

Gözlem Çalışmalarının İlaç Geliştirme ve İzlemindeki Yeri

Nurşah Ömeroğlu
Klinik Operasyonlar Müdürü
Sanofi-aventis İlaçları Ltd. Şti.

İlaçlar, yaşam döngüleri boyunca, randomize kontrollü klinik çalışmalara dahil edilmiş olan, hasta popülasyonlarından daha büyük ve farklı özellik gösteren hasta grupları tarafından kullanılır. Aynı zamanda, bir ilacın geniş kitlelerce kullanılmaya başlanmasından sonra plasebo kontrollü randomize klinik çalışmaların yapılmaya devam edilmesi genellikle etığe uygun bulunmamaktadır. Bu sebeple hekimler, tedavi kararı için randomize kontrollü klinik çalışmalardan farklı modelleri de kullanma gerekliliğini uzun zamandır vurgulamaktadır.

Klinik kanıt için altın standart, iyi tasarlanmış ve iyi uygulanmış kontrollü randomize klinik çalışmalardır. Fakat günlük yaşamda ilaçları kullanacak olan hastalar büyük oranda bu çalışmalara dahil edilme kriterlerinin dışında kalmaktadırlar. Bu sebeple geniş hasta popülasyonu katılarak tasarlanmış gözlem çalışmaları bilimsel ve düzenleyici aksiyonlara da sebep olabilecek yeni güvenlik bilgisi sağlayabilmesi açısından önemlidir. Ayrıca uzun dönemli gözlem çalışmalarından yeni tedavi seçeneklerinin farmakoekonomik değerlendirmesi için de faydalanılabilmektedir⁵. ■

Gözlem çalışmalarını hangi durumlarda klinik uygulamalara rehberlik eder?²

1. Girişimsel çalışmalar yapılamıyor ise (örn; hamilelerde)
2. Girişimsel çalışmalar günlük yaşamda ilacı kullanacak hasta tiplerini hariç tutuyor ise
3. Çalışma protokolü gerçekçi olarak uygulanamıyor ise
4. Çalışmada hangi girişimlerin yapılacağına karar verilemiyor ise
5. Klinik kılavuzların geliştirilmesi veya gündemden çıkarılması söz konusu ise

Kaynaklar

1. Hiatt RW. Observational Studies of Drug Safety-Aprotinin and the Absence of Transparency. N Engl J Med 2006;355:2171-3
2. ADA 2006: Congress Highlights
3. Bombardier C and Maetzel A. Ann Rheum Dis 1999;58:182-5

“Deney yapmasam olmaz mı??”

Gözlemsel Araştırma Tasarımları ve Dünyadan Örnekler

Prof. Dr. Şule Oktay
Kappa Eğitim, Danışmanlık ve Araştırma Ltd. Şti.

Tıp alanındaki çalışmaların amacı, hastalıkların neden, sıklık, risk etkenleri, prognoz gibi nitelikler açısından tanımlanması, hastalık tanılarının konulması ve tedavilerinin yapılması, yeni tedaviler geliştirilmesi için gerekli verilerin toplanmasıdır. Her amaca uygun çalışma düzenleri farklı olmakla birlikte, çalışma düzenleri genel olarak gözlemsel ve deneysel olarak ikiye ayrılabilir. Gözlemsel çalışmalar genellikle hastalıkla ilgili neden, sıklık, risk etkenleri, prognoz gibi nitelikleri belirlemek için, deneysel (ya da klinik) çalışmalar ise tanı ve tedavi ile ilgili yöntemlerin denenmesi amacıyla planlanır. Ancak epidemi-

yoloji metodoloji ve biyoistatistikteki gelişmeler sayesinde, gözlemsel çalışmalar bazı durumlarda deneysel çalışmalara alternatif olabilmektedir. Bu yazıda gözlemsel araştırma tasarımları ele alınacak ve konunun önemi dünyadan bazı örneklerle vurgulanmaya çalışılacaktır.

Genelde, pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de gözlemsel çalışmalara çekinceyle yaklaşılmakta, deneysel (klinik) çalışmalar hemen her zaman daha kıymetli bulunmaktadır. Böylece, yanıtı aranan sorunun doğru biçimde sorulup, doğru çalışma tasarımı ile iyi planlanmış bir gözlemsel çalışmada çok değerli veriler toplanabileceği gerçeği göz ardı edilmektedir.

