

DESIGN KLINICKÉ STUDIE

DESIGN OF A CLINICAL TRIAL

TOMÁŠEK J., KISS I.

ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE FN BRNO

Souhrn: Randomizované klinické studie poskytují nejpřesvědčivější důkazy o účinnosti léčby. Observační studie jsou méně průkazné proti experimentálním. Je zde velké riziko zkreslení, pokud není jasný vztah mezi působícím faktorem a výsledkem.

Klíčová slova: design klinické studie

Summary: The study design that provides the most compelling evidence of the treatment effect is the randomized controlled trial. Observational studies provide weaker empirical evidence than do experimental studies because of the potential for large biases to be present when there is an unknown association between a factor and an outcome.

Key words : clinical trial design

Vědecké poznání je snaha o zjištění pravdivé skutečnosti v určité oblasti výzkumu. Novověká věda je založena na představě zákonitého chování skutečnosti. V oblasti přírodních věd je hypotéza, doposud neprokázané tvrzení, ověřována pozorováním a opakovatelným experimentem. Při pozorování je studován děj nijak neovlivněný výzkumníkem. V oblasti medicíny jde například o problematiku diagnostiky, kdy je hodnocen vztah příznak - nemoc. Experimentální metoda je aktivnější, v medicíně zahrnuje hlavně sledování efektu terapeutických intervencí. Patří sem ale i například experimentální studium fyziologických a patofyziologických dějů. Dobře vedená klinická studie je nejbezpečnější a nejrychlejší způsob hledání nových léčebných možností. Design (uspořádání) klinické studie určuje plán, jakým bude studie prováděna a jak tedy budou získávána data pro statistickou analýzu určitého jevu. Design studie je velmi důležitý a z určitého pohledu významnější než následná statistická analýza. Špatný design studie nemůže být zpětně opraven, ale špatně analyzovaná data studie mohou být vždy podrobena analýze nové. Klinické studie můžeme rozdělit podle designu na 2 hlavní skupiny: studie observační a studie intervenční, z nichž nejvyšší informační hodnotu mají studie experimentální (konfirmační).

Observační (popisné) klinické studie:

V observační studii není přičleňování sledovaných faktorů subjektům studie nijak ovlivněno výzkumníkem, jde v podstatě o „přirozený experiment“. V případě zkoumání vlivu některých faktorů, jejichž záměrné přičleňování subjektům hodnocení by bylo neetické, zbývá pouze tento typ studie. Observační studie obecně poskytují slabší empirické důkazy než studie experimentální. Je zde větší možnost zmatečných zkreslení skutečnosti v případě, že není jasný vztah mezi sledovaným faktorem a výsledkem. Význam těchto studií spočívá také v předběžných výsledcích, které mohou být podkladem designování přesné experimentální studie.

Kohortní studie („cohort study“). Prospektivně je sledován soubor (kohorta) osob, z nichž část byla, je nebo bude vystavena působení určitého faktoru. Po uplynutí doby potřebné ke vzniku nějakého významného jevu (např. vznik nemoci, kom-

plikace nemoci, relaps onemocnění, úmrtí) je zhodnocen výskyt tohoto jevu ve skupině ovlivněné studovaným faktorem a ve skupině bez něj. V kohortní studii se postupuje od uvažované příčiny k následku, je tak možno určit kauzální vztah mezi určitým faktorem a následným jevem.

Výběr subjektů do kohorty a parametry, které tento soubor definují, podstatně ovlivňují informační hodnotu výsledku studie.

Studie „případ - kontrola“ („case-control study“). Při tomto plánu je postup obrácený proti prospektivnímu sledování. Retrospektivně je sledován soubor osob u nichž došlo ke sledovanému jevu (např. vznik onemocnění) a hodnotíme výskyt určitého faktoru (většinou rizikového nebo ochranného) v minulosti. Údaje jsou hledány většinou ve zdravotní dokumentaci. Kontrolní skupinu tvoří retrospektivně dohledané osoby bez sledovaného jevu.

Tento typ klinické studie je často využíván ke studiu rizikového nebo ochranného vlivu nějakého faktoru (např. význam pasivního kouření pro vznik nádorového onemocnění, protektivní účinek ovoce a zeleniny nebo vliv dlouhodobého užívání některých léků na vznik onemocnění). Dalším případem jsou vzácné diagnózy a nemoci, jejichž vývoj trvá mnoho let a prospektivní sledování by bylo těžko uskutečnitelné. Informační hodnota studie je dána výběrem případové a kontrolní skupiny. Problematická je možná absence potřebných údajů ve zdrojové dokumentaci, je riziko vstupu chybných údajů. Obtížné je vytvoření kvalitní kontrolní skupiny. Je třeba vždy řešit problém, zda má jít o jedince zdravé nebo jedince s příbuzným onemocněním a pod.

