

KLINIČNE RAZISKAVE

Jurij Lindtner

Namen pričujočega zapisa je seznaniti bralca z metodami, s katerimi si v klinični onkologiji pomagamo pri iskanju novega uporabnega znanja in ki jih imenujemo klinične raziskave. Gre za novejše zdravniško početje, s katerim se ne ukvarja mnogo zdravnikov, in ker obdajajo to početje oblaki predsodkov, ne bo odveč nekaj osnovnih sporočil s tega področja.

Najprej: vsako rutinsko zdravljenje zahteva znanje, ki je sad nekega davno opravljenega kliničnega poskusa. Morda se premalo zavedamo, da so bili vsi preizkušeni načini zdravljenja nekoč - nepreizkušeni. Če sprejmemo misel, da je raziskavanje zgolj urejena radovednost, lahko trdimo, da je zavestni klinični raziskovalec zdravnik, ki svojo strokovno radovednost glede novih in morda boljših načinov zdravljenja uredi tako, da bodo odgovori na zastavljena strokovna vprašanja, ki naj bi pomenila tudi novo znanje, dosegljivi kar najhitreje, ob najmanjšem možnem tveganju (za bolnika in tudi zanj).

Takoj se moramo lotiti razmejitev med raziskavami. V nekaterih kliničnih raziskavah raziskovalec samo opazuje potek določene bolezni (raziskave »naravnega poteka bolezni«), pri drugih pa gre za opazovanje sprememb naravnega poteka bolezni zaradi takega ali drugačnega zdravljenja.

Retrospektivna klinična raziskava je - kot ime pove - raziskava, katere predmet so pretekli dogodki, ne glede na to, ali motrimo že **minule dogodke**, ali pa se odločimo, da bomo nekoč razčlenili določene dogodke, ki se še **bodo zgodili**. Pri tem je pglavitno, da se **raziskovalec** ne meša v potek dogodkov (s tem želim povedati, da kot zdravnik uporablja standardno, obče priznано zdravljenje) in je **samo opazovalec**. Pri takih raziskavah je vabljivo dejstvo, da je raziskava opravljena tako hitro (posebej še, če gre res za pretekle dogodke), kot to določa raziskovalčeva vnema za zbiranje in analizo podatkov. Vabljive pa so take raziskave še drugače: nikoli niso sporne po etični plati, ker je raziskovalec - spet poudarjeno - samo opazovalec. Poleg tega dopušča razlaga izsledkov proste peruti raziskovalčevi domišljiji, mogoče je iskanje najrazličnejših zvez med opazovanimi pojavi. Vendar je edina, toda tudi najhujša pomanjkljivost retrospektivne raziskave prav v dejstvu, da je registracija pojavov, ki bi jih hoteli analizirati, navadno nepopolna. Take raziskave so lahko zelo duhovite, kar za-deva iskanje zvez med določenimi pojavi, njihov pomen pa je v iskanju **novih podmen**.

Prospektivna klinična raziskava je namenjena **preverjanju podmen**. Raziskovalec sodi, da s takim ali drugačnim zdravljenjem (priznanim ali še nepriznanim) lahko vpliva na potek bolezni. Prospektivne klinične raziskave delimo na raziskave

prvega reda (faza I): preskušamo **znosnost** določene snovi (**morebitnega zdravila**), ki se je pri poskusu na živali izkazala kot učinkovita - za tako raziskavo rabimo **nekaj bolnikov**;

drugega reda (faza II): preskus učinkovitosti zdravila - za tako raziskavo rabimo nekaj desetih bolnikov

in

tretjega reda (faza III): ugotavljamo vpliv odmerka in »urnika jemanja« zdravila na njegovo učinkovitost, vpliv hkratne uporabe več zdravil na učinkovitost zdravljenja **pri natančno določeni bolezni in pri natančno določenih bolnikih**; iščemo podskupine bolnikov, pri katerih je določen način uporabe zdravila posebej učinkovit - za tako raziskavo rabimo **nekaj stotin bolnikov**.