Esasında gözlemsel çalışma tasarımları dünyada oldukça yaygın biçimde kullanılmaktadır. Örneğin, bu yazıyı hazırlamak amacıyla 05 Eylül 2006 PubMed’de “observational” anahtar sözcüğü ile arama yapıldığında toplam 23.434 makale bulunmuş, bu rakam 03 Ekim 2006’da 23.716’ya ulaşmıştır. Tarama en tanınmış tıp dergilerinden biri olan New England Journal of Medicine ile sınırlı tutulduğunda

toplam 49 makaleye ulaşılmıştır. Bu makalelerden ikisi randomize kontrollü klinik çalışmalarla gözlemsel çalışmaları karşılaştıran yazılardır (Benson K & Hartz AJ, A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med 2000;342:1878-1886; Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research design. N Eng J Med 2000;342:1887-1892).

Bu yazılarda, her iki grup araştırmacı da, gözlemsel çalışmaların daha düşük maliyet, daha uygun zamanlama ve daha fazla sayıda hastaya ulaşma gibi avantajlarına rağmen tedavileri karşılaştırmada uygun olmadıkları genel kanısını gündeme getirmişlerdir. 1970-1980 yıllarındaki empirik gözlemlere göre, gözlemsel çalışmaların pozitif tedavi etkilerini abartılı şekilde ortaya koyduğu, bu nedenle uzmanlar arasında gözlemsel çalışma sonuçlarının tıbbi kanıt olarak tanınmama eğilimi olduğunu belirtmektedirler.

Son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmaların metodolojik açıdan çok daha güçlü olduğunu öngören bu çalışmalardan ilkinde, Abridged Index Medicus ve Cochrane veri tabanları kullanılarak 19 farklı tedavi alanında toplam 136 makale incelenmiş, çoğu durumda, gözlemsel ve randomize kontrollü klinik çalışmalarda tedavi etkinlikleri benzer bulunmuştur. Araştırmacılar, 1980'lerden sonra yapılan, olasılıkla daha gelişmiş tasarım ve yöntemlerin kullanıldığı gözlemsel çalışmalarda, randomize kontrollü klinik çalışmalardan farklı veya daha yüksek etkililik bildirildiğine dair bir sonuca ulaşamamışlardır.

İkinci çalışmada Medline veritabanı kullanılarak, yüksek prestijli 5 tıp dergisinde 1991-1995 yılları arasında yayımlanan, aynı tedavi ya da girişimi inceleyen randomize kontrollü klinik çalışmaların metaanalizleri ile kohort veya olgu-kontrol çalışmalarının metaanalizleri karşılaştırılmıştır. Beş klinik durum için toplam 99 makale değerlendirilmiş ve gözlemsel çalışmalarla randomize kontrollü klinik çalışmalar arasında bir farklılık bulunamamıştır. Örneğin, "bacille Calmette-Guerin" aşısının aktif tüberkülozu önlemedeki etkinliğini araştıran 13 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi ile relatif risk 0.49 (%95 güven aralığı 0.34-0.70), 10 olgu-kontrol çalışmasının metaanalizi ile elde edilen "odds" oranı ise 0.50 (%95 güven aralığı 0.39-0.65) bulunmuştur. Araştırmacılar, iyi tasarlanmış gözlemsel çalışmaların aynı konuda yapılan randomize kontrollü çalışmalara göre sistematik olarak etkiyi daha yüksek gösterme gibi bir özelliğe sahip olmadığı sonucuna varmışlardır.

Öte yandan, gözlemsel çalışmaların farmakovijilans açısından önemi daha yaygın olarak kabul

Gözlemsel çalışmaların giderek artan kullanımını ve pek çok konuda gözlemsel çalışma yapılabildiğini örneklemek için güncel tıp literatüründen bazı gözlemsel çalışma başlıkları:

Relationships of age and menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: The JACC study. (Cui et al., J Epidemiol 2006;16:177-184.)

Comparison of the efficacy of calcipotriol and maxacalcitol in combination with narrow-band ultraviolet B therapy for the treatment of psoriasis vulgaris. (Noborio ve diğ., Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006;22:262-264.)

Appropriate use of benzodiazepines zolpidem and zopiclone in diseases attended in primary care. (Menendez ve diğ., Atten Primaria 2006;30:159-164.)

Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional chemotherapy or autologous stem cell transplants. (Simon ve diğ., Support Care Cancer 2006; Aug 30: in press.)

Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: Results from the @RISTOS study. (Scarpa ve diğ., Eur Urol 2006; Jul 28: in press.)

Believability of relative risks and odds ratios in abstracts: cross sectional study. (Gotzsche PC. Br Med J 2006;333:231-234.)

A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. (Hecht et al., 2006;194:725-733.)

Safe reduction in administration of naloxone to newborn infants: An observational study. (Box & Cochran, Acta Paediatr 2006;95:1083-1086.)

görmektedir. Görece sınırlı sayıda ve homojen hasta gruplarında denenmiş olan yeni ilaçların güvenliliği ile ilgili olarak, ilaç pazara sunulduktan sonra toplanacak her türlü veri çok değerlidir. Bu aşamada, ilaçların özellikle rutin hekimlik pratiği içinde kullanımları sırasında ortaya çıkabilecek olan istenmeyen etkilerinin belirlenmesi amacıyla planlanacak olan gözlemsel çalışmalar, olası advers reaksiyonları olabildiğince erken farkedebilmek için oldukça yararlıdır. Bilindiği gibi Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulan Türkiye Farmakovijilans

Merkezi (TÜFAM), kendisine ulaşan güvenilirlik bilgilerini işleyerek bu yönde güncel değerlendirmeler yapmaktadır. TÜFAM'ın ilaç güvenliliği ile ilgili bilgi kaynakları arasında önemli bir yeri de gözlemsel çalışmalar tutmaktadır.

Dünyada önemli sonuçlar üreten pek çok gözlemsel çalışma örneği vardır. Bunlar tıp alanında önemli kararlar alınmasına, bazı ilaçların piyasadan çekilmesine, bazılarının ise kullanımı ile ilgili önemli değişiklikler yapılmasına yol açmıştır. Örneğin, Kernan ve arkadaşları, 702 hasta ve 1376 kontrol olguda yaptıkları olgu-kontrol çalışmasının sonuçlarını Aralık 2000'de New England Journal of Medicine'de yayımladılar. Buna göre fenilpropanolamin (PPA) içeren ilaçların (iştah kesiciler ve soğuk algınlığı ilaçları) kadınlarda hemorajik inme riskini artırdığı bildiriliyordu. Bu çalışmanın sonuçları, ABD dahil pek çok ülkede bu ilaçların üretiminin durdurulması kararına yol açtı.

Bazı durumlarda da bir klinik çalışmayı takiben, uzun dönem izlem amacıyla gözlemsel çalışma tasarlanır. Buna bir örnek olarak "The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve ardından hastaların %93'ünün izlendiği "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study" (N Engl J Med 2005;353:2643-2653) verilebilir.

Gözlemsel Çalışma Tasarımları

Tanımlayıcı, retrospektif, kesitsel ve prospektif olmak üzere başlıca dört tip gözlemsel çalışma düzeni vardır. En basit çalışma düzeni olan tanımlayıcı çalışmada genellikle küçük bir grup denekte göze çarpan ilginç bulgular rapor edilir. Bir çok hastalığın tanımlanmasında, tanısında ve tedavisinde fitili ateşleyen bu tip çalışmalardır.

Diğer üç tip gözlemsel çalışma düzenini birbirinden ayıran, çalışmanın süresi ve deneklerde araştırılan konunun çalışmanın başlangıç zamanından önce, aynı anda ya da sonra olduğudur. Prospektif çalışmalarda çalışmanın yönü ileriye yöneliktir; örneğin bir risk etkeninin varlığında bir hastalığın ortaya çıkması izlenir. Retrospektif çalışmalarda çalışmanın yönü geriye dönüktür; yani bir hastalık durumunda geriye dönerek, hastalığa neden olabilecek risk etkenleri aranır. Prevalans çalışmaları adı da verilen kesitsel çalışmalarda ise deneklerin çalışma anındaki verileri değerlendirilir.

