

Medikal Araştırmalarda Denek Seçiminde Dikkat Edilecek Noktalar ve Sıkça Karşılaşılan **HATALAR**

Doç. Dr. Abdullah Büyükçelik, Prof. Dr. Ahmet Demirkazık
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji AD.

Özet

Bilimin diğer dallarında olduğu gibi, medikal araştırmalarda da klinik bir çalışma için uygun çalışma düzenini belirlemek, çalışmanın başarısı açısından çok önemlidir. Klinik çalışmanın kredibilitesi ve sonuçlarının doğruluğunu belirleyen önemli parametreler arasında, çalışmanın örneklem büyüklüğü ve iyi tanımlanmış denek seçme metotları yer almaktadır.

Bu derlemede, klinik çalışmalar için hasta seçiminde dikkat edilecek noktalar ve bu konuda sık karşılaşılan hatalar üzerinde durulacaktır.

Giriş

Yeni ilaç, tedavi yöntemi, tıbbi cihaz, tıbbi prosedür veya tıbbi bir buluş geliştirildiği zaman güvenliliği ve iddia edildiği şekilde insan üzerinde işlev görüp görmediğinin test edilmesi gerekmektedir. Yeni tıbbi yöntemlerin insan üzerinde denendiği tıbbi çalışmalara klinik çalışmalar denilmektedir. Yeni geliştirilmiş bir yöntemin ilk defa gönüllü bireylerde yapıldığı çalışmalar, güvenliliğin test edildiği çalışmalardır. Güvenliliği belirlenen bu yeni yöntemin daha sonra insanda etkili olup olmadığı test edilir.

Klinik çalışmaları daha iyi anlayabilmek için ilaç geliştirme süreci konusunda bilgi sahibi olunması gereklidir.

İlaç Geliştirme Süreci

İlaç geliştirme süreci komplike, uzun zaman isteyen ve pahalı bir dönemdir. İlaç adayı bir molekülün laboratuvarlardan eczane raflarında yerini almasına kadar geçen süre 10 yıl veya daha uzundur. Amerika Birleşik Devletleri, Food and Drug Administration (FDA) kayıtlarına göre laboratuvardaki ilaç olmaya aday 1000 molekülden ancak bir tanesi klinik çalışmalara girebilmekte, klinik çalışmaya giren beş ilaçtan da ancak bir tanesi tedavi uygulamaları için onaylanmaktadır.

DeneySEL ilaçların çoğu üniversite, araştırma veya ilaç firması laboratuvarlarından çıkmaktadır. Aday molekülün bazı yapısal ve fonksiyonel spesifikasyonu bilgisayar ortamında yapılmakta, ümit vaat eden moleküller ileri aşama testlere geçmektedir. Bu testlerin ilk basamağı, in vitro laboratuvar incelemeleridir.

İn vitro testlerden elde edilen sonuçlar, her zaman insan vücudu için geçerli olmayabilir. Benzer şekilde, laboratuvar incelemesi, molekülün insan için kesin olarak güvenli olduğunu da gösteremez. İn vitro incelemeler molekülün bazı hücre serileri üzerine etkili olduğuna dair önemli bilgiler sağlar. İn vitro çalışmalardan sonra, aday molekül hayvan denekler üzerinde denir. İlaçların farklı canlı türlerinde farklı etkinlik ve güvenlilik profiline sahip olabileceği unutulmamalıdır.

Laboratuvar ve hayvan çalışmalarında ümit vaat eden aday ilacın, insan çalışmaları için onaylanmasından sonra insan çalışmaları başlar. Onaylanan ilaca DeneySEL Yeni İlaç (*Investigational New Drug, IND*) adı verilir. Klinik çalışma fazlarını tamamlayan, güvenli ve etkin olduğu belirlenen ilaç, belli bir hastalık veya hastalık grubunun tedavisinde kullanılmak üzere onaylanır. Bazı moleküller klinik çalışmaların bütün fazlarını tamamlamadan da onay alabilirler.

Hızlandırılmış Onay (*Accelerated Approval*): Çok az tedavi seçeneği olan veya hiçbir tedavi seçeneği bulunmayan ölümcül bir hastalığın tedavisinde dramatik ümit vaat eden bir ilaç, klinik çalışmaların erken dönemlerinde rutin kullanım için FDA tarafından onaylanabilmektedir. Ancak bu, ilaç için kesin onay anlamını taşımaz ve FDA geleneksel onayı vermeden önce ilaç firmalarının klinik çalışmalarını tamamlamasını ve uzun dönemli verilerini ortaya koymasını ister.