Klinične raziskave prvega in drugega reda - o njih bo tekla beseda drugje - potekajo po pravilu pod okriljem farmacevtske industrije, ki zna najti sodelavce. Motiv za raziskave tretjega reda pa je iskrena radovednost klinikov. Ker gre za podvige, ki zajemajo stotine bolnikov, je razumljivo, da mora biti število sodelujočih zdravnikov - raziskovalcev temu primerno (in je težko zbrati toliko »radovednežev«!). Navadno je nujna povezava številnih, v onkologijo usmerjenih ustanov z vsega sveta ali pa vsaj kontinenta. Take klinične raziskave se ne da izpeljati brez določenih kliničnih izkušenj (in tako so najmlajši klinični radovedneži lahko le v pomoč starejšim). Ne nazadnje: vprašanja, na katera naj odgovore izsledki raziskave, morajo biti po sodbi vseh sodelujočih resnično pomembna. Zdravnik, ki odgovore ve že vnaprej (dovolj je, da se mu to samo zdi), ne bo zbral dovolj potrpljenja za raziskavo tretjega reda.

Preden si ogledamo posamezne podrobnosti klinične raziskave tretjega reda, velja posvetiti nekaj pozornosti vprašanjem, ki so osredinjena v pojmu »zavestnega pristanka bolnika za sodelovanje v raziskavi«.

Bolnik se v normalnih okoliščinah zateče po pomoč k tistemu zdravniku, od katerega pričakuje, da ga bo zdravil najustrezneje, in s tem - z izrečeno besedo ali brez nje - soglaša. Načeloma naj bi sledilo soglasje po obvestilu o vseh možnih načinih zdravljenja, njih prednostih in posledicah in tudi o posledicah opustitve zdravljenja. Kadar pa gre za rakavega bolnika, se stvari zapletejo: že obvestilo o vseh možnih načinih zdravljenja, če naj bo res pošteno, mora vsebovati tudi neortodoksna zdravljenja. Kako pa je z napovedovanjem uspešnosti zdravljenja rakavega bolnika, o tem pa... Zdravnikovi dvomi, pomisleki, tehtanja ob izbiri zdravljenja morajo ostati pridržani zdravniku, kot pravica in breme: za bolnika je bolezen sama dovolj velika stiska.

Kako pa se spremenijo ta razmerja, kadar gre za klinično raziskavo? Gre za obveščanje bolnika, da lahko njegovo zdravljenje poteka po preizkušenem, starem vzorcu ali pa po novem, nepreizkušenem, a morda obetavnejšem. Odločitev o tem, kateri vzorec bo uveljavljen, je po raziskovalnem načrtu prepuščena naključni izbiri, po domače žrebu; bolnik naj se odloči, ali je za žrebanje ali ne. Zapisano daje misliti pozornemu bralcu: bolnik z boleznijo, ki mu ogroža življenje, je povabljen k žrebu o zdravljenju, od katerega bosta (naj bi bila) odvisna ozdravitve in preživetje! Zdravnik, h kateremu se je v stiski zatekel po pomoč zato, ker je šolan, učen, moder in ki mu je naklonjen, pa mu bo držal klobuk s srečkami! In da bi bila zadeva še zanimivejša: bolnik bo podpisal listino, da soglaša s takim potekom dogodkov...

Morda je stvar enostavna, čista in neoporečna za pravnika, vprašanje pa je, ali je taka tudi za zdravnika. Saj ni nobenega dvoma, da mora biti bolnik obveščen o različnih možnih zdravljenjih, vendar se zdravnik nikakor ne more otresti odgovornosti glede izbire - to je njegov posej! Prav tako je stvar zdravnika, kako je prišel do izbire, kakšno je v resnici njegovo znanje in kakšne izkušnje. Če se sam zateka k žrebu, kot se dogaja pri klinični raziskavi, je to priznanje njegove pomanjkljive vednosti. Dolžan pa je o vsem tem premisliti že v pripravi raziskave. Če ne bi šlo za raziskavo, bi se mu to sicer lahko dogajalo ob vsakem bolniku posebej. Ni težko uganiti, da je pisec eden tistih, ki mislijo, da je dajanje dokumenta o »zavestnem pristanku« v podpis bolniku vse prej kot priznavanje enakopravnosti bolnika. Na drugi strani pa niso redki, ki se jim zdi tak dokument nepogrešljiv in neoporečen.