Tanımlayıcı Çalışmalar

Genellikle bu tip çalışmalar küçük bir grup denekte, bazen de yalnızca birkaç hastada gözlenen



Dünyada önemli sonuçlar üreten pek çok gözlemsel çalışma örneği vardır. Bunlar tıp alanında önemli kararlar alınmasına, bazı ilaçların piyasadan çekilmesine, bazılarının ise kullanımı ile ilgili önemli değişiklikler yapılmasına yol açmıştır.

ilginç sonuçların bildirilmesi şeklindedir. Deneklerin izlem süresi kısadır ve kontrol grubu yoktur. Bu çalışmalarda baştan planlanmış bir çalışma düzeni yoktur ve genellikle istatistik analiz de yer almaz. Bu çalışmalarda bildirilen ilginç bulgular, daha sonra prospektif çalışmaların planlanmasını stimüle edebilir.

Retrospektif Çalışmalar

Retrospektif çalışma, genellikle anlaşıldığı gibi hastaların dosyalarının ya da poliklinik kayıtlarının değerlendirildiği çalışmalar değildir. Retrospektif düzende (olgu-kontrol çalışması), araştırılan soru "Ne oldu?" sorusudur. Bu çalışmalarda hasta olan (olgu) ve olmayan (kontrol) gruplar ele alınarak, örneğin, bu deneklerin geçmişlerinde hastalığa neden olabilecek risk etkenleri araştırılır.

Retrospektif (vaka-kontrol) çalışmalar kısa sürede ve düşük maliyetle tamamlanır. Retrospektif çalışmalarda kontrol grubunun nasıl seçildiği son derece önemlidir. Bu tipte çalışmalara, bir de tamamen sağlıklı deneklerden oluşan kontrol grubu alınması önerilmektedir.

Kesitsel Çalışmalar

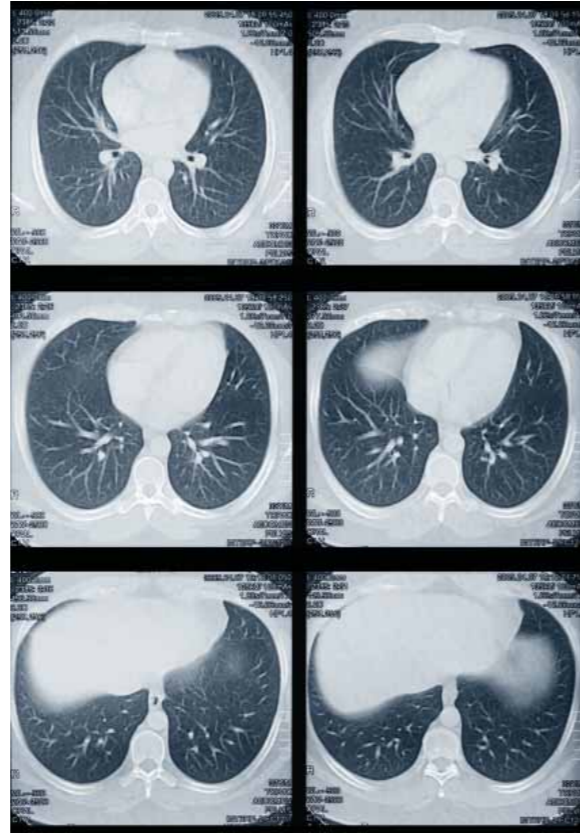
Kesitsel (*cross-sectional*) çalışma düzeninde araştırılan soru “Ne oluyor?” sorusudur. Bu çalışma düzeninde denekler ya hiç izlenmezler ya da çok kısa bir süre izlenirler. Genellikle hastalık sıklığı (prevalansı), hastalık mekanizmaları ve tanılabilir sorunları çözmeyi amaçlayan çalışmalardır. İzlem süresi kısa olduğu için çabuk sonuçlanırlar. Ama izlem süresinin kısa olmasından kaynaklanan hataları da birlikte taşırlar. Basında sık sık gördüğümüz kamuoyu araştırmaları da kesitsel çalışmalardır. Özellikle bu çalışmalardaki sorunlardan biri de çalışma grubuna alınanların bir kısmının çalışmaya katılmamalarıdır.

