

7. poglavje

PROTOKOL KLINIČNE RAZISKAVE

Boštjan Šeruga

Uvod

Klinično raziskovanje se nanaša na vse raziskave, ki se izvajajo na ljudeh. Protokol klinične raziskave je natančen načrt za izvedbo klinične raziskave. Protokol jasno opredeljuje, kakšen je namen raziskave in kako bo potekala. V protokolu je navedeno:

- koliko udeležencev bo predvidoma vključenih v raziskavo,
- kdo je primeren za sodelovanje v raziskavi,
- kakšna bo intervencija v raziskavi v primeru kliničnega preskušanja,
- katere preiskave in kako pogosto jih bodo preiskovanci opravljali v okviru raziskave,
- katere podatke bodo raziskovalci zbirali in analizirali.

V protokolu klinične raziskave so navedene administrativne in v primeru kliničnega preskušanja tudi regulatorne zahteve raziskave. Izdelava protokola je kompleksen in zamuden proces. Premišljen in dobro napisan protokol

klinične raziskave olajša etične in regulatorne postopke, ki so potrebni za odobritev izvajanja raziskave, pritegne k sodelovanju raziskovalce in omogoča gladko izvedbo raziskave.

Osnova vsakega raziskovalnega dela je **znanstveno vprašanje**, ki mora biti dobro premišljeno, jasno oblikovano in seveda klinično relevantno. Na osnovi zastavljenega znanstvenega vprašanja raziskovalci običajno oblikujejo eno ali več **hipotez**. Prvi korak pri pisanju protokola klinične raziskave je jasna opredelitev načrta (angl. design) klinične raziskave, s pomočjo katerega lahko raziskovalci odgovorijo na zastavljeno znanstveno vprašanje in preverijo hipotezo. Klinična raziskava je lahko **eksperimentalna (intervencijska)**, kjer gre za klinično preskušanje (angl. clinical trial), ali **opazovalna (observacijska)** (npr. kohortna raziskava, raziskava tipa primer – kontrola, presečna raziskava), kot je že bilo predhodno opisano v prejšnjih dveh poglavjih tega učbenika. Zelo pogosto je zmotno prepričanje, da so opazovalne klinične raziskave, še posebej če so retrospektivne, enostavne. Ker v raziskavah tega tipa običajno obstaja veliko tveganje za različne oblike sistematskih napak oziroma pristranskosti (angl. bias), je pri njihovem načrtovanju in izvedbi ter pri analizi zbranih podatkov potrebna še dodatna previdnost. Čeprav so razlike med klinično raziskavo s preskušanjem in opazovalno klinično raziskavo jasne, se številni elementi oziroma sestavni deli protokola obeh tipov kliničnih raziskav med seboj prekrivajo.

Ključni sestavni elementi protokola

Protokol klinične raziskave mora praviloma vsebovati naslednje elemente, ki morajo biti jasno opredeljeni:

- **uvod** (v tem delu je treba jasno predstaviti ozadje raziskave in izsledke že opravljenih predkliničnih in kliničnih raziskav, ki upravičujejo izvedbo predlagane klinične raziskave);
- **namen oziroma cilji raziskave** (angl. study objectives) (npr. namen klinične raziskave je lahko pridobitev dodatnega znanja, ki omogoča boljše razumevanje prognoze raka ali napovedi odgovora na zdravljenje pri določenem raku, ali pa klinično preskušanje novega protirakavega zdravila, ki bo na koncu vodilo v odobritev tega zdravila za širšo uporabo);