Pomudimo se pri obravnavanem predmetu še za hipec, ker stvar res ni preprosta: gre za varnost zdravnikovega delovanja. Gotovo je najvarneje, pri zdravljenju ubirati uhojene poti, priznane v širni zdravniški srenji. Vendar je taka varnost jalova za vsak napredek. Če kdo v zdravilstvu, mora onkolog iskati nove poti pri zdravljenju, ker s starimi ni in ne more biti zadovoljen. Če se vprašamo po vzrokih, ki so pripeljali do pojma zavestnega pristanka, velja upoštevati mnenja z one strani Atlantika: v moderno medicino sta vdrla dve načeli, ki v klasični medicini nista nikoli silili v ospredje. Prvo je načelo nenehnega napredka, drugo pa »zdravje za denar«. Prvo se lahko izrodi v stalno hlastanje po novem (in novo je v zahodnjaški misli napredno in boljše od starega), drugo pa poenostavlja razmerje bolnik - zdravnik v razmerje kupec - prodajalec, v katerem se ne skriva kupec-tožnik, kadar le-ta ni zadovoljen s prodano robo. V stvari se vmeša še dejstvo, da postaja medicinsko znanje drugačno, kot je bilo nekoč: danes spoznavamo bolezni, preden povzročajo težave, napovedujemo jih lahko v prihodnjem rodu (poleg kurativne in preventivne medicine še predikativna!). Včasih sta se srečevala zdravnik in trpeči bolnik, ki mu ni bilo težko razumeti, da so ob njegovem trpljenju nujna tudi »grenka« zdravila, danes pa naj bi bolnik prenašal grenka zdravila tedaj, ko mu bolezen (še) ne dela težav. Klinično raziskovanje res ni lahko opravilo: ni vedno lahko brzdati vneme po novem znanju, za katerega je potrebno izpeljati raziskavo po načrtu, posebno takrat, ko bolnik izbrano zdravljenje težko prenaša in se mu zato izmika, in zatreti nejevolje, kadar se bolnik obnaša po svoje, mimo navodil raziskave. Vendar se moramo zavedati, da ima bolnik **pravico do zdravnika in pravico, izničiti trud raziskovalca.**

NEKAJ PRVIN V KLINIČNI RAZISKAVI TRETJEGA REDA

Delovna podmena

Raziskave, o katerih teče beseda, služijo torej preverjanju podmen, izvirajočih iz novih kliničnih spoznanj in/ali novih spoznanj iz bazičnih ved. Pri tem razumemo podmeno kot trditev, da je določeno zdravljenje, ki ga nakazujejo nova spoznanja, enako učinkovito kot najboljšo, dotlej znano zdravljenje. Torej: pri določeni bolezni velja, da $A = B$, kjer seveda pomeni A najboljšo dotlej znano zdravljenje in B novo. Taka trditev se zdi na prvi pogled preskromna in morda celo napačno zastavljena. Glasiti bi se morala:

B je boljše kot A

Vendar trezen premislek pokaže, da moramo že prvo trditev dokazati s poskusom; izkušnja uči, da je težko prepričati sodelavce (in prav je tako) o taki hipotezi, da se je sploh mogoče lotiti tega poskusa. Za raziskovalca osebno pa velja, da je raziskava neoporečna, če bi se sam znašel v hudi zagati, katero od primerjanih zdravljenj bi uporabil takrat, ko bi šlo za bolnega svojca.

A in B lahko pomenita določeni zdravili ali določeni skupini zdravil ali različne odmerke zdravil, kar ima lahko ugodne posledice (krajše zdravljenje, manj neugodnih stranskih učinkov in podobno). Seveda pa so obrazci redkokdaj tako preprosti.

Določitev opazovane populacije

Pri kliničnih raziskavah tretjega reda pri rakavih bolnikih, moramo upoštevati dejstvo, da rak, čeprav enako imenovan (na primer rak dojke), ni vedno enaka bolezen. Poudarjanje »enakosti boleznih« je nujno, če hočemo, da bi bili **različni načini zdravljenja vsaj najpomembnejše**, če že ne morejo biti edine, **spremenljivke**, ki vplivajo na potek bolezni. Seveda gre za seganje po nedosegljivem, saj je vsak bolnik enkratni stek vseh lastnosti enkratnega gostitelja z enkratno boleznijo. Vse, kar v resnici lahko doseženo, je večja ali manjša podobnost bolnikov. In že stremljenje po taki podobnosti stane mnogo truda!

