

Büyükteç Altında

Dr. Selda Emre Aydıngöz
Serbest Tıbbi Yazar/Editör

Ruhsatlandırma Öncesi ve Sonrası Klinik İlaç Araştırması Tasarımları

Yeni geliştirilen bir ilacın toplumun kullanımına sunulmasından önce ve ruhsatlı olarak kullanımı sırasında, çeşitli aşamalardan oluşan bilimsel araştırmalar ile insanlar üzerinde klinik olarak denenmesi zorunludur. Bu araştırmaların tasarlanması, elde edilecek verinin değerini belirleyen ilk ve en önemli aşamadır. Temel olarak tüm bilimsel çalışmalar için geçerli olan deneysel tasarım ilkeleri klinik ilaç araştırmaları için de geçerlidir. Klinik ilaç araştırmaları için kabul edilen en güçlü tasarım randomize, plasebo kontrollü, çift-kör tasarımdır. Bu yazıda klinik ilaç araştırmalarında kullanılan tüm tasarımların tanımları, özellikleri ve hangi durumlarda tercih edildikleri üzerine bilgiler verilecektir.

Klinik ilaç araştırmalarında; ilaç geliştirme fazına (ruhsat öncesi ya da sonrası), kullanılacak ilaca, ilacın uygulanacağı hastalığa, gönüllü popülasyonuna, etik nedenlere, mali nedenlere ve uygulanabilirlik özelliklerine göre farklı tasarımlar kullanılabilir. Bu araştırmaların tasarımı, elde edilecek verinin değerini belirleyen en önemli unsurdur.

Bu yazıda klinik ilaç araştırmalarının fazına göre en sık kullanılan çalışma tasarımları ve bu tasarımların özellikleri özetlenecektir. Öncelikle klinik ilaç araştırmalarında kullanılan temel tasarım türleri tanımlanacak, takiben ruhsat öncesi ve sonrası dönemde hangi tasarımların tercih edildiği anlatılacaktır. Son olarak, bir çalışmanın tasarımına karar verirken izlenmesi gereken yol ile ilgili pratik bilgiler verilecektir.

Genel Olarak Klinik Çalışma Tasarımı

Bir çalışmanın tasarımı dendiğinde farklı tasarım değişkenleri kastedilmektedir. Bu değişkenleri şu başlıklara ayırabiliriz:

- Zamansal seyir
- Grup sayısı
- Çalışılan ilacın türü
- Çalışmanın günlük klinik uygulamaya müdahale içerip içermemesi
- Diğer

Bu değişkenlere göre çok sayıda farklı tasarımlar uygulanabilmektedir. Bu tasarımların önde gelenleri Tablo 1'de verilmiştir.

Zamansal Seyir

Bir çalışma, dahil edilen gönüllülerin zaman içinde izlenmesine göre retrospektif, prospektif ya da kesitsel özellik alabilir.

Retrospektif çalışmalar, hastaların şu an dan geçmişe yönelik ya da geçmişten bu güne yönelik olarak verilerinin değerlendirildiği çalışmalardır. Hasta olan ve olmayan iki grubun dahil edilip geçmişlerinde olan ve hastalık gelişimi için risk faktörü olabilecek değişkenlerin belirlenmesine yönelik retrospektif çalışmalara **vaka-kontrol (case-control)** çalışmaları adı verilmektedir. Vaka-kontrol çalışmalarına örnek olarak, Hunter ve ark.'ın (1997) meme kanseri gelişimi için çevresel östrojenlerin risk faktörü olup olmadığının değerlendirildiği, meme kanseri olan (vaka) ve olmayan (kontrol) gönüllülerin maruziyetinin göstergesi olarak geçmişteki kan organoklorin düzeylerinin karşılaştırıldığı vaka-kontrol çalışması verilebilir. Retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler geçmişteki olayların tanımlanmasının ve gerçek

Tablo 1. Klinik ilaç araştırmalarında kullanılan temel çalışma tasarımları.

