

MEGA KLİNİK ÇALIŞMALAR: SERT-YUMUŞAK SON NOKTALAR, NEREYE?

Yağız ÜRESİN, Prof. Dr.

İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

Bilindiği gibi büyük çaplı, randomize, çift kör, kontrollü klinik çalışmalar karar mekanizmalarımızda kanıt sağlamak için altın standardı oluşturuyorlar. Gerçekten “altın standart”, “ar-si-ti (RCT: *randomised clinical trials*)” büyük laflar, ve camiamızda her sezon bu türden yeni büyük laflar, ya da duyulmamış yeni sonuçlara bir talep var.

Hiç unutmam, birkaç yıl önce hipertansiyon aleminde tanınmış bir abimiz, ilgisiz bir konuda konuşma yaparken birden kendisi bir buluş yapmış, ya da insanlığa büyük bir katkı olacakmış gibi; “bir gün önce katıldığı bir toplantıda, **ALLHAT** çalışmasının doksazosin kolunun durdurulduğunu, çünkü bu grupta kalp yetersizliği sıklığının arttığını” ifşa etmişti. Buradaki eksen, bu bilginin bize ya da hastalara faydası değildi tabii ki, yalnızca kimsenin katılmadığı toplantıda duyduğu kimsenin bilmediği bilgiyi patlatmasıydı bu fen adamının.

Sonra yavaş yavaş biz de öğrendik meseleyi; yüksek riskli hipertansif hastalarda tiazid grubu diüretik klortalidon kullanıldığında alfa bloker doksazosin kullananlara göre daha az kalp yetersizliği ortaya çıkıyordu. Tabii, bu alfa blokerlerin kalp yetersizliği yaptığı anlamına gelmiyordu, çünkü böyle anlaşılması için plasebo ile karşılaştırmada böyle bir sonuç çıkmış olması gerekiyordu,

kalp yetersizliğini engellediği bilinen bir ilaç grubuyla değil. Arkası da geldi; önceki yıl **ALLHAT** çalışmasının sonuçları açıklandığında gördük ki, sadece doksazosin değil; kalsiyum kanal blokeri amlodipin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü lisinopril kullanan hastalarda da klortalidon kullananlara göre daha fazla kalp yetersizliği görülmüştü. Son on yıldır kalp yetersizliği tedavisinde en popüler seçeneklerden biri olan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri açısından özellikle çok şaşırtıcıydı bu durum. Dahası da vardı; inme de lisinopril kullananlarda klortalidon kullananlara göre daha sık görülmüştü.

Sonuç: Ateşli tartışmalardan sonra **ALLHAT** araştırmacıları “Klortalidonun son nokta azaltmasında daha yeni ajanlara inferioritesi olmadığı” ifadesinde karar kıldılar. 2003’te yayınlanan JNC VII Hipertansiyon Kılavuzu, tedaviye mümkün mertebe



tiazidlerle başlanması gerektiğini savundu, kimse de ilaç yazma alışkanlıklarını değiştirmede. Bir önceki JNC VI (1997) Kılavuzu, beta blokerleri de katarak aynı şeyi savunmuştu ve herkes yeni ve daha pahalı ilaçları yazmaya devam etmişti. Otuzüçbin küsür hastada yapılan **ALLHAT** çalışmasının sonucu budur. Tabii, bu mega çalışma hasta seçimi, randomizasyon, gruplar arasındaki geçişler, ek ilaç seçimi, hasta popülasyonunun üçte birinin anjiyotensin sistem blokerlerine duyarsız olduğu bilinen siyahlardan oluşması ve eşitsiz kan basıncı kontrolü gibi konularda eleştirilmişti. Ama en önemlisi, yukarıdaki çarpıcı sonuçların hiçbirinin önceden tanımlanmış birincil son noktaları kapsamamasıydı. Adı üstünde, çalışma heart attack-kalp krizi çalışmasıydı ve birincil sonlanma, tüm kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölümdü ve bunlarda fark yoktu.

Şimdi önümüzde **VALUE** çalışmasının sonuçları var; anjiyotensin reseptör blokleri valsartanın kalsiyum kanal blokleri amlodipin ile karşılaştırıldığı onbeşbin küsür yüksek riskli hipertansifte yürütülen diğer bir mega çalışma.

Birincil son nokta: Birleşik kardiyak mortalite ve morbidite, fark: Yok.

İkincil son noktalar: Non-fatal MI: Amlodipin daha iyi, inme: amlodipin iyi gözüküyor ama anlamlı değil, kalp yetersizliği: valsartan iyi gözüküyor ama anlamlı değil, önceden tanımlanmış analiz: yeni başlayan, diyabet: valsartan daha iyi, kan basıncı kontrolü: amlodipin bazlı tedavi daha iyi.

Bu sonuncusu da işleri bozuyor tabii; birincil hipotezin gerçekleşebilmesi

için iki kolda eşit kan basıncı kontrolü sağlanmalıydı zira.