Prospektif Çalışmalar

Hastalıkların neden, risk etkenleri ve prognozunu belirlemek amacıyla en uygun çalışmalar prospektif kohort çalışmalarıdır. Prospektif çalışma (kohort çalışma) düzeninde araştırılan soru “Ne olacak?” sorusudur. Bir örnek olarak, bu denekler, araştırmanın konusu olan hastalığın olası risk etkenlerine sahip olup olmamalarına göre iki grup halinde belli bir süre izlenirler; sürenin sonunda risk etkenine sahip olan ve olmayan deneklerde hastalığın ortaya çıkma sıklıkları (insidans) karşılaştırılarak, olası risk etkeninin gerçekten de önemli olup olmadığı anlaşılır. Prospektif çalışmaların araştırılan soruya net yanıt bulmak gibi önemli bir avantajı yanında, düzenli denek izlemi gerekmesi ve uzun izlem süresi nedeniyle geç sonuçlanması gibi sakıncaları vardır. En meşhur prospektif kohort çalışma, aterosklerotik kalp hastalığının gelişmesindeki etkenlerin ele alındığı Framingham çalışmasıdır. Bu çalışma 1948’de başlamış ve halen devam etmektedir.

Prospektif kohort çalışmalarda, denek izleminin başlangıcı şimdiki zamanda, izlem süresinin bitimi gelecek zamandır. İzlem süresi geçmiş zamanda, izlem süresinin bitimi ise şimdiki zamanda olan retrospektif kohort çalışmaları da vardır. Risk etkeni ile hastalığın ortaya çıkması arasında çok uzun süre geçiyorsa ya da nadir bir hastalığındaki risk etkenleri araştırılıyorsa, retrospektif kohort çalışmaları daha yararlıdır.

İyi düzenlenmiş prospektif çalışmalarla, retrospektif çalışmalara göre daha doğru bilgi edinilir, çünkü retrospektif çalışmalarda ilgilenilen etkenler dışında gözden kaçan ya da kontrol edilemeyen etkenler olabilir. Öte yandan retrospektif çalışma düzeni kısa zamanda sonuçlanması ve daha ucuz olması gibi nedenlerle sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca nadir görülen hastalıklarda prospektif çalışmaların süresi, hastalığın ortaya çıkması için



Risk etkeni ile hastalığın ortaya çıkması arasında çok uzun süre geçiyorsa ya da nadir bir hastalığındaki risk etkenleri araştırılıyorsa, **retrospektif kohort** çalışmaları daha yararlıdır.

yeterli olmayabilir. Retrospektif çalışma düzeninin en önemli zorluğu ya da sakıncası geçmişteki olayların tanımlanması ile ilgili güçlüklerdir.

Sonuç olarak, yukarıda kısaca anlatılmaya çalışıldığı gibi, amaca uygun gözlemsel çalışma düzeninin seçiminin kritik önemi vardır. Bu seçimi yaparken, araştırılacak konunun özellikleri, zaman, para ve personel olanakları gibi etkenler gözönüne alınmalıdır. Aksi takdirde hatalı planlanmış çalışmalardan elde edilecek sonuçların güvenilirliği düşük olacak, gereksiz emek ve kaynak kaybına neden olunacaktır. Ayrıca, esasında oldukça değerli sonuçlar verebilecek gözlemsel çalışmalara karşı önyargılı bakıştan kurtulmak mümkün olmayacaktır. Oysa, başta farmakovijilans olmak üzere bazı durumlarda, günlük hekimlik pratiği sırasındaki uygulamaların araştırılması amacıyla, girişimsel olmayan gözlemsel çalışma tasarımları öncelikli kullanılmalıdır. ■

“iyi olacağım”

Klinik İlaç Araştırmalarında Plasebo

Prof. Dr. Hamdi Akan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

Plasebo Kullanımına Niye Gerek Var?

Klinik ilaç araştırmalarında kullanılan yöntemler, genellikle iki ya da daha fazla grubu birbiri ile karşılaştırarak arada fark olup olmadığını sınımaya dayanır. Bir grup, deneme ilacını kullandığımız grup, diğeri ise bununla karşılaştırılacak gruptur. Karşılaştırma ya da kontrol grubuna çoğunlukla aktif bir ilaç verilir. Şüphesiz ki ideal olanı, karşılaştırma grubuna hiçbir şey vermeden, ilaç alanlar ve almayanlar arasındaki farkı ortaya koymaktır. Bunun en kolay yolu, karşılaştırma koluna, araştırma kolunda uygulanan deneysel ilaca benzer ancak etkisi olması beklenmeyen bir madde vermektir.