Tasarım Değişkeni	Tasarım
Zamansal seyir	Retrospektif Prospektif Kesitsel
Grup sayısı	Tek kollu İki kollu Çok (>2) kollu Tek bir hasta
Çalışılan ilacın türü	Tedavi edici Profilaktik
Çalışmanın günlük klinik uygulamaya müdahale içerip içermemesi	Gözlemsel Deneysel
Diğer	Tek merkezli vs. çok merkezli Ulusal vs. uluslararası Tanısal Yaşam kalitesi Farmakoeconomik Tarama çalışmaları Diğer

kontrol grubunun oluşturulmasının güçlüğü gibi nedenlerle prospektif çalışma verilerine göre daha az değer taşımaktadır.

Prospektif çalışmalar, hastaların ileriye dönük olarak izlendiği ve verilerinin toplandığı çalışmalardır. Araştırmanın temel sorusuna yönelik ortam yaratılarak izleme süresi sonunda ne olduğu değerlendirilir. Değerlendirmeye temel oluşturan gönüllülerin bazal verileri tarihsel ya da prospektif olarak elde edilebilir. Daha sonra araştırılan ilaç, gönüllüler üzerinde uygulanarak sonuçları değerlendirilir. Klinik ilaç araştırmaları mümkünse hep prospektif olarak tasarlanmalıdır. İlaç araştırmaları dışında sağlıklı gönüllülerin, bir hastalığın olası risk etkenlerine sahip olup olmamalarına göre gruplara ayrılıp izlendiği ve izlem süresi sonunda her bir grupta hastalığın insidansının değerlendirildiği çalışmalara **kohort çalışma** adı verilmektedir. Kohort çalışmalarına, gönüllülerin 50 yılı aşkın süredir izlendiği, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin araştırıldığı ünlü Framingham Kalp Çalışması örnek verilebilir.

Kesitsel çalışmalar, gönüllülerin hiç izlenmedikleri ya da çok kısa süre (10 haftaya kadar)

izlendikleri çalışmalardır. Ruhsat öncesi yapılan kesitsel çalışmalarda gönüllüler genellikle çalışma gruplarından birine dahil edilip kısa süre izlenirler. Ruhsat sonrası kesitsel çalışmalar genellikle prevalans çalışmalarıdır. Bildirilen ilaca maruz kalınmaya ve kaydedilen sonuçlara göre veriler değerlendirilir. Bu çalışmaları zaman içinde bir anın fotoğrafını çeken, bu anı sergileyen çalışmalar olarak değerlendirmek gerekir.

Grup Sayısı

Klinik ilaç araştırmalarının tasarımları, araştırmaya alınan gönüllülerin dahil edilecekleri grupların sayısına göre tek, çift, ya da çoklu gruplu (kollu) çalışmalar olarak sınıflandırılır.

Tek kollu çalışmalar adından da anlaşılacağı gibi sadece bir grubun olduğu ve bu gruptaki tüm gönüllülerin aynı şekilde tedavi edildiği çalışmalardır.

Çift ya da çok kollu çalışmalar, klinik ilaç araştırmalarında en sık kullanılan ve en değerli grup sayısı tasarımıdır. Bu çalışmalarda gönüllüler çalışma gruplarından birine dahil edilir ve her gruba çalışmanın amacına uygun farklı bir işlem uygulanır. Bu tür çalışmalar için gruplara uygulanan tedaviye, bu tedavinin verilmiş sırasına, kontrol grubu türüne, körlük durumuna, randomizasyon uygulanıp uygulanmamasına göre farklı tasarımlar söz konusudur. Bu tasarım özelliklerini kısaca şöyle tanımlayabiliriz:

