

Multicentrične klinične raziskave na Onkološkem inštitutu

Tanja Čufer

ZAKAJ SO KLINIČNE RAZISKAVE POTREBNE?

Zgodovina nas uči, da v medicini ni čudežnih odkritij, ki bi čez noč omogočila ozdravitev bolnikov z določeno boleznijo. Napredek je praviloma veliko počasnejši in v medicini temelji na znanstveno preverjenih podmenah. Učinkovitost in neškodljivost posameznega načina zdravljenja moramo preveriti, zato se poslužujemo kliničnih raziskav. Samo na podlagi uspeha ali neuspeha pri posameznih bolnikih še ne smemo soditi o uspešnosti zdravljenja. Podatke o uspešnosti nekega zdravljenja nam dajo le rezultati opazovanja večjega števila bolnikov, verodostojnost in možnost vnovičnega preverjanja dobljenih rezultatov pa zagotavlja metodologija kliničnih raziskav. Nova spoznanja, temelječa na izsledkih temeljnih in kliničnih raziskav s področja diagnostike in zdravljenja rakavih bolezni, so omogočila, da se je rak v tem stoletju iz skoraj povsem neozdravljive bolezni spremenil v bolezen, ki je v visokem deležu ozdravljiva. Tako danes v svetu in tudi pri nas ozdravi okoli polovica ljudi, ki so zboleli za rakom. Da bi dosegli cilj, ozdravitev ali vsaj zazdravitev vseh rakavih bolnikov, bo treba izpopolniti tako diagnostiko kot zdravljenje. Zato bodo tudi v bodoče potrebne številne bazične in klinične raziskave.

VRSTE KLINIČNIH RAZISKAV

Tako kot v drugih medicinskih strokah tudi v onkologiji poznamo klinične raziskave faze I, II in III. Namen kliničnih raziskav faze I je ugotoviti varen in primeren odmerek posameznega zdravila oz. kombinacije zdravil. Učinkovitost in neškodljivost se preveri v fazi II, namen klinične raziskave faze III pa je proučiti učinkovitost novega zdravila oz. kombinacije zdravil v primerjavi s standardno uporabljenim zdravljenjem. Zdravilo oz. kombinacije zdravil morajo zadovoljivo prestati vse tri faze preizkušanja, preden se smejo uporabljati v vsakodnevni klinični praksi. Samo v fazi I kliničnega preizkusa ugotovljeni odmerek se lahko uporablja v fazi II kliničnega preizkusa, v kateri se določi njegova varnost in učinkovitost, in šele za tem lahko v fazi III kliničnega preizkusa postavimo novo zdravilo ob bok standardno uporabljenemu zdravilu ter primerjamo njuno učinkovitost. Ta postopek zahteva čas, vendar je edino zagotovilo za varno uporabo novih zdravil oz. kombinacije zdravil.

Ko v onkologiji govorimo o novih zdravilih oz. kombinaciji zdravil, seveda nikakor ne mislimo le na zdravila kot

Nova spoznanja, temelječa na izsledkih temeljnih in kliničnih raziskav, so omogočila, da se je rak v tem stoletju iz skoraj povsem neozdravljive bolezni spremenil v bolezen, ki je ozdravljiva v visokem deležu.

kemične substance. Zdravljenje rakavih bolezni je praviloma kombinacija kirurgije, obsevanja in sistemskega zdravljenja z zdravili. Rak zelo redko zdravimo samo z enim načinom zdravljenja, najsi bo to kirurgija, obsevanje ali sistemsko zdravljenje, skoraj nikoli pa le z enim samim zdravilom. Kombinirano zdravljenje je značilno izboljšalo preživetje rakavih bolnikov, boljša pa je tudi kvaliteta življenja med zdravljenjem in po njem. Tudi varnost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja morata biti preverjeni v vseh fazah kliničnih raziskav.

PREDNOSTI IN SLABOSTI KLINIČNIH RAZISKAV

Klinične raziskave omogočajo, poleg preverjanja in ugotavljanja učinkovitosti in varnosti novih načinov

zdravljenja, tudi varen prenos takega zdravljenja v vsakodnevno klinično delo. Ker izvajamo klinične raziskave po principu dobre klinične prakse (GCP - good clinical practice), zagotavljajo dober in skrben nadzor bolnika ter varovanje njegovih pravic ter zasebnosti. Bolnik mora biti o sodelovanju v raziskavi v celoti obveščen in mora na sodelovanje zavestno pristati. Sodelovanje v klinični raziskavi zahteva od bolnika in oseba več naporov. Zaradi rednega in skrbnega nadzora so kontrolni pregledi pogostejši. Bolniku sicer zagotavljajo boljši nadzor

nad njegovim zdravstvenim stanjem, so pa tudi obremenjujoči. Zaradi skrbno načrtovanega zdravljenja ter sledenja njegove učinkovitosti in sopojavov pridobi osebe, ki sodeluje v kliničnih raziskavah, bogato znanje in izkušnje. To zelo olajša uvedbo takega zdravljenja v vsakodnevno klinično delo in izboljša kvaliteto dela, če se novo zdravljenje izkaže za učinkovito in varno in postane standardno. Tudi če se to ne zgodi, sodelovanje v kliničnih raziskavah nedvomno izboljša kakovost dela na posameznih oddelkih oz. v bolnišnici.