Določiti moramo, po katerih pomembnih znanih in **pomembnih prognostičnih znamenjih** si morajo biti bolniki podobni. Določiti moramo tudi vse diagnostične postopke, s katerimi bomo ugotavljali omenjeno podobnost bolnikov. Prav tako moramo določiti tudi tiste lastnosti bolnikov, pri katerih lahko pričakujemo, da bodo ovirale ali celo onemogočile izpeljavo raziskave - govorimo o izključitvenih okoliščinah: to so lahko različne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na preživetje. Tudi nesposobnost, sodelovati pri zdravljenju, kadar je le-to dolgotrajno, in ovire, zaradi katerih bi bil (tudi nekajletni) nadzor nad opazovanimi bolniki otežen ali nemogoč, moramo predvideti. **Spoštovanje načela NI IZGUBLJENIH BOLNIKOV** pomeni, da se že vnaprej odrečemo možnosti, da bi opazovali samo tiste bolnike, ki bodo redno hodili na pregled (tudi takrat namreč, ko bodo brez težav in bodo hodili v resnici samo »gledat« svojega zdravnika); to pomeni obenem tudi nalogo, da moramo nadzirati potek življenja bolnikov v raziskavi tudi »od daleč«: povezovati se moramo področnimi zdravniki in patronažnimi sestrami ter si dopisovati z bolniki, sorodniki in državnimi ustanovami, kadar osebne vezi niso dovolj.

Biostatistični vidiki

Sodelovanje izkušenega biostatistika v raziskavah, ki o njih govorimo, je *conditio sine qua non*. Upoštevajoč **načrt raziskave** (raziskovalni vzorec $A = B$ je nekaj drugega kot $A = a = B = b$), **naravo bolezni** (bolezen, ki v letu dni ugonobi 90% bolnikov, je nekaj drugega kot bolezen s 50%-nim petletnim preživetjem) in **učinkovitost zdravil** (zdravilo, pri katerem pričakujemo 50%-no učinkovitost, je nekaj drugega kot zdravilo s pričakovanim 15%-nim delovanjem), ki jih primerjamo, svetuje biostatistik potrebno **število opazovancev** in **trajanje opazovanja**, da bi lahko odkrili **statistično pomembne razlike** med posameznimi skupinami bolnikov, **zdravljenih na različne načine**. Izbrati mora ustrezne statistične metode: biostatistika je samostojna veda in časi, ko

so zdravniki sami »knjigovodsko preštevali uspehe svojega zdravljenja«, so nepreklicno minili.

Kar zadeva število bolnikov, je jasno, da mora tudi biostatistik razumeti klinika: število naj bo kar se da majhno (z vsakim »odvečnim« bolnikom je odveč tudi mnogo dela), vendar dovolj veliko za sprejemljivo zanesljivost odgovorov na zastavljena vprašanja (zlogasni »p«!). Tudi opazovanje - tako narekuje raziskovalčeva neučakana radovednost - bodi kar se da kratko!

Randomizacija (žrebanje)

Predvideni načini zdravljenja morajo biti razdeljeni med opazovane bolnike tako, da je nemogoča pristranost raziskovalca, torej po naključni izbiri. Izkušnja kaže da nepristranost ni vedno lahka, četudi si raziskovalec lahko pomaga z različnimi pripomočki. Navadno je dobro, če izbira nekdo, ki ne pozna ne bolnika in ne zdravnika raziskovalca. Pri raziskavah, kjer sodeluje več ustanov, je najbolje, če to opravi osrednja ustanova, ki s tem stalno in neposredno nadzira potek raziskave. Randomizacija bolnikov traja tako dolgo, dokler ni doseženo njihovo število, predvideno v biostatističnem načrtu. To pa lahko traja - leta.

Izpeljava izbranega zdravljenja

Raziskovalec mora bdeti nad izpeljavo zdravljenja vsakega, v raziskavo zajetega bolnika, posebej če je le-to ambulantno in če traja mesece ali leta. Zdravljenje lahko opravi sam ali je v stiku s sodelavci, ki to opravijo kot del svojih vsakdanjih opravil. Vestno mora zapisovati vsa morebitna stranska delovanja zdravljenja in prav tako utemeljitve morebitnih sprememb izžrebanega zdravljenja. Vse to je namreč koristno vedeti: določeno zdravljenje, čeprav strokovno utemeljeno in po vseh pričakovanjih sprejemljivo, se v resnici lahko izkaže kot neznosno ali prezapleteno - z eno besedo, neizvedljivo. Tudi to je koristno znanje, ki ga prinese raziskava.

Nadzor nad bolniki v opazovalnem obdobju

V skladu z načrtom raziskave moramo vse opazovalno obdobje vzdrževati stike z bolnikom v rednih časovnih razmikih tudi tedaj, ko je bolnik praktično zdrav (kadar temu ni tako, naveže stike bolnik sam od sebe). Tudi pogostnost teh stikov je namreč predvidena v načrtu raziskave: potrebno je vedeti sproti, kaj se z opazovanimi bolniki dogaja. To omogoči dajanje tako imenovanih »vmesnih poročil«, ki še ne pomenijo končnih izidov raziskave, ki bili vredni objave. Nujna pa so zaradi varnosti, to je, da kar se da hitro spoznamo zmožnost enačbe $A=B$. Ne nazadnje: raziskava, s katero se ukvarjamo, po vsej verjetnosti ni edina na tem področju, če delovna hipoteza sodi med trenutno pomembna strokovna vprašanja. Sprotni nadzor omogoča primerjave s tekočimi sorodnimi raziskavami.