Paralel vs. Çapraz Tasarım: Paralel tasarım ilaç çalışmalarında en sık kullanılan tasarımıdır. Bu tasarımda gönüllüler çalışma gruplarından birine dahil edilirler ve çalışma tamamlanana kadar o gruba uygulanan tedaviyi alırlar. Çapraz tasarımlı çalışmalarda ise her gönüllü, çalışmada uygulanan tüm tedavi seçeneklerini sırasıyla alır. Çapraz tasarım, paralel tasarıma göre daha güçlü sonuçlar verir. Hassasiyetinin fazla olması ve verinin değişkenliğinin az olması nedeniyle aynı etkiyi elde etmek için çapraz tasarımlı çalışmalarda daha az sayıda gönüllüye gerek duyulmaktadır. Bu avantajlarının yanısıra çapraz

tasarımın her tıbbi duruma uygulanamaması (sadece stabil kronik hastalıklarda kullanılabilir), gönüllü takipsizlik oranının yüksek olması gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Kontrol Grubu Türleri: Kontrol olarak kullanılacak gruplar; tarihsel kontrol, plasebo kontrol, aktif ilaç kontrol, tedavisiz kontrol, cerrahi teda-

vi/tıbbi cihaz/fizik tedavi gibi başka bir tedavi şekli uygulanan kontrol grupları olabilir. Tarihsel kontrol gurubu verileri, mevcut çalışmalardan, benzer hasta grubuna ait elde olan verilerden ya da çalışmaya alınan gönüllülerin kendi verilerinden oluşabilir. Plasebo kontrol, değerlendirilen ilaca fiziksel olarak benzeyen ama inaktif olan tedavilerin uygulandığı gruplardır. Farklı iki uygulama formunun (örn. oral vs. intravenöz) karşılaştırıldığı çalışmalarda plasebo kontrolün sağlanması için, her tedavi kolundaki hastanın kendi grubundaki aktif ilacı ve diğer gruptaki karşılaştırma formu şeklindeki plasebo-yu alması şeklindeki uygulamaya *double-dummy* denmektedir. Aktif ilaç, değerlendirilen ilaç ile karşılaştırılan başka bir ilaç, aynı ilacın farklı dozu ya da uygulama şekli olabilir. Bir çalışmada kontrol grubu varlığı ve türü çalışmanın amacına, çalışılan hastalığa, ilaca ve gönüllülerin özel koşullarına, etik ve pratik koşullara göre belirlenmelidir.

Randomizasyon: Çalışmaya dahil edilecek gönüllülerin, çalışma gruplarına rastgele atanmaları işlemidir. Randomizasyon, gönüllülerin tedavi gruplarına isteyerek ya da istemeden taraflı olarak seçilmesine engel olarak, çalışma sonucunun olabildiğince araştırılan ilaçtan kaynaklanmasını sağlar. Bu yöntem sayesinde klinik araştırmaların kalitesi son yıllarda belirgin şekilde artmıştır. Çalışılan hastalığa, ilaca ve çalışma popülasyonuna göre basit, tabakalı ya da blokla randomizasyon yöntemi kullanılabilir.

Körlük: Çalışmada elde edilecek verilerin, yapılacak gözlemlerin tarafsızlığını sağlamak için araştırmacı, hasta ve analiz eden istatistikçinin hepsinin beraber ya da herhangi birinin, gönüllülerin hangi tedavi koluna atandıklarını bilmemeleri durumudur.

Gerekli koşullar sağlandığı takdirde ruhsat öncesi dönem için en geçerli klinik ilaç araştırması tasarımı, paralel çift-kollu, çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize klinik çalışma tasarımıdır. Literatürde bu tip çalışmalara çokça rastlanmaktadır. Örnek olarak Adkinson ve ark. (1997) tarafından alerjik astımlı çocuklarda immünoterapinin etkisinin değerlendirildiği çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize çalışma verilebilir.

Çalışılan İlacın Türü

Klinik ilaç araştırması tasarımlarından bahsederken genellikle tedavi edici ilaçların kullanıldığı çalışmaların tasarımları kastedilmektedir. Profilaktik bir ilacın, aşılardan vb. denendiği çalışmalarda özel tasarımların uygulanması gerekir.