DeneySEL Yeni İlaç Tedavisi (*Treatment Investigational New Drug, TIND*): Bazı hastalar, henüz onaylanmamış, ancak hastalıkları için potansiyel yararlı olabilecek tedavi seçeneklerini

içeren klinik çalışmalara girebilmeleri için, gerekli performans statüsüne sahip olmamaları veya beklenen yaşam sürelerinin çok kısa olması nedeniyle veya başka nedenlerden dolayı klinik çalışmalara katılamamaktadırlar. FDA, 1987 yılında etkili tedavi seçeneği olmayan hastalıklar ve klinik çalışmalara katılamayan kişiler için, hastalıkları için potansiyel yararlı olabilecek tedavi seçeneklerine erişim sağlayabilecek yeni bir kategori oluşturmuştur. Bir ilacın bu kategoride olabilmesi için, etkili ve güvenilir olabileceğine dair verileri olmalıdır. Bu kategorideki hastalar, ilacı temin eden hekimleri aracılığıyla üretici firmalara veri de sağlamaktadırlar.

Genişletilmiş Erişim Programı (Expanded Access Programs, EAPs): Klinik çalışmaları tamamlanmış, onay bekleyen ilaçlar için, üretici firma genişletilmiş erişim programını başlatabilir. TIND ve EAPs, körleme, randomizasyon veya eşlenmiş kontrol grubuna ihtiyacı olmayan açık etiketli uygulamalar olarak dikkate alınmalıdır.

Klinik Çalışmalarda Denek Seçimi

Çalışmaya Kaydolma Kriterleri (Enrollment Criteria): Çalışmaya kayıt olma kriterleri, kişilerin klinik bir çalışmaya katılabilme olasılığının belirlendiği kriterlerdir. Kayıt olma kriterleri, demografik özellikler (cinsiyet, yaş), davranışsal faktörler (intravenöz ilaç kullanımı gibi), hastalık durumu (CD4 hücre sayımı ve HIV virüs), mevcut

veya geçmişteki tıbbi öykü (renal disfonksiyon, kanser kemoterapisi kullanımı gibi) gibi özellikleri içerebilmektedir. Çalışmaya kaydolma bireylerin bir kısmı ileri incelemeler ile çalışma dışında tutulabileceği için, “Çalışmaya Kaydolma Kriterleri” “Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri (Inclusion Criteria)” ile karıştırılmamalıdır.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri (Inclusion Criteria): Çalışmaya dahil edilecek deneklerin özelliklerini belirler. **Çalışma Dışı Tutma Kriterleri (Exclusion Criteria)** ise kimlerin çalışma dışında tutulacağını belirler. Literatürde, çalışmaya dahil olma ve çalışma dışı tutulma kriterleri birlikte Denek Seçim Kriterleri (Selection Criteria) olarak bilinir. Bir klinik çalışmada denek seçim kriterleri şu şartları sağlamalıdır.

- ▶ Hastalar için etiği garanti etmelidir.
- ▶ Hastalar için tam güvenliği sağlamalıdır.
- ▶ Seçilen popülasyonun yapılacak uygulama için hasta grubunun iyi bir temsilcisi olduğunu gösterebilmelidir.
- ▶ Kesin ve net bir şekilde belirtilmelidir.

Bütün bu zorunluluklar nedeniyle, denek seçim kriterleri aşağıdaki gruplara ayrılabilir.

- 1. Denek özellikleri:** Burada deneklerin yaşı, cinsiyeti ve yaşam beklentisi gibi özellikleri belirtilir. Tablo 1’de irdelenmesi gerekli denek özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Denek seçim kriteri olarak sorgulanması gereken denek özellikleri

Cinsiyet
Yaş
Arkadaşlık
Eğitim
İrk ve etnik köken
Sosyal ve ekonomik durum
Gebelik ve laktasyon durumu
Sigara, alkol, kafein kullanımı
Alkol veya ilaç bağımlılığı
Diyet ve beslenme durumu
Fizyolojik sınırlamalar ve genetik özellikler
Cerrahi, anatomik ve duyulanım durumu
Çalışma ilacı veya teste karşı aşırı duyarlılık
Diğer ilaçlar veya maddelere karşı aşırı duyarlılık

2. **Hastalık ve tedavisinin özellikleri:** Burada hastalığın tanısı, evresi, hangi testlerin kullanılacağı ve tedavi ile ilgili özellikler belirtilir. Tablo 2'de bu özellikler özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastalık ve tedavisine ait sorgulanması gereken özellikler.