Průřezová studie (prevalenční, cross-sectional study). Jde o observační studii popisující vztah mezi určitým jevem (nemocí) a některými faktory v definované populaci obvykle v jednom časovém okamžiku. Tyto studie nezkoumají vůbec vztah mezi délkou působení faktoru a touto nemocí. Tyto studie jsou relativně levné a mají význam, pokud se sledovaný faktor nemění v čase (např. pohlaví, krevní skupina). V průřezové studii je často těžké rozlišit mezi příčinou a následkem. Statisticky významným výstupem studie je zjištění prevalence sledovaného jevu.

Série kazuistik (case series). Popisná studie série případů obvykle popisuje projevy, klinický průběh a prognózu určitého stavu. Informační význam takové série je velmi malý, pokud se výsledky sledování podstatně liší od předpokládaného výsledku. Chybí zde jakékoliv porovnání s kontrolním souborem. Tento typ souborů je často kliniky prezentován v odborné literatuře, informační hodnota výsledků může být velmi sporná, údaje je nutno vnímat velmi kriticky. Výsledky takového sledování mohou být zdrojem hypotéz pro návrh věrohodněji uspořádané studie.

Kazuistika (case report). Jde o prezentaci jednoho případu obvykle opět popisující projevy, klinický průběh a výsledek léčby. Díky obrovské přirozené biologické variabilitě je důkazní hodnota kazuistiky minimální.

V epidemiologii bývá často volena **ekologická studie (ecologic study, aggregate study)**. Ve studii tohoto typu není charakteristika jednotlivce vůbec získána, v rámci skupin osob je vyhodnocován vztah mezi nemocí a předpokládaným rizikovým faktorem. Jednotkou analýzy není jedinec, ale skupina jedinců. Nejčastějším důvodem volby této studie je situace, kdy data na individuální úrovni nejsou k dispozici. V ekologických studiích se výsledky vztahují ke sledovaným skupinám a nikoliv k jednotlivcům. Závěry studie nejsou také platné ve vztahu k jednotlivci. Odlišnost asociací na skupinové a individuální úrovni bývá označována jako ekologické zkreslení či ekologický klam (ecological fallacy) a představuje hlavní omezení ekologických studií. Členům skupiny jsou přiřazovány charakteristiky, které však jednotlivci nevykazují. Příkladem takové studie je sledování mortality na karcinom plic v závislosti na spotřebě cigaret na hlavu ve zkoumané populaci.

Intervenční studie

Intervenční studie bez kontrolního ramene jsou častým designem pilotních projektů, kdy je testován spíše mechanismus účinku léku, jeho farmakokinetika a farmakodynamika. Jsou používány ve studiích fáze I a často i II. Používají se také v případech, že neexistuje srovnatelný postup alternativní, nebo by byl jiný postup neetický.

Intervenční nerandomizované studie. Nedochozí zde k náhodnému přiřazování (alokaci) pacientů do jednotlivých léčebných ramen. Léčba je volena na základě přání pacienta nebo rozhodnutí lékaře. Je zřejmé, že parametry subjektů v různých ramenech se mohou podstatně odlišovat, není rovnoměrné rozložení rizikových faktorů v ramenech a dochází tak ke zkreslení výsledků. Nerandomizovaná studie je zcela nevhodná ke srovnávání různých léčebných postupů.

Experimentální (konfirmační) studie:

Experimentální studie jsou oproti popisným studiím plně kontrolovány, jsou zde obvykle porovnávány 2 nebo více léčebných metod na skupinách subjektů - pacientů. Rozdělování pacientů do jednotlivých léčebných skupin probíhá pod kontrolou, je tedy možná randomizace. Při vybalancovaném uspořádání studie randomizace probíhá tak, aby byla plně srovnatelná všechna ramena studie symetricky ve všech podstatných faktorech, které by mohly i jen teoreticky ovlivnit průběh a výsledek studie. Dobře designovaná a řádně provedená experimentální klinická studie poskytuje nejvyšší míru objektivních a reprodukovatelných závěrů ohledně bezpečnosti zkoumaného léčebného postupu a jeho efektivity. Možnost zkreslení a náhodných chyb je tímto snížena na minimum.

Základem každé experimentální klinické studie je dobře formulovaná hypotéza. V hypotéze se řeší předpokládaný vztah výsledku experimentálního ramene proti kontrole. Jde o prokázání, že léčba je lepší než v kontrolním rameni (superiorita), že není horší než v kontrolním rameni (non-inferiorita), že výsledky jsou stejné (ekvivalence). V hypotéze lze také hle-

dat závislost účinku na dávce léku. V každé studii musí být stanoveny cíle (endpoints). Primární cíl rozhoduje o výsledku studie. V onkologii bývá nejčastějším primárním cílem odpověď na léčbu a hodnocení přežití. Sekundárním cílem pak bývá hodnocení toxicity léčby, nežádoucí účinky, kvalita života nebo ekonomické aspekty léčby.

Cíle studií mohou procházet na základě analýz již publikovaných studií vývojem. Příkladem mohou být studie zaměřené na adjuvantní chemoterapii kolorektálního karcinomu.