Gözlemsel vs. Deneysel Çalışmalar

Gözlemsel ya da tanımlayıcı çalışmalar gönüllünün klinik izlemine müdahale edilmeksizin, bir hastalığın klinik seyri, tedavinin etkililiği, güvenliliği, hasta özellikleri vs. hakkında bilgi toplamak amacıyla yapılan, olayların pasif olarak izlendiği ve raporlandığı çalışmalardır. Bu çalışmaların tümü ruhsat öncesi dönemde yapılmaktadır. Bu çalışmalar dışında, hastanın tanı, tedavi ve izlem yaklaşımlarına müdahale edilerek bu müdahalenin sonucunun değerlendirildiği çalışmalar deneysel çalışmalardır. Kontrollü koşullarda yapıldığı için sonuçları daha güvenilir olan deneysel çalışmaların yanında gözlemsel çalışmalar gerçek hayatı daha iyi yansıtması açısından üstünlük taşımaktadır.

Diğer Tasarım Özellikleri

Yukarıda sayılanlar dışında bir çalışmanın merkez sayısı, dahil olan ülkeler ve özel konusu (yaşam kalitesi, farmakoekonomi, tarama çalışmaları) da tasarımı belirleyen diğer bileşenlerdir.

Ruhsat Öncesi ve Sonrası Dönemde Tercih Edilen Çalışma Tasarımları

Klinik ilaç araştırmalarında kullanılan tasarımlar, araştırmanın ruhsat öncesi ya da ruhsat sonrası döneme ait olmasına göre değişmekle birlikte, faz I-III (ruhsat öncesi) çalışmalarda kullanılan tasarımların faz IV (ruhsat sonrası) çalışmalarda da kullanıldığı ya da daha ender olarak tersi oldu-

Tablo 2. Ruhsat öncesi ve sonrasında en çok tercih edilen çalışma tasarımları.

Çalışma Tasarımı	Avantajı	Dezavantajı
Ruhsat öncesi (faz I-III) çalışmalar		
Randomize kontrollü çalışma	<ul style="list-style-type: none"> En değerli çalışma tasarımı Bilinmeyen ya da ölçülemeyen değişkenlerin etkisini kontrol edebilen tek tasarım 	<ul style="list-style-type: none"> Pahalı Deneysel (gerçek koşullardan farklı) Uygulaması zor Etik sorunlar olabilir
Tek kollu tarihsel kontrollü çalışma	<ul style="list-style-type: none"> Plasebonun uygulanmadığı, karşılaştırma ilacının bulunmadığı durumlarda uygun Uygulaması daha kolay Etik olarak daha uygun 	<ul style="list-style-type: none"> Elde edilen veri randomize kontrollü çalışma kadar değerli değil
Ruhsat sonrası (faz IV) çalışmalar		
Kohort çalışması	<ul style="list-style-type: none"> Çok sayıda sonuç ve seyrek risk faktörleri değerlendirilebilir Kontrol grubu sorunu yok 	<ul style="list-style-type: none"> Pahalı Prospektif yapıldığında tamamlanması yıllar alabilir
Vaka kontrol çalışması	<ul style="list-style-type: none"> Risk faktörlerinin belirlenmesi için uygun Kohorta göre daha kolay, hızlı ve ucuz 	<ul style="list-style-type: none"> Geçmişteki olayların tanımlanması güç Gerçek kontrol grubunun oluşturulması zor
Gözlemsel/tanımlayıcı çalışma	<ul style="list-style-type: none"> Gerçek klinik durumu yansıtır 	<ul style="list-style-type: none"> Değişkenler kontrol edilemez, etki-sonuç çıkarımı doğru olarak yapılamaz
Taramalar ya da prevalans çalışmaları	<ul style="list-style-type: none"> Hastalık sıklığını belirlemek için en uygun tasarımıdır 	<ul style="list-style-type: none"> Değişkenler kontrol edilemez, etki-sonuç çıkarımı doğru olarak yapılamaz
Vaka raporu	<ul style="list-style-type: none"> Ucuz, kolay 	<ul style="list-style-type: none"> Herhangi bir hipotezin test edilmesinde kullanılamaz Elde edilen verinin değeri sınırlı

Gerekli koşullar sağlandığı takdirde ruhsat öncesi dönem için en geçerli klinik ilaç araştırması tasarımı, paralel çift-kollu, çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize klinik çalışma tasarımıdır.