PROTOKOL

Na koncu se moramo ustavitiv pri **temeljnem dokumentu - zapisanem načrtu raziskave ali protokolu**. Ni odveč, če za tak dokument uporabimo strog in skoraj nemedicinski izraz »protokol«. Gre za listino, ki je spričevalo o resnosti nastavljene raziskave. Na podlagi tega sprčevala se odločajo etični odbori in denarni raziskovalni skladi (brez njihove pomoči ne gre) o smiselnosti in spre-

jemljivosti predlagane raziskave. Taka listina sestoji iz nekaterih nepogrešljivih delov, vrednih omembe.

Strokovna podlaga raziskave nas smiselno pripelje z obširnega področja strokovnih vprašanj do tistega povsem določenega, o katerem želimo povedati nekaj novega. To je točka, kjer mora raziskovalec pokazati svojo razgledanost na področju, kamor je umestil svojo raziskavo. To je tudi točka, kjer mora raziskovalec prepričati svoje sodelavce in odgovorne ocenjevalce, da je delo vredno truda, tveganja in denarja.

Namen raziskave mora biti podan kratko, navadno v obliki vprašanj.

Načrt raziskave je običajno mogoče ponazoriti s shemo in z nekaj besedami, tako da je mogoče enostavno razbrati »tire zdravljenja« ali, po tuje, »treatment arms«.

Določila izbire za raziskavo primernih bolnikov morajo veljati za vse pomembne lastnosti bolnikov in njihovih bolezni, v obliki natančno izraženih »inkluzijskih in ekskluzijskih faktorjev«.

Stratifikacija in randomizacija bolnikov, ki jih zajema raziskava, morata biti prav tako natančno določeni. Kar zadeva stratifikacijo, morajo biti določena prognostična znamenja, ki vplivajo na uvrstitev v določen prognostični razred. Kar pa zadeva randomizacijo, morajo biti dana natančna navodila za izpeljavo postopka;

Načini zdravljenja - spremenljivke, katerih vpliv na potek bolezni primerjamo - morajo biti točno določeni glede odmerka, urnika dajanja zdravila, ocene stranskega delovanja in ustreznih ukrepov proti neugodnemu stranskemu delovanju. Vnaprej mora biti sporočeno, kakšna sprememba zdravljenja bo ocenjena kot delno ali popolno zanemarjanje protokola;

Cilj raziskave Kadar gre za ugotavljanje vpliva določenega zdravljenja na ozdravitve, morajo biti tudi natančno določeni načini za potrditev obnove bolezni, torej za konec ozdravitve. Kadar pa gre za ugotavljanje vpliva določenega zdravljenja na preživetje, morajo biti navedeni načini ugotavljanja vzroka smrti.

Statistični vidiki raziskave vsebujejo število opazovanih bolnikov, ki izhajajo iz pričakovanih razlik med različnimi načini zdravljenja, čas, potreben za doseg predvidenega števila enot, ter načine za ugotavljanje statistično pomembnih razlik. Zavedati se moramo, da statistika lahko ugotavlja, kdaj so razlike posledice naključja, nikakor pa ne more ugotavljati biološke pomembnosti razlik (velikosti najdenih razlik). Objavljena morajo biti tudi merila za določanje okoliščin, v katerih moramo raziskavo prekiniti.

Administrativno delo, brez katerega pri takem podjetju na žalost ne gre (in ki marsikaterega sodelavca odvrta od sodelovanja), je prav tako natančno določeno: v protokolu morajo biti vzorci vseh listin, ki bodo služile kot vir podatkov za statistično obdelavo.

Seznam sodelujočih ustanov in imenski seznam odgovornih sodelavcev s posameznih specialnih področij sta nepogrešljiva dela protokola; iz njiju je mogoče razbrati razdelitev odgovornosti za neoporečen potek raziskave.

Zapisano po sodbi pisca zadostuje za vtis o klinični raziskavi tretjega reda kot poti do novega uporabnega znanja v klinični onkologiji. Pisec pušča ob strani tako imenovane »metaanalize«, ker to presega okvir pričujočega zapisa.