Başka bir seçenek ise kontrol ya da karşılaştırma grubuna hiç ilaç verilmemesi olabilir ancak bu durumda tedavisiz kalan gruptaki deneklerin çalışmaya uyumu ve katılımı ilaç almadıkları sürece zorlaşır. Ayrıca gerek ilaç alan grup, gerekse almayan grup, doğrudan bu seçim nedeni ile çalışma süresinde yan tutma (bias) ile karşı karşıya kalırlar veya bunun nedeni olurlar. Örneğin ilaç alan grupta ortaya çıkan herhangi bir yakınma, doğrudan çalışma ilacına atfedilerek çalışma durdurulabilir. Yine ilaç almayan gruptaki hasta, ilaç almadığı için normalde önem vermeyeceği bazı yakınmaları abartarak ilaç isteyebilir. Plasebo kullanımı bu sorunları çözebilir. Bu yolla, hem denek kaynaklı bias önlenir hem de körleme gibi teknikler kullanılarak araştırmacı kaynaklı taraf tutmanın da önüne geçilebilir.

Plasebo Nedir?

Plasebo latince “iyi olacağım” anlamına gelir. Klinikte ise plasebo “tedavi edici etkisi olmayan, inaktif hap, sıvı veya toz”dur. Plasebo kullanımı klinik araştırmalara özgü bir kavram olarak görülse de, aslında günlük tıp uygulamalarında plasebo kullanımı sıktır. Bir araştırmada hastanede çalışan doktorların %60’ının plasebo kullandığı; bunların



%43'ünün gereksiz ilaç talebini yerine getirmek, %38'inin hastayı yatıştırmak, %38'inin ağrı kesici yerine ve %28'inin de bir tanı aracı olarak kullandığı gösterilmiştir. Klinik araştırmalarda plasebo, karşılaştırmalı çalışmalarda yan tutmayı (*bias*) önlemek amacı ile uygulanır. Plasebo etkisiz olarak tanımlanırsa da, çeşitli belirtileri; özellikle ağrıyı azaltmakta etkili olabildiği görülmektedir. Plasebonun kendinden beklenmeyen bir etki göstermesine "plasebo etkisi" adı verilir. Plasebo etkisi, etkin olmayan bir ilaç, etkisiz alet ya da girişim sonucu ortaya çıkan olumlu fizyolojik ya da psikolojik değişiklikler olarak da tanımlanabilir. Örneğin kronik bel ağrısı üzerinde yapılan bir çalışmada statik magnetik alan enerjisi veren Magnetik Moleküler Energizer (MME) adlı aletin etkin olup olmadığını anlamak için karşılaştırma grubuna aynı alet uygulanır ancak bu sırada magnetik alan enerjisi oluşturulmaz. Bu tip uygulamalara "*sham procedure*" adı verilmektedir. Plasebo etkisi için mutlaka etkisiz ilaç veya uygulama olması gerekmez. Bazen etkin madde içeren ilaçlar ya da girişimler de kendilerinden beklenmeyen olumlu sonuçlar doğurabilir. Bunun tam tersine, etkin olmayan bir maddenin etkisiz olması gerekirken olumsuz etki göstermesine "nosebo etkisi" denir. Plasebo etkisini belirleyen çeşitli faktörler vardır. Plasebo olarak kullanılan malzemenin rengi bile plasebo etkisini değiştirebilir. Bir çalışmada kırmızı, sarı ve portakal renginin uyarıcı etkisi olduğu, mavi ve yeşil rengin ise tranquilizan etkisi olduğu gösterilmiştir. Yine plasebonun rengi ile ağrıya olan etkinin de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde plasebo olarak adlandırılan bazı yaklaşımlar, geçtiğimiz yüzyılda güncel tedavinin bir parçası olarak kullanılmakta ve bazen de yarar sağlamakta idi. Günümüzde yapılan çalışmalar bu etkilerin, aklın vücudu nasıl etkilediğini göstermekte iyi bir örnek olduğu yolundadır. Gerçekten de inanma, şartlanma ve anlamlı yanıt gibi psikososyal mekanizmalar plasebo etkisini doğurabilmektedir.

Klinik ilaç araştırmalarında plasebo etkisinin ayırt edilmesi bazen önemli olabilir ve çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

Niye Her İlaç Araştırmasında Plasebo Kullanılmaz?