ğu durumlar mümkündür. Genel hatları ile ruhsat öncesi ve sonrasında en çok tercih edilen çalışma tasarımları ve özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Klinik İlaç Araştırmalarının Tasarımlarının Belirlenmesi

Buraya kadar genel hatları ile özetlenmeye çalışılan klinik ilaç araştırmalarında kullanılan tasarımlara ve bu tasarımların avantaj/dezavantajlarına bakıldığında bir çalışmanın ne şekilde tasarlanması gerektiğine yönelik ipuçlarını elde etmiş oluyoruz. Doğru tasarıma ulaşmak için bir araştırmacının şu soruların cevabını vermesi gerekir:

1. Çalışmanın amacı nedir?
2. Çalışma sonucunda elde edilecek çıkarımın hangi değerde olması bekleniyor?
3. Çalışılacak hastalık, ilaç ve hasta grubunun dikkat edilmesi gereken bir özelliği var mıdır?
4. Çalışılacak tedavinin alternatifi var mıdır? Kontrol grubu kullanılmalı mıdır? Hangi kontrol grubu kullanılmalıdır?
5. Çalışmaya ne kadar maliyet ayrılabilir?
6. Çalışmaya ne kadar süre ayrılabilir?
7. Çalışmaya ne kadar personel ayrılabilir?
8. Çalışmanın yapılacağı merkezlerin olanakları nelerdir? Çalışma pratik olarak uygulanabilir mi?
9. Düşünülen tasarım; hastalık, ilaç ve hasta grubu göz önüne alındığında etik midir?

Bu soruların cevapları sonucunda araştırmacı uygun çalışma tasarımına ulaşacaktır. Çalışma tasarımının belirlenmesi sırasında burada özetlenen genel ilkeler ışığında her bir tasarımın özel koşullarının dikkate alınması önemlidir.

Sonuç olarak, klinik ilaç araştırmalarının tasarımı, elde edilecek verinin değerini belirleyen en önemli etkidir. Bu araştırmaların tasarlanması sırasında, çalışmanın fayı, amacı, ilacın ve hastalığın özellikleri, zaman, maliyet ve klinik uygulanabilirlik gözönüne alınmalı ve her bir tasarım türünün özellikleri bilinmelidir. ■

Kaynaklar

1. Adkinson NF, et al., A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. N Engl J Med. 1997;336(5):324-31.
2. Dawber TR, et al., Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health. 1951;41(3):279-81.
3. Hunter DJ, et al., Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 1997;337(18):1253-8.
4. Motulsky H. Intuitive Biostatistics. Oxford University Press. New York. 1995.
5. Niebuhr BR. Handbook of Clinical Trial and Epidemiological Research Designs. 2000.
6. Özdemir O. Medikal İstatistik. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005.
7. Spilker B. Guide to Clinical Trials. Raven Press. New York. 1991.