- **hipoteze**, ki morajo biti jasne, jedrnate in znanstveno preverljive (hipoteza je odgovor na zastavljeno znanstveno vprašanje, z njo predpostavljamo nek določen odnos med dvema ali več različnimi vnaprej jasno opredeljenimi spremenljivkami; običajno je primarna hipoteza samo ena in naslavlja ključno znanstveno vprašanje, na katerega želimo odgovoriti);
- **primarni izid** (angl. endpoint) (je tista spremenljivka, ki jo štejemo za klinično pomembno in s pomočjo katere poskušamo odgovoriti na znanstveno vprašanje, ki smo si ga zastavili v okviru primarne hipoteze; npr. v klinični raziskavi, v kateri želimo preučiti, ali določeno protirakavo zdravilo izboljša celokupno preživetje, je primarni izid celokupno preživetje, sekundarni in poizvedovalni (eksploratorni) izidi so v raziskavi možni, vendar naj ne bi bili preštevilni);
- **statistični načrt** (opredeljuje statistične metode in jasen časovni načrt za analizo zbranih podatkov; priporočljivo je, da je statistik povabljen k sodelovanju že v zgodnjih fazah priprave protokola klinične raziskave);
- **vključitvena in izključitvena merila** (opredeljujejo bolnike, ki bodo sodelovali v raziskavi; merila za sodelovanje v klinični raziskavi morajo biti kar se da enostavna, saj je v nasprotnem primeru vključevanje bolnikov v raziskavo oteženo, rezultate take raziskave pa je tudi težko posplošiti na širšo populacijo bolnikov);
- **metode** (v tem delu so jasno opisane metode klinične raziskave in je predstavljen urnik predvidenih posegov, preiskav in intervencij. V primeru kliničnega preskušanja je priporočljivo, da je v protokolu tak urnik predstavljen tudi shematsko, po možnosti v obliki tabele, jasno mora biti tudi opredeljeno, kdo bo imel dostop do študijskih podatkov in kako bodo zaščitene pravice bolnikov v raziskavi, priložena pa mora biti tudi privolitvev etične komisije v izvajanju raziskave);
- **poročanje o neželenih učinkih** (v primeru kliničnega preskušanja oziroma intervencijskih raziskav je treba jasno opredeliti, *kdo* o neželenih učinkih poroča, *o čem točno* poroča, *kdaj* poroča in *komu* poroča);
- **povzetek (sinopsis)** (ker raziskovalci v akademskih bolnišnicah običajno sočasno sodelujejo v več različnih raziskavah in so tudi sicer zelo zaposleni, je zelo dobrodošel tudi kratek povzetek raziskave, ki povzema vse ključne informacije glede raziskave).

Spletna orodja za pomoč pri pripravi protokola

Na spletu najdemo različna orodja, ki so v pomoč pri pripravi ustrezno strukturiranega protokola klinične raziskave. V nadaljevanju so navedena nekatera orodja:

- **SPIRIT** (angl. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials 2013 Statement) (orodje nas vodi skozi nabor obveznih elementov, ki jih mora vključevati protokol intervencijske klinične raziskave; vsebuje 33 elementov, vključno s predlogami slik, preveden je v več svetovnih jezikov, vsak element je natančno opisan, vsebina orodja je standardizirana in sprejeta kot mednarodni standard);
- **CONSORT** (angl. Consolidated Standards of Reporting Trials Statement) (orodje vsebuje minimalen nabor priporočil o poročanju izsledkov randomiziranih kliničnih raziskav, hkrati je tudi dobra opora pri pripravi protokola kliničnega preskušanja; vsebuje 25 elementov in slikovnih predlog);
- **SPIROS** (angl. Standardized Protocol Items Recommendations for Observational Studies) (priporočila opredeljujejo strukturo standardiziranega protokola opazovalne klinične raziskave in tako raziskovalcem olajšajo pripravo kakovostnega protokola pred pričetkom zbiranja podatkov).

Ocena protokola klinične raziskave

Izvajanje klinične raziskave na Onkološkem inštitutu Ljubljana na podlagi ocene protokola klinične raziskave morata odobriti:

- **Komisija za strokovno oceno protokolov raziskav in**
- **Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana.**

Nekatere raziskave (npr. vse intervencijske raziskave, študentske Prešernove raziskave, doktorske raziskovalne naloge) mora odobriti tudi **Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME RS)**. Vse intervencijske raziskave oziroma vsako klinično preskušanje mora poleg zgoraj navedenih organov odobriti tudi **Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)** Republike Slovenije.

Zaključek

Znanstveno vprašanje, na katerega poskušamo v klinični raziskavi odgovoriti, mora biti oblikovano jasno in klinično relevantno. Za preverjanje znanstvene hipoteze, ki temelji na zastavljenem znanstvenem vprašanju, določimo najprimernejši načrt klinične raziskave. Protokol klinične raziskave je natančen načrt za izvedbo klinične raziskave. Premišljen in dobro napisan protokol klinične raziskave olajša etične in morebitne regulatorne postopke, ki so potrebni za odobritev izvajanja raziskave, pritegne k sodelovanju raziskovalce in omogoča gladko izvedbo raziskave.

Viri

1. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional trials (SPIRIT). Guidance for clinical trial protocols [spletna stran na internetu]. SPIRIT group; 2020 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <https://www.spirit-statement.org/>.
2. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [spletna stran na internetu]. Oxford: Equator network; 2023 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <http://www.consort-statement.org/>.
3. Mahajan R, Burza S, Bouter LM, Sijtsma K, Knottnerus A, Kleinen J, et al. Standardized Protocol Items Recommendations for Observational Studies (SPIROS) for Observational Study Protocol Reporting Guidelines: Protocol for a Delphi Study. *JMIR Res Protoc.* 2020;9(10):e17864.4.