Plasebo kullanımı ve bununla ilgili sorunlar 1940'lı yıllardan beri tartışılmakta ise de, bu konunun alevlenmesi 1994 yılında New England Journal of Medicine'da Rothman ve Michels tarafından yayınlanan bir yazı ile alevlenmiştir. Bunun

ardından gelişen tartışmalar 2000 yılında Helsinki Bildirgesinde revizyon yapılmasına kadar gitmiştir. Bu revizyon 29. maddede olup bu madde şöyle der:

Paragraf 29. Yeni bir yöntemin yararları, riskleri, yükleri ve etkinliği var olan en iyi koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici yönteme karşı denenmelidir. Bu, kanıtlanmış koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici yöntemin olmadığı durumlarda plasebo verilmesi veya tedavi verilmemesi olasılığını reddetmez.

2000 yılı Helsinki Bildirgesinde dipnot olarak bu madde ile ilgili bir ek vardır. Buna göre:

WMA (Dünya Tıp Birliği) plasebo kontrollü çalışmalardaki duruşunu korumaktadır ve bu durumda aşırı dikkat edilmeli ve genel olarak, bu yöntem yalnız kanıtlanmış etkin tedavinin olmadığı durumlarda uygulanmalıdır. Ancak, kanıtlanmış bir tedavinin varlığında bile, aşağıdaki koşullar varlığında plasebo kontrollü çalışma yapılması etik olarak kabul edilebilir:

- Bilimsel olarak geçerli yöntemsel nedenler veya gereklilik nedeni ile, bu yöntemin kullanılmasının koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici bir yaklaşımın sınanması için gerekli olması, veya
- Koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici yöntemin minör bir durum için denenmesi ve bu durumda plasebo alan hastaların ciddi ve geri dönüşmez bir risk ile karşı karşıya kalmamaları.

Genel olarak plaseboya karşı çıkan görüşler iki ana noktada özetlenebilir:

1. En iyi tedaviyi sunma yükümlülüğüne aykırı olması
2. Eğer standart tedavi plasebodan iyi ise zayıf tedaviyi kullanmanın etik olmaması.

Genellikle ilaç araştırmaları yapılan hastalıkların çoğunluğu (Hipertansiyon, koroner hastalık, diabetes mellitus, kanser vb.) tedavisiz bırakılması olanaklı olmayan hastalıklardır ve karşılaştırma ya da kontrol grubu adı verilen grup tedavi almak zorundadır. Bu nedenle araştırma yapan araştırmacı hastaya bilinen etkin tedaviyi önermekle yükümlüdür ve bu tip durumlarda plasebo önerilmez. Plasebo ancak tedavi yönteminin etkinliği hakkında uzman görüşlerinde belirsizlik varsa geçerli bir yaklaşım olabilir.

Plasebo kullanılan kontrollü çalışmalar ile tıp pratiği arasındaki farklılıkları anlamak gerekli-

dir. Plasebo kullanılan kontrollü çalışmalar, hasta gruplarında genel bilgi edinmek amacı ile yapılırken, tıp pratiğinin temel hedefi belirli hastalarda kişisel hizmet vermektir. Bu nedenle de amaç, yöntem ve risklerin kabul edilmesi açısından farklılaşır. Plasebo kullanılan kontrollü çalışmalarda randomizasyon, körleme, tedavi esnekliğini kısıtlayan protokoller ve sonuç ölçüm yöntemleri gibi tıp pratiğinin alışık olmadığı yaklaşımlar vardır. Klinik araştırma etiği ile klinik tıp etiği farklıdır.

Hangi Çalışmalar

Plasebo Kullanımına Uygun ve Nelere Dikkat Edilmeli?

Temel olarak, plasebo kontrollü çalışmalara uygun koşullar şunlardır:

1. Standart tedavinin plaseboya üstünlüğünün gösterilemediği durumlar
2. Dalgalanma gösteren semptomlar veya spontan remisyon olasılığı yüksek durumlar
3. Plaseboya yüksek yanıt veren durumlar (depresyon gibi)
4. Geçerli olan tedavinin kısmi etkinliği olması
5. Riskin minimal olduğu minör durumlar (allerjik rinit gibi)

Bazı durumlarda aktif kontrollü çalışmalar da geçerli yanıt vermeyebilir. Örneğin, bir durumda A ve B tedavisini karşılaştırıp fark görmezsek, bu durumda iki olasılık vardır: A ve B eşit etkilidir, A da B de etkisizdir. A ve B'yi etkin kabul etmek A ya da B'nin piyasaya ilaç olarak girmesine kadar gidebilir. Ancak ikinci olasılık doğru ise bu sonuç anlamsız olacaktır. Bunu anlamamanın yolu da A ve B'yi plasebo ile karşılaştırmaktan geçer.