Çapraz Gruplu Çalışmalar

Doç. Dr. Oktay Özdemir
Omega CRO

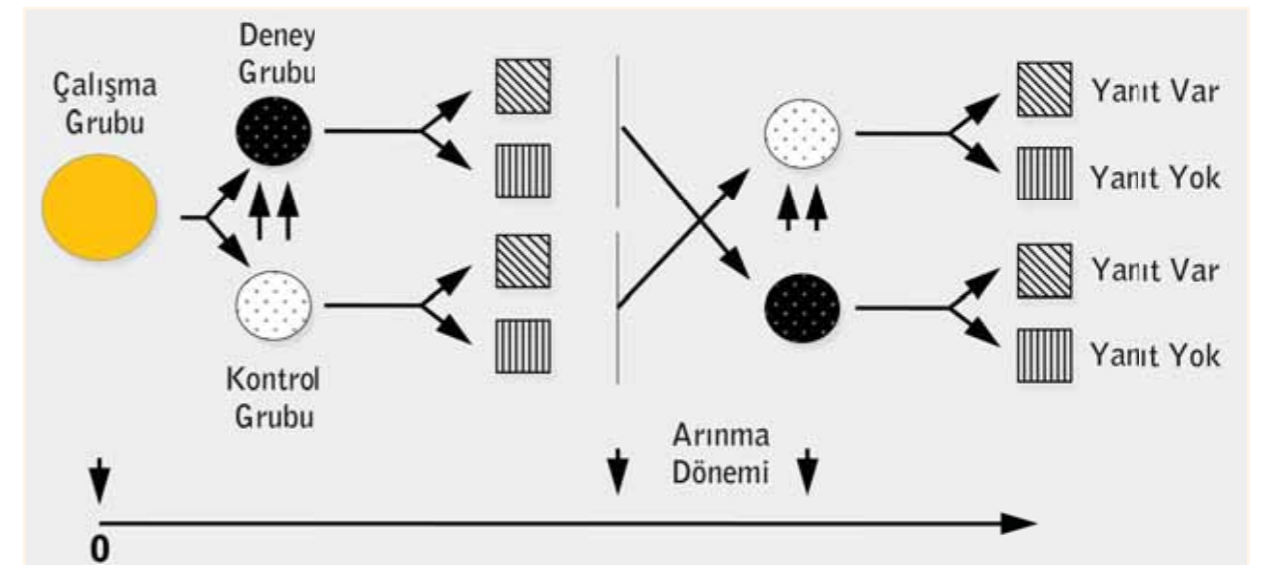
İki ya da daha fazla hasta grubunun bir çalışmanın parçası olarak, fakat farklı gruplarda yer aldığı çalışmalara bağımsız kontrollü araştırmalar (paralel gruplu araştırmalar) denir. Örneğin iki farklı tedavinin etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan bir çalışmaya alınan 60 hastadan 30’una A ilacı, 30’una B ilacının verilmesi durumunda, bu çalışma paralel gruplu çalışma olarak adlandırılır. Çapraz gruplu çalışmalarda ise çalışmaya alınan tüm hastalara belirli bir plan dahilinde

hem A tedavisi, hem de B tedavisi uygulanır. Örneğin, iki farklı tedavinin etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan bir çalışmaya alınan hastalardan 30’una birer ay süreyle önce A, sonra B ve diğer 30’una ise önce B, sonra A tedavisinin verilmesi durumunda bu çalışma çapraz gruplu (cross-over) çalışma olarak adlandırılır (Şekil 1).

Paralel çalışmalarda çalışma gruplarından birine alınan hastaya tek bir tedavi uygulanır. Çapraz çalışmalarda ise aynı hastaya iki ya da daha fazla tedavi, belli bir plan çerçevesinde arka arkaya uygulanır.

İki tedavili çapraz çalışmada her hastanın A tedavisine yanıtı ile B tedavisine yanıtı karşılaştırılır. Böylece tedaviye yanıtı etkileyen hasta özelliklerinin etkileri artırılmış olur. Çapraz çalışma ile hastalar arası değişkenliğin etkisi arıtılmakla birlikte, biyolojik özelliklerin zamanla değişimi ya da ölçümler arasındaki değişkenliğin etkileri kontrol edilemez. Bu etkiler hastalar arası değişkenlikten daha az ya da daha önemsizse, çapraz çalışma düzeni ile, paralel çalışma düzenine göre daha az sayıda denekle aynı doğrulukta bir çalışma yapılabilir. Yani çapraz çalışmalar, paralel çalışmalara göre daha güçlüdür.

İki antihipertansif ilacın sistolik kan basıncı üzerine etkileri dört hipertansif hastada çapraz çalışma düzeni ile araştırılıyor. Hastalara önce A, sonra B ilacı veriliyor. Tablo 1’de bu hastaların A ilacı ve B ilacı alırken sistolik kan basıncındaki düşme miktarları görülmektedir. Dört hastada da sistolik kan basıncındaki



Şekil 1. Çapraz gruplu araştırma düzeni. Aşağıdaki kalın ok çalışmanın yönünü ve “0” çalışmanın başladığı anı temsil etmektedir.