

ilaç araştırmaları ve

infeksiyon hastalıkları

Uzm. Dr. Gülay Sain Güven
Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AD
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

İnfeksiyon Hastalıklarında Klinik Çalışmalar

28 **iku** Yıl 2007 Sayı 16

Antibakteriyel Tedavi Alternatiflerinin Etkinlik ve Güvenliliğinin Karşılaştırıldığı Çalışmalar

Günümüzde antibakteriyel tedavi alternatiflerinin etkinlik ve güvenliliğini göstermek amacıyla yapılan çalışmaların aşağıda belirtilen tasarım özelliklerine uygun olması gerekmektedir:

- Prospektif
- Randomize kontrollü
- Karşılaştırma grubu olarak bilinen en iyi tedavinin (altın standard) kullanılması

Kontrollü klinik çalışma tasarımı Şekil 1’de özetlenmiştir.

Antibakteriyel tedavi alternatiflerinin etkinlik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı protokollerde çoğunlukla hastaların şu andaki epizodlarının tedavisi için çalışmaya dahil edilmeden önce **sistemik antibakteriyel ilaç almamış** olmaları gerekmektedir. Bu kriteri uyulamayan durumlarda hastalar çalışmaya dahil edilememektedir. Türkiye’de antibiyotik kullanımının kontrolsüz olması ve reçetesiz antibiyotik kullanımının yaygınlığı gibi nedenlerle hastalar sağlık kurumlarına çoğu kez bir doz bile olsa antibiyotik almış olarak başvurmaktadır. Bir klinik çalışmaya araştırmacı olarak katılırken ve çalışmaya alınacak hasta sayısı tahmin edilirken bu faktör dikkate alınmalıdır.

Antifungal Tedavi Alternatiflerinin Etkinlik ve Güvenliliğinin Karşılaştırıldığı Çalışmalar

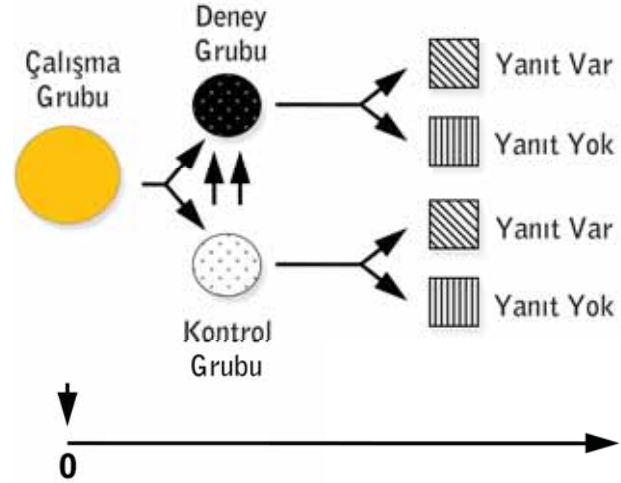
Bu çalışmalarda hem dünyada, hem de Türkiye’de ortak olan bazı güçlükler mevcut olup bunların başında sistemik fungal infeksiyonların sık bulunmaması sayılabilir (Tablo 1).

Bu nedenle, bu endikasyonda yapılan klinik çalışmalarda onkoloji, hematoloji, immünoloji gibi bağışıklık sisteminin baskılandığı hastaların sık olduğu branşlarla işbirliği yapılmasında yarar vardır.

Tablo 1. Antifungal Klinik Çalışmalardaki Sorunlar.

- Sistemik fungal infeksiyon azlığı
- Etken ve belirtilerin değişkenliği
- Kesin tanı güçlüğü
- Sonuç değerlendirmede güçlük

Şekil 1. Kontrollü Klinik Çalışma Tasarımı.



Diğer sorunlar ise fungal infeksiyonlarda etkenin belirlenmesindeki güçlükler, belirtilerin değişkenliği nedeniyle ayırıcı tanı güçlüğü ve tedaviye yanıtı değerlendirmedeki güçlüklerdir.

Antifungal ilaçların test edildiği klinik araştırmalardaki bu sorunlar nedeniyle, bu endikasyonda yapılacak çalışmaların tasarımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiye ulaşmak isteyenlerin Rex ve Powers’ın yakın zamanda yayımlanmış olan makalelerine başvurularında yarar vardır:

- Rex JH, et al. Need for alternative trial designs and evaluation strategies for therapeutic studies of invasive mycoses. Clin Infect Dis 2001; 33: 95-106.
- Powers JH: Alternative trial designs for antifungal drugs - Time to talk. Clin Infect Dis 2001; 33: 107-109.