Zanimiva so opažanja naših kolegov iz Anglije in Finske, ki so ugotovili boljše preživetje bolnic z rakom jajčnikov in bolnikov s plazmocitomom, ki so se zdravili v specializiranih onkoloških bolnišnicah in so bili vključeni v klinične raziskave, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili v nespecializiranih bolnišnicah in niso bili vključeni v klinične raziskave. Na podlagi teh in še drugih opažanj manjšega števila bolnikov, se je v strokovni javnosti pojavila podmena, da naj bi imeli rakavi bolniki, vključeni v klinične raziskave, boljše preživetje od bolnikov, ki v takih raziskavah ne sodelujejo. Danes menimo, da vzrok boljšemu preživetju teh bolnikov ni sodelovanje v kliničnih

raziskavah samo po sebi, ampak boljša celotna oskrba - tako diagnostika, zdravljenje kot tudi nadzor.

AKADEMSKE KLINIČNE RAZISKAVE

V onkologiji velikokrat raziskujemo uspešnost kombinacij različnih načinov zdravljenja. To je eden od razlogov, da so v onkologiji izredno pomembne akademske raziskovalne organizacije, v katerih za razliko od farmacevtskih kliničnih raziskav, ki jih vodijo farmacevtske družbe, proučujejo predvsem varnost in učinkovitost kombiniranih načinov zdravljenja raka in ne le zdravljenja s kemičnimi zdravili. Prednost akademskih raziskovalnih organizacij je tudi njihova znanstvena samostojnost in neodvisnost, ki pa je seveda povezana s finančnimi težavami. Ena največjih akademskih raziskovalnih organizacij na področju onkologije v Evropi je danes Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka (EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer) s sedežem v Bruslju. Pod njenim okriljem potekajo številne klinične raziskave v diagnostiki in zdravljenju skoraj vseh rakavih obolenj. V teh raziskavah sodeluje več kot 50 priznanih evropskih onkoloških centrov. Eden od teh je tudi Onkološki inštitut v Ljubljani, ki v tej akademski raziskovalni mreži sodeluje že od leta 1989, leta 1997 pa je bil imenovan za EORTC-ju pridružen center.

MULTICENTRIČNE KLINIČNE RAZISKAVE NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI

Kljub bogatemu in uspešnemu lastnemu raziskovalnemu delu so strokovnjaki Onkološkega inštituta v Ljubljani že zgodaj spoznali pomen multicentričnih kliničnih raziskav za razvoj in napredek onkologije. Če hočemo dokazati, da je novo zdravljenje učinkovitejše od standardnega, moramo proučiti učinkovitost novega zdravljenja pri velikem številu bolnikov, kar pa je mogoče le v okviru multicentričnih kliničnih raziskav. Samo vključevanje v raziskave, ki lahko odgovorijo na zastavljeno vprašanje, pa je koristno in etično sprejemljivo za bolnike. Ne le želja po sodelovanju v razvoju onkologije, ampak tudi želja po lastnem strokovnem izpopolnjevanju in boljšem strokovnem delu na našem inštitutu je vodila naše kolege pri vključevanju inštituta v multicentrične klinične raziskave že v zgodnjih sedemdesetih letih. Takrat smo se pod vodstvom prof. dr. Berte Jereb, ki je pred tem več let službovala v priznanem onkološkem centru Radiumhemmet v Stockholmu, priključili kliničnim raziskavam na področju pediatrične onkologije, ki so potekale in še vedno potekajo pod okriljem mednarodnega združenja za pediatrično onkologijo (SIOP - International Society of Pediatric Oncology). Kot eden vodilnih centrov smo sodelovali v proučevanju pomena obsevanja ter kemoterapije pri zdravljenju otrok z nefroblastomom. Izsledki teh raziskav, ki so publicirani v številnih prestižnih onkoloških revijah, so nedvomno prispevali k izboljšanju preživetja otrok, ki po svetu zbolijo za to boleznijo.

Kljub bogatemu in uspešnemu lastnemu raziskovalnemu delu so strokovnjaki Onkološkega inštituta v Ljubljani že zgodaj spoznali pomen multicentričnih kliničnih raziskav za razvoj in napredek onkologije in se vanje vključili že v 70. letih.