Ne yapalım? İlk iş, asıl farkın kan basıncı kontrolünden geldiğini kabul edelim. Sonra kan basıncı farkının etkisini ortadan kaldırmak için her iki grupta eşit kan basıncı sağlanan bireyleri eşleyelim onlara bakalım. Bunu yapınca amlodipinin lehine olan farkların kaybolduğunu, böylece bunların ilacın özelliğinden çok daha sıkı kan basıncına bağlı olduğunu, buna karşılık valsartan lehine olan farkların daha belirginleştiğini, hatta kalp yetersizliğinde anlamlılık kazandığını görüyoruz. Ayrıca, bu çalışmadan amlodipin bazlı (amlodipin tek ya da diüretik ve serbest ilaç eklenmesiyle) tedavinin kan basıncını düşürmekte daha etkili olduğunu da çıkaramıyoruz, çünkü önceden çoklu tedavi gören hastalarda *wash out* olmaksızın doğrudan çalışma ilaçlarına geçilen (*roll over*) bir çalışma. Dolayısıyla, yalnız bu koşullarda amlodipinin kısa erimde daha etkili olduğunu çıkarabiliyoruz ki bu da bilmediğimiz bir şey değil.

İki dev ve dehşetengiz bütçeli randomize klinik deneme; birincil son noktalarda fark yok, baştan öngörülen eşit kan basıncı kontrolü söz konusu değil, birincil sonuç: daha sıkı kan basıncı kontrolü daha iyidir! Ne yapılabilir? Şu andaki “altın standartlar” söz konusu oldukça pek fazla seçenek yok. Bu çalışmalarda ölüm, miyokard infarktüsü, inme gibi sert son noktalara (*hard endpoints*) yöneldiğimizde, çalışmaya alınan hastaların makul bir süre içerisinde bunlardan birinden duçar olması mukadder olmalıdır. Öyle ya, otuz yıl süren bir randomize klinik denemenin altından kalkamaz. Bu durumda, sert son noktalı hipertansiyon çalışmaları hep yüksek riskli, ateroskleroz açısından yolun

sonuna gelmiş hastalarda yürütülmektedir ki 5-6 yıl içerisinde baştan hedeflenen sert son noktalara varılabilsin. Bu tür hastalarda da doğal olarak ince nörohormonal dengeler, endotel fonksiyonları gibi yumuşak ama hayati farklardan çok, küçük kan basıncı değişiklikleri sonucu etkilemektedir.

Randomize denemeler belli bir hastalığı olan bir hasta grubunu içerir ve yapılan girişimin ortalama etkisini kestirirler. Klinikçiler genellikle bireysel bir hasta için olası yarar ve riskleri bilmek isterler. Ancak, bir denemede yararları ikincil sonuçlara ya da özgün altgruplara atfetmek sorunludur. Ruhsat çalışmaları prospektif protokol ve istatistiksel analiz planlarının geliştirilmesini gerektirmektedir. Bunlar hastaları katma ve dışlama kriterlerini, tedaviyi ve uygulanmasını, sonuç değerlendirmesini ve istatistiki değerlendirmeleri içermelidir. Anahtar bir özellik birincil sonuç ölçütünün tanımlanmasıdır. Klinik denemeler destekleyiciler ve araştırmacılar için büyük üstlenimlerdir. Tek bir sonucun araştırmacıların tüm beklentilerini karşılaması zordur. Sıklıkla klinik denemeler bir çok sonuç ölçütü içerir ve bu da tesadüfen de olsa anlamlı bir sonuç bulunması olasılığını artırır. Birincil son nokta ölçütü istatistiki olarak anlamsız çıkarsa, anlamlı ikincil son nokta ölçütlerine yaklaşım ne olmalıdır? Bu durumda genellikle ikincil son noktalara itibar edilmekte, anlamsız ya da olumsuz birincil son nokta gözden düşmekte, geçerken şöyle bir değinilmekte ve bilimsel arka odalarda unutulmaya terk edilmektedir.

Etkinliğin belirlenmesinde FDA (*Food & Drug Administration*/Gıda ve İlaç İdaresi), özellikle çalışmanın sert son

noktaları ile birincil son noktalarına ilgi gösterir. Sert son noktalar, objektif olarak doğruluğu kanıtlanabilen ve önyargıya bağımlı olmayan fiziksel ölçümlerdir. Bunun tersine, yumuşak son nokta ise, kısmen veya tamamen hekim ya da hastanın subjektif görüşüne göre şekillenir. Örneğin, kalp hastalığını tedavi etmeye yarayan bir ilacın etkinliğini ölçüm sayesinde ortaya koyan kan basıncı verileri bir sert son nokta örneği iken, hastanın tarif ettiği göğüs ağrısının şiddetindeki artma veya azalma ise yumuşak son noktadır. Yumuşak son noktalar daha az güvenilirdir, çünkü plasebo etkisine karşı hassas ya da dayanıksızdır. Çift kör olmayan bir kontrollü çalışma gibi yumuşak son noktaların kullanıldığı bir çalışma da ilgili çalışmayı plasebo etkisi riski altında bırakır ve sonuçların güvenilirliğini ciddi şekilde bozar. “Eğer yumuşak son noktalarınız var ve üstüne üstlük çalışmanız çift kör değil ise, siz, ağacın tepesinde ve güvenilebileceği/tutunabileceği dalı kalmamış bir durumdasınız demektir.”

