 14-Otani A, Takagi H, Oh H, Koyama S, Sugita G, Ogura Y. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res* 2002;64:162-9.
- 15-Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttan A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3186-93.
- 16-Bartz-Schmidt KU, Holz FG. Introduction to the topic: off-label use of bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:461-2.
- 17-Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
- 18-Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
- 19-Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HP, Eter N, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:463-70.
- 20-Niemeyer M, Hefner L, Jochmann C, Wiedemann P. Intravitreal Bevacizumab for recurring choroidal neovascularisation. *Ophthalmology* 2007;114:158-60.
- 21-Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
- 22-Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- 23-Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, Do DV, Anden EV, Campochiaro PA. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1368-70.
- 24-Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
- 25-Ratimir L, Nikica G. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45:68-73.
- 26-Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizu-

- mab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 006;26:994-8.
- 27-Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Habibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.
- 28-Chen CY, Wong TY, Heriot W. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: A short-term study. *Am J phthalmol* 2007;143:510-12.
- 29-Mackiewicz J, Mankowska A, Dolar-Szczasny J, Zubilewicz A, Oleszczuk A, Nowomiejska K, et al. ntravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration (AMD): preliminary results. *Klin Oczena* 2007;109:146-9.
- 30-Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:439-44.
- 31-Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelisken F, Szurman p, Jaissle G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:941-8.
- 32-Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:68-73.
- 33-Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: One-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006;113:2243-50.
- 34-Riazi-Esfahani M, Ahmadi H, Faghihi H, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab and triamcinolone acetone for neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmic Vis Res* 2008;3:95-101.
- 35-Fitzmaurice GM, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs M. Longitudinal data analysis. London: Chapman and Hall; 2008.
- 36-Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied longitudinal analysis. Wiley: New York; 2004.
- 37-Daniels MJ, Hogan JW. Missing data in longitudinal studies. London: Chapman and Hall; 2008.
- 38-Rubin DB. Multiple imputation for non-response in Surveys. New York: John Wiley & Sons;1987.
- 39-Ibrahim JG, Molenberghs M. Missing data methods in longitudinal studies: a review. National Institute of Health; 2009;18:1-43.



Using Selection Model for Missing Data in Comparing Intravitreal Bevacizumab Injection Alone and in Combination with Triamcinolone Clinical Trial in Age-related Macular Degeneration Patients

Zayeri F¹, Akbarzadehbaghban A², kazemzadeh M³, Ahmadi H⁴, Shahriari M⁵

(Received: 24 Oct. 2012

Accepted: 27 Jan. 2013)

Abstract

Introduction: In the study, the intravitreal bevacizumab injection treatment alone and in combination with triamcinolone, according to the data obtained from a randomized clinical trial using selection model for informative missingness, were compared.

Materials & Methods: In the current study, the modeling was executed on 90 patients with age-related macular degeneration (AMD) having a variety of choroidal neovascularization (CNV) lesions. They had not got any treatment before the beginning of the clinical trials. The patients were randomly assigned into two groups: Intravitreal bevacizumab injection alone and in combination with triamcinolone. To compare the effects of these treatments on these patients, the selection model (for informative missingness) was fitted with the elimination of other covariates. Two major outcomes investigated in this study,

were the variation of best-corrected visual acuity (BCVA) and variation of central macular thickness (CMT).

Findings: The results of selection model for informative missingness revealed that the reduction in CMT in intravitreal bevacizumab injection combined with triamcinolone was more significant than its reduction in intravitreal bevacizumab injection alone (P=0.026).

Discussion & Conclusion: In patients with neovascular AMD, intravitreal bevacizumab injection in combination with triamcinolone significantly leads to better BCVA and lower CMT than intravitreal bevacizumab injection alone.

Keywords: Age-related macular degeneration, Intravitreal bevacizumab injection, Triamcinolone, Missing data, Selection model

1. Proteomics Research Center, School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Dept of Basic Sciences, School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Dept of Biostatistics, School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Ophthalmic Research Center, Labbafinejad Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Dept of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

* (corresponding author)