Değerlendirilen hastalarının adı
Mevcut veya geçmişte kullanılan ilaç veya ilaç dışı tedaviler
Çalışma dışı ilacın veya ilaç dışı tedavinin vücuttan temizlenme zamanı
Başka hastalık öyküsü
Güncel klinik durum
Daha önce hastaneye yatış işlemleri
Eş zamanlı kullanılan ilaç / ilaçlar veya ilaç dışı tedavi yöntemleri

3. **Çevresel ve diğer faktörler:** Bazen spesifik bir hastalık için spesifik bir çevre belirlenmesi gerekebilir. Bilgilendirilmiş onay formu gibi, etik kriterler de bu bölümde yer alır. Tablo 3'te bu faktörler belirtilmiştir.

Tablo 3. Denek seçiminde sorgulanması gereken çevresel, etik ve diğer faktörler.

Hasta alımı ve bilgilendirilmiş onay formu
Başka bir ilaç çalışmasına katılıp katılmama
Aynı çalışmanın farklı bölümlerine veya aynı ilacı kullanan başka çalışmalara katılma
Sağlık kurumu ve çevresel faktörler
Araştırmacı zamanı
Coğrafi yerleşim
Adli dava ve çalışma sonu sakatlanmalar

4. **Güvenlilik kriterleri:** Bu bölümde klinik olarak kabul edilemeyecek noktalar belirlenir. Tablo 4'te güvenlilik kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 4. Denek seçiminde güvenlilik kriterleri

Fizik muayene
Klinik olarak kabul edilebilirlik
Elektrokardiyogram değerlendirmesi
Gerektiği zaman spesifik testler
Oftalmolojik ve laboratuvar testleri

Genel olarak araştırmacılar, deneysel tedaviye olasılıkla daha iyi cevabı verecek bireyleri seçme gibi bir eğilim olabilir. Örneğin birçok çalışmada aktif enfeksiyonu olan veya kronik hepatit gibi önceden var olan tıbbi sorunları olan hastalar çalışma dışı tutulmaktadır. Eş zamanlı başka ilaç kullanımı, deneysel ilacın etkinliğini değiştirebileceği veya beklenilmeyen yan etkilere neden olabileceği gerekçeleriyle çalışma dışı tutma kriterleri olabilmektedir. Aktif madde bağımlılığı, çalışmaya uyumu önemli ölçüde bozacağı gerekçesiyle çalışma dışı tutma kriteri sayılmaktadır.

Bununla birlikte çalışma popülasyonunun, ilacın pratikte kullanılacağı genel popülasyona benzeyen geniş bir katılımcı aralığını kapsaması önemlidir. Aksi halde, tedavi seçeneği test edilen ideal aday popülasyonunda, rutin pratik uygulamalara göre daha ümit verici sonuçlar sergilenebilmektedir.

HIV tedavi çalışmalarının çoğunluğu, AİDS'ten etkilenen ve çalışmaya katılma eğilimi olan beyaz homoseksüel erkeklerde yapılmıştır. Ancak HIV'den etkilenen kadınlar, farklı ırklar, intravenöz ilaç bağımlıları ve dindar kesimler de vardır. Bu nedenle çalışma popülasyonunun, hastalıktan etkilenen popülasyonun kesitsel iyi bir temsilcisi olması gerekmektedir. Örneğin, son zamanlarda yapılan çalışmalar, Afrika göçmenlerinin soyundan gelenlerin efavirenz (Sustiva) isimli ilacı beyazlara göre daha yavaş metabolize ettiklerini ve bundan dolayı da kan ilaç seviyelerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Doğurganlık çağındaki kadınlar, deneysel ajanın fetüs üzerine potansiyel zararlı etki gösterebileceği ve doğum defektlerine neden olabileceği gerekçesiyle rutin olarak klinik çalışmalar dışında tutulmuştur. Günümüzde, emziren ve hamile kadınlar birçok çalışmada halen rutin olarak çalışma dışı tutulmaktadır. Yaşamı tehdit eden durumlar veya hamilelikle ilgili uygulamalarla ilgili çalışmalar bunların dışındadır. Yakın zamanlarda, ilaçların her iki cinsiyette de çalışılması gerektiği konsensüsü ortaya çıkmıştır. Hamile kalma potansiyeli olan kadınların veya bu kadınların eşlerinin, etkili bir hamilelikten korunma yöntemini, en azından çalışma süresince ve bazen de çalışmadan sonraki bir zaman dilimi boyunca uygulamaları gerekmektedir.