Son noktalar genel olarak, ölüm ya da enfarktüs gelişimi gibi sağlık ölçütleridir. “Sonuçlar” olarak adlandırabileceğimiz bir alt küme de oluştururlar. Son noktalar, sonuçlara kıyasla daha bilimsel olmakla birlikte, her zaman daha ilgi çekici olmayabilirler. “Mutluluk”, bir son nokta olmaktan ziyade sonuçtur.

Son noktalar, şüpheli olma kriterine göre değerlendirildiğinde iki uçlu bir derecelendirme yapılı ve yumuşak ya da sert olarak nitelendirilirler. Örneğin, ölüm bir son noktadır ve hakikaten çok az şüphe duyulabilecek bir durum olup, göreceli olarak kolay ölçümlenebildiğinden, sert bir son noktadır. “Memnuniyet” ise zor

ölçülebilir ve sonuçları da oldukça şüphe uyandırıcıdır ve bu yüzden yumuşak bir son noktadır. Sert son noktali çalışmalar sıklıkla daha kolayca yayılır ve daha iyi kabul görürler. Bu, bizim uzmanlık alanımız olan tıbbın bilimsel oluşu ile açıklanabilir. Ancak, sert son noktalar her zaman uygun olacak diye bir kural yoktur ve bazen de ulaşılamaz/elde edilemez olabilir. Ölüm veya morbidite gibi sert son noktalar ortaya konduğunda, annemin aşıcılık yeteneğini konu alan eleştirel bir yazının kaleme alınması pek kabul görmeyecektir. Bu durum için “doyuruculuk” veya “ağız sulandırıcı” olmak gibi yumuşak son noktalara bakılması daha uygun olacaktır.

Bir temsilci son nokta (*surrogate endpoint*) ya da “*marker*”, tedavi denemelerinde hastanın nasıl hissettiğinin, işlevlerinin ya da yaşam süresinin doğrudan ölçütü olan ve tedavinin etkisini öngörmesi beklenen klinik olarak anlamlı bir son noktanın yerine geçebilecek bir laboratuvar ölçümü ya da fiziksel belirtidir (FDA tanımı). Böylece, ortaya olası alternatif bir son nokta çıkmakta ve örnek büyüklüklerinin ve çalışma giderlerinin azaldığı daha elverişli klinik denemelere kapı açmaktadır. Temsilci son noktalar, tedavinin hastalığın ilerlemesine etkisini hızlı bir biçimde temsil etmeli, gerçek son nokta için prognostik

değer taşımalı ve klinik son noktaya tedavinin etkisini büyük oranda açıklamalıdır. **Örnekler:** Kan basıncı kontrolü; inme, MI, kardiyovasküler mortalite, Plazma viral yükü; AIDS/Ölüm, Serum kolesterol düzeyi; MI ve MI'den ölüm için temsilci son noktalar. Uygun biçimde geçerliliği kanıtlanmış temsilci son noktalar, ender görülen ve gerçek son noktalarla çalışma yapılması olanaksız hastalıklarda klinik deneme yapılmasını olanaklı kılar, denemelerin tamamlanma süresini ve ilaç geliştirme sürecini kısaltabilir ve ilgilenilen son noktaya göre daha erken evrede ölçülebilir.

Bu yalnızca sürüp giden bir tartışmaya giriş. Kanıta dayalı tıp ve metaanalizler, hatta aslına bakarsanız klinik denemelerdeki tüm istatistik(çi) hakimiyeti masaya yatırılmalıdır. Çocukken okuduğum **Vakvak Donald** çizgi romanlarında unutamadığım bir espriy vardır: Donald'ın aşırı zengin ve cimri Varyemez Amcası'nın en sevdiği etkinlik, altınları içinde banyo yapmaktır. O altın yığınlarının üstünde de bir takım özlü sözlerin yazılı olduğu tabelalar vardır. Bunlardan birinde “Altın her şey değildir” yazar, arkasındaki tabelada ise şu söz: “Platin de var!”.

Teşekkür: Doktora öğrencim Dr. Raşit Sıdan'a literatür desteği için teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2998–3007.
The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) Julius S et al. Lancet. June 2004;363.

Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? Nick Freemantle, BMJ vol. 322, 2001

Bayless R, Brauman R, Harnage MJ, Stulz R.A, Lamothe G.E, Cyr Ken St, Plaintiff, v. Plc Systems, Inc., Rudko R. C, and max lee hibbs, defendants. United States district court district of Massachusetts, Civil Action No. [97cv11989] [filed Sep. 2, 1997].

Evidence based medicine, Dr. Dominic Smethurst. Surrogate Markers in Clinical Trials George A Wells Department of Epidemiology and Community Medicine University of Ottawa.

**Kanıta dayalı tıp ve metaanalizler,
hatta aslına bakarsanız klinik
denemelerdeki tüm istatistik(çi)
hakimiyeti masaya yatırılmalıdır.**