Plasebo kontrollü çalışma yapmanın avantajları, bu çalışmaların etkinliği belirlemede daha etkin olması, ortaya çıkan advers olayların denemesi yapılan tedaviye mi, altta yatan hastalığa mı bağlı olduğunun anlaşılması ve plaseboya yanıt olasılığı yüksek durumlarda iç geçerliliğin (*internal validation*) artması olarak sıralanabilir. Şüphesiz ki bilimsel geçerliliği olmayan araştırmalar ile hiç kimse risk altında tutulmamalıdır. Bu nedenle Plasebo kontrollü çalışmalar yapmak için bilimsel geçerlilik ve klinik değer olmalı, riskler ciddi ve aşırı olmamalı, riskleri azaltmak için gerekli önlemler alınmalı ve bilgilendirilmiş onam olmalıdır.

Çalışmaya katılan denegün iyice anlaması gereken noktalar: plasebonun anlamı ve kullanım mantığı, randomizasyon kavramı, körlemenin anlamı, semptomların kötüleşme riskinin olduğu ve hastalığının düzelmemesi olasılığının olduğudur.

Plasebo kontrollü çalışmalarda risk azaltmak için yapılması gerekenler: klinik bozulma riski yüksek olan hastaların çalışmaya alınmaması, monitorizasyon planlanması, mümkün olan en kısa sürede çalışmanın tamamlanması, semptomların alevlenmesi riskine karşı geçerli tedavilerin hazır olması ve advers olay durumunda gerekirse çalışmayı durdurmak için kriterlerin belirlenmesidir.

Plasebo Çalışmalarında Teknik Sorunlar

Plasebo kullanılan çalışmalarda karşılaşılan sorunların başında hastaların etkin tedaviyi alma istekleri gelir ki, bu da çalışmaya katılımı sınırlayabilir, ayrıca eğer çalışma ilacının yan etkileri tipikse hangi hastanın plasebo aldığı anlaşılabilir. Yine, bazı durumlarda kullanılan ilacın plasebosunu yapmak mümkün olmayabilir veya ilacın kullanımı sırasında ilaçların ne olduğunun anlaşılması olasılığı ortaya çıkabilir. Örneğin; bir gruba intravenöz (IV), karşılaştırma grubuna tablet tedavi verilecekse, tablet alan grup ayrıca IV plasebo, IV ilaç alan grup ise tablet plasebo alır. Böylece her iki grup da hem oral hem de IV ilaç/plasebo almış olur. Buna çift kör (*double dummy*) çalışma denir.

Klinik araştırmalarda plasebo kullanımı, etik ve teknik yönleri ön planda tutularak değerlendirildiği zaman etkinlik ölçümünde çok değerli bir yöntemdir. ■

Kaynaklar

1. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. Lancet 1998;351:1722-5.
2. <http://placebo.nih.gov> (erişim 23.08.2006) Frank Miller, Alan Fleischman and Manish Agrawal Ethical Issues in Research with Children, Phase 1 Oncology and Placebo Controls - Session 4 Wednesday, November 02, 2005.
3. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med. 1994 Aug 11;331(6):394-8.
4. Department of Health and Human Services. Elucidation of the underlying mechanism of placebo effect. <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-AT-02-002.html> (erişim 21.08.2006).
5. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med 2001;344:1594-602.
6. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? J Clin Epidemiol 2000;53:786-92.
7. Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, et al. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. J Neurosci 2006;26:281-8.
8. Vase L, Riley JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. Pain 2002;99:443-52.
9. Myers ED, Calvert EJ. Information, compliance and side-effects: a study of patients on antidepressant medication. Br J Clin Pharmacol 1984;17:21-5.
10. Sjørn A, Róbjartsson H, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med 2001; 344(21): 1564-1603 A Sjørn, H Róbjartsson, Peter C. Gøtzsche.