Primárním cílem takto zaměřených studií bývá hodnocení podílu pacientů, kteří přežijí 5 let - pětileté přežití. Tyto studie jsou tedy časově velmi náročné a trvá dlouhou dobu než se výsledky dostanou do praxe. Zhodnocením údajů 12 915 pacientů z 15 velkých randomizovaných studií III. fáze s režimy na bázi fluorouracilu bylo dokázáno, že tříleté přežití bez známek onemocnění s vysokou pravděpodobností predikuje pětileté přežití (Sargent DJ 2004). Je tak možné u obdobných studií stanovit jako primární cíl právě tříleté přežití bez známky onemocnění a konečně výsledky získat o 2 roky dříve.

Podle formulované hypotézy a cílů studie je nutné volit optimální počet pacientů zahrnutých do projektu a je vybrán vhodný způsob statistické analýzy. Hodnotu závěrů klinické studie významným způsobem ovlivňuje reprezentativnost studované skupiny jedinců. Toto ovlivňují vstupní a vylučovací kritéria. U studií s více rameny pak proces randomizace zajistí rozdělení subjektů do skupin tak, aby byly tyto skupiny srovnatelné i v parametrech, které nejsou přímo sledovány, ale které mohou ovlivnit výsledek hodnocení. Konkrétní randomizační plán je popsán v protokolu studie. Je zřejmé, že na návrhu plánu studie se musí podílet statistik.

Randomizované klinické studie lze rozdělit podle designu do několika hlavních typů.

Při **paralelním designu** jsou srovnávána dvě ramena studie, případně je těchto ramen více.

Při **zkříženém designu** (cross-over) jsou pacienti také randomizováni do 2 ramen. V první části studie je podána zkoumaná léčba pacientům v jednom rameni a pacientům v druhém rameni je podáno placebo nebo jiná referenční terapie. V následné druhé části se pak léčba mezi těmito rameny vymění. Každý pacient zařazený do studie je tedy léčen oběma léčebnými postupy, o pořadí těchto postupů rozhoduje vstupní randomizace. Porovnává se tedy účinek 2 léčebných postupů na stejných pacientech. Mezi oba léčebné postupy je třeba vložit určitý časový interval (wash out period), aby přestal působit lék podávaný v prvním období studie.

Kladnou stránkou tohoto uspořádání studie je porovnávání účinku léčby na stejných pacientech, při paralelním uspořádání je porovnáván účinek na různých osobách. K prokázání rozdílných výsledků vyžadují studie se zkříženým designem obecně menší počet osob než studie ostatní. Mezi hlavní úskalí takovéto studie patří možnost přenesení nežádoucích účinků z první části studie do části druhé (carry-over effect), ovlivnění výsledku léčby pořadím podávaných léků (order effect) a možnost změny charakteristiky pacientů v průběhu studie.

Faktoriální intervenční studie umožňuje zkoumání účinku několika léků současně. Musí být přitom možné podávat tyto léky současně, nesmí spolu nijak interferovat, účinek jednoho léku nesmí být závislý od druhého, nesmí docházet při současném podání ke zvýšené toxicitě. Při tomto uspořádání studie jsou jednotlivým skupinám sledovaných pacientů podávány všechny možné kombinace dvou (či více) zkoumaných léčebných postupů. Příkladem je zkoumání účinnosti léku A proti kontrole bez léčby a léku B proti kontrole bez léčby. Randomizací bude mít 25% pacientů ve studii lék A, 25% lék B, 25% bude léčeno kombinací AB a 25% pacientů bude bez léčby. Faktoriální uspořádání umožňuje testovat současně účinek 2 a více léků bez zvýšených nároků na počet zařazených pacientů. Toto uspořádání studie je velmi flexibilní. Výsledek testů

vání jednoho léku může být například znám dříve a podle něj lze tento lék všem pacientům ve studii vysadit nebo nově podat. Nijak tím není ovlivněn průběh testování léku B.

Zaslepení studie a typy kontrol

Výsledky intervenčních studií mohou být ovlivněny subjektivními faktory jak ze strany pacienta (např. přehnané očekávání nebo strach z nového léku), tak ze strany zkoušejícího (např. očekávání lepších výsledků v některém rameni, strach z vedlejších účinků léku).

Zaslepením studie lze možnost tohoto zkreslení minimalizovat. Pokud pacient neví, jakým způsobem je v rámci studie léčen, jde o **jednoduchou slepou studii**. Ve **dvoujité slepé studii** tuto informaci nemá ani zkoušející, v **trojité slepé studii** pak ani osoba provádějící statistické zhodnocení studie. Zvláštním typem studie je metoda „**double dummy**“, česky nejspíše „dvojitý zástup“. Potřebujeme-li porovnat účinnost dvou různých lékových forem jednoho léku, například antiemetikum podávané perorálně v tabletách se stejným antiemetikem podávaným intravenózně, jsou pacientům v obou ramenech studie tohoto designu podávány vždy infuze a tablety společně. V jednom z ramen je aktivní látka jen v perorální formě a v druhém rameni pouze v intravenózním přípravku.

V některých případech klinického hodnocení není zaslepení studie možné, hovoříme pak o **