Prav tako smo se že v sedemdesetih letih priključili mednarodni skupini za raziskave raka LBCSG (Ludwig Breast Cancer Study Group), ki se je kasneje preimenovala v IBCSG (International Breast Cancer Study Group) in opravlja raziskave na področju dopolnilnega sistemskega zdravljenja in obsevanja raka dojke. V študijah, ki so proučevale vlogo dopolnilnega hormonskega in citostatskega zdravljenja, najprimernejši čas pooperativnega obsevanja, mesto kirurške odstranitve pazdušnih bezgavk pri starejših bolnicah z rakom dojke in še številna druga vprašanja, so sodelovale in še vedno sodelujejo številne bolnice z operabilnim rakom dojke, zdravljene na našem inštitutu.

Internistični onkologi so pod vodstvom prim. dr. Jožice Červek že od leta 1983 dalje aktivno sodelovali v multicentričnih kliničnih raziskavah, ki so potekale pod okriljem Južno-vzhodno evropske onkološke skupine SEEEOG (South-East European Oncology Group). V teh raziskavah so med prvimi v svetu proučili varnost in učinkovitost nekaterih danes v svetu najpomembnejših citostatikov, kot sta doksorubicin in cisplatin. To je omogočilo, da so jih po principih dobre klinične prakse zelo hitro uvedli v standardno citostatsko zdravljenje na našem inštitutu.

Od leta 1989 Onkološki inštitut aktivno sodeluje tudi v kliničnih raziskavah, ki potekajo pod okriljem EORTC, in sicer v okviru skupine za limfome, skupine za rak dojke in radioterapevtske skupine. Čeprav večina teh študij še ni končana, sta sodelovanje naših bolnikov v teh raziskavah in naše delo že prispevala k novim izsledkom na področju zdravljenja Hodgkinove bolezni, raka glave in vratu ter raka dojke. Pričakujemo, da bo raziskava o zdravljenju lokalno napredovalega raka dojke, v okviru katere smo sodelovali kot eden vodilnih centrov, prvi izsledki pa so bili že predstavljeni na letošnjem sestanku ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO - American Society for Clinical Oncology), odgovorila na pomembno vprašanje o mestu intenzivne kemoterapije pri zdravljenju lokalno napredovalega raka dojke. Od leta 1997 smo tudi aktivni člani skupine IDBBC (Investigational Drug Branch Breast Cancer), ki proučuje nove načine zdravljenja raka dojke in katere člani so samo vodilni centri na področju sistemskega zdravljenja raka dojke v Evropi.

KAJ POTREBUJEMO ZA IZVAJANJE KLINIČNIH RAZISKAV?

Za pravilno izvedbo klinične raziskave in njen nadzor moramo zadostiti nekaterim pogojem. Delovati morajo vse institucije za nadzor in izvedbo kliničnih raziskav, zagotoviti pa je potrebno tudi pravilno izobražen in izkušen kader. Naša država je v zadnjih letih pospešeno oblikovala zakonodajo na tem področju, vzpostavljene imamo institucije, kot sta Komisija za medicinsko etiko ter Urad za zdravila pri Ministrstvu za zdravstvo Republike Slovenije. Prepričani smo, da na tem področju že danes izpolnjujemo

vse zahteve Evropske skupnosti. Zaradi posebnosti onkoloških bolnikov in onkološkega zdravljenja smo na našem inštitutu pred leti ustanovili Etično komisijo Onkološkega inštituta, ki tesno sodeluje s Komisijo za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravstvo Republike Slovenije. V preteklem letu smo ustanovili tudi Komisijo za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav, ki bdi nad strokovnostjo kliničnih raziskav na našem inštitutu.

Zaenkrat na Onkološkem inštitutu v Ljubljani še nimamo oddelka za klinične raziskave. Ob razumevanju vodilnega kadra za področje zdravstvene nege pa smo že pred leti v tujini dodatno izobrazili višjo medicinsko sestro, ki sedaj zelo uspešno izvaja zahtevno delo raziskovalne sestre na področju kliničnih raziskav. Prizadevamo si, da bi v naslednjih letih svoje znanje in izkušnje posredovala še

Klinične raziskave omogočajo poleg preverjanja in ugotavljanja učinkovitosti in varnosti novih načinov zdravljenja tudi varen prenos takega zdravljenja v vsakodnevno klinično delo.

drugim in da bi tim raziskovalnih sester okrepili. Poudariti je treba, da za uspešno delo na področju kliničnih raziskav ni dovolj le skupina raziskovalcev, ki raziskavo vodi, ampak je potrebno aktivno sodelovanje vseh, ki sodelujejo pri oskrbi bolnika, vključenega v raziskavo. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani so to vsi zdravstveni delavci in sodelavci, ki so s svojim dobrim strokovnim delom v preteklih desetletjih omogočili sodelovanje našega inštituta

ter naših bolnikov v teh raziskavah in tako prispevali k napredku znanja v onkologiji.

Prepričani smo, da naše sodelovanje v multicentričnih kliničnih raziskavah koristi napredku onkologije, bolnikom in strokovnemu izpopolnjevanju osebja našega inštituta.