Bilgilendirilmiş Onay Formu Almak

- Hastaya çalışmanın amacını açık ve net olarak anlatmak çok önemli ve gereklidir.
- Çalışmaya katılmanın riskleri ve yararları hastanın anlayacağı dille ve dürüst olarak anlatılmalıdır.
- Çalışma ilacı ile ilgili var olan bilgileri ayrıntılı olarak anlatmak gerekir. Öte yandan, çalışmaya girmenize verilecek tedavi seçenekleri konusunda da hasta bilgilendirilmelidir.

- Son derece önemli bir nokta da çalışma programını anlatmaktır. Böylece, çalışmaya katıldığı takdirde hastadan beklenenleri de hastanın açık olarak anlamış olması sağlanır. Özellikle uzun süreli tedavi gerektiren infeksiyonlarda hangi günlerde kontrole geleceği, bu kontrollerde hangi muayenelerin ve testlerin yapılacağı, evinde dolduracağı kart ya da günlükler varsa nasıl doldurması gerektiği gibi ayrıntıları hasta baştan itibaren bilmez ya da tam olarak anlamazsa çalışmayı tamamlamadan çekilmektedir.

Hasta Uyumu

- Akut ve ateşli hastalık durumunda hastanın hastane dışında izlenmesi oldukça güç olmakta, özellikle hastanın her gün gelmesi gereken kontrol ziyaretlerinde aksamalar olmaktadır.
- Hastanın hasta tarafından izlenebilecek semptomların kaydedildiği günlük izlem kartlarının ya da günlüklerinin doldurulması hastalara ayrıntılı ve açık olarak anlatılmalıdır.
- Kullanılan ilaç kutularının veya kullanılmayan ilaçların geri getirilmesi gerektiği tekrar tekrar hatırlatılmalıdır.
- Tedavi ile hastalar iyileştiklerinde tedavi sonrası kontrollere gelmeyebilmektedir. Bunu önlemek için hastalarla önceden yeterince zaman ayırarak konuşmalı ve tedavi sonrası ziyaretlere gelmeleri mutlaka sağlanmalıdır.

Diğer Sorunlar

- Hastayı takip eden diğer bölümlerle konuşmak, çalışma hakkında bilgilendirmek gerekmektedir. Böylece hasta çalışma boyunca alması gereken diğer tedavileri (kemoterapi, radyoterapi gibi) alırken çalışma ilacının kullanılması ile ilgili aksama olmaması sağlanabilecektir.
- Tüm klinik çalışmalarda olduğu gibi infeksiyon hastalıklarındaki çalışmalarda da araştırmacının yeterli zamanı ayırması gerekmektedir.
- Bazen, hastayı randomize etmeden ve çalışmaya almadan önce bazı testleri yapıp, ilgili formları göndermek ve gelecek cevaba göre hastayı randomize etmek gerekmektedir. Bu durumlarda, özellikle akut infeksiyonlarda hastayı kısa da olsa bu süre boyunca tedavisiz bırakmanın klinik ve etik olarak uygun olup olmadığı önceden tartışılmalı ve kararlaştırılmalıdır.

- Hasta kayıt formlarının doldurulması da epey zaman ve emek gerektiren bir iştir. Bu iş için merkezlerde çalışma koordinatörü ya da araştırmacı hemşiresi bulunması çok yararlı olmaktadır.
- Tedaviye yanıtızlık kararının verilmesi durumunda alternatif yaklaşımların önceden planlanmış olması gereklidir. Böylece, tedaviye yanıt alınmadığı için çalışma dışında kalan hastanın gerekli klinik bakımı almasında aksama olmaması sağlanmalıdır. Aynı şekilde, yan etki nedeniyle hastanın çalışmadan çıkarılması durumunda da alternatif tedavileri önceden planlamakta yarar vardır.
- Çalışmaların monitörizasyonunun yapılması ile kaydedilen verilerin tamlığı ve doğruluğu sağlanmaktadır. Aynı şekilde, çok fazla kırtasiye işi olan klinik çalışmalarda dokümantasyonun kontrolü ve düzgün yapılabilmesinde de monitörler çok yardımcı olmaktadır. Böylece, zaman zaman yapılan yoklama (*audit*) ziyaretlerinin başarılı geçmesi sağlanabilmektedir.