Birçok ilaç ilk önce erişkin bireyde test edilir, eğer gerekirse daha sonra çocuklarda denir. Örneğin birçok AİDS çalışmasında, çalışmadaki bireylerin en az 13 veya 15 yaşında olması istenmektedir. Bu

arada birçok hekim onaylanmış ilaçları erişkinde kullanırken, çocuklarda kullanımı ise çoğunlukla off-label olmakta ve farmakokinetiği ve optimal dozu tahminlere dayanmaktadır. Bu nedenle, pediatrik ilaç çalışmalarını teşvik etmek için, 1997 yılında ABD hükümeti çocuklarda denenmiş ilaçların patentlerinin korumasını sağlayan düzenlemeyi sağlamıştır. Çocukların da bazı ilaç çalışmalarına alınması için gerekli düzenlemeyi belirleyecek çalışmalar devam etmektedir.

Denek Sayısı ve Çalışma Süresi

Denek seçim kriterleri belirlendikten sonra, test edilen hipotezin kabul veya reddedilmesi için istatistiki açıdan anlamlı farkı ortaya koyacak gerekli denek sayısının belirlenmesi unutulmamalıdır. Bu sayıya örneklem büyüklüğü (*sample size*) denilmektedir. Toksisiteyi belirlemek için küçük bir popülasyon yeterli olurken, etkinliği belirlemek için daha fazla deneye ihtiyaç vardır. Bir deneysel çalışmada, daha az denek içeren popülasyonla elde edilen verilerin gerçek etkiyi gösterme yerine, şans eseri ortaya çıkma olasılığı vardır. Bundan dolayı, araştırmacılar istatistiki açıdan anlamlı fark oluşturacak veya şans eseri sonucun ortaya çıkma olasılığını en aza indirecek yeterli sayıda deneyi çalışmaya almaya çalışmalıdırlar. Çalışma süresince bazı deneklerin de çalışmadan ayrılabilmesi gerçeği hesaplanmalıdır. Bir çalışmanın istatistik açıdan anlamlı veri çıkarabilme yeteneğine çalışmanın gücü denmektedir (*power*).

Denek sayısı yanında, klinik bir çalışmanın kredibilitesini belirleyen önemli bir faktör de çalışmanın süresidir. Uzun süreli çalışmalar, kısa soluklu çalışmalara göre daha çok veri sağlar. Ayrıca, daha önce de belirtildiği üzere, bazı yan

etkiler ilacın daha uzun süreli kullanımında ortaya çıkabilmektedir (diyabet veya kalp krizi gibi) ancak bu durumun tersi de mümkündür. Yani bazı yan etkiler (gastrointestinal yan etki gibi) zaman içinde düzelebilir. Bazı durumlarda da, ilaç ilk başta etkili gibi dururken, sonraları bu etkinliği ortadan kalkabilir (nükleozid revers transkriptaz inhibitör monoterapisinde olduğu gibi). Diğer taraftan, bazı ilaçlar için etkinliğin ortaya çıkması için (örneğin antidepresanlar) zaman geçmesi gerekebilir ve bu yüzden de erken dönemde ilaç dışlanmamalıdır.

Kaynaklar:

1. W. d'Hollosy. An ontology to conceptualize domain knowledge needed to determine relevant study variables for new clinical trials. Computers and Biomedical Research, 1996.
2. Pocock SJ. Clinical Trials: A Practical Approach. Chichester: John Wiley & Sons, 1983.
3. Temple R. Current definitions of phases of investigation and the role of the FDA in the conduct of clinical trials. Am Heart J, 2000; 139: S133-5.
4. Franks P. Clinical Trials. Family Medicine, 1998; 20:443-8.
5. Wooding WM. Planning Pharmaceutical Clinical Trials. New York: John Wiley & Sons, 1994.
6. Jeffcoat MK. Principles and Pitfalls of Clinical Trials Design. J Periodontol, 1992; 63:1045-51.
7. Spilker B. Guide to Clinical Studies and Development Protocols. 1985.
8. Joseph F. Collins. Planning patient recruitment; Fantasy and Reality. Stat Med, 1984;3:435-43.
9. Piantadosi S. Factorial designs. In: Redmond C, Colton T, eds, Biostatistics in Clinical Trials. Chichester: John Wiley & Sons, 2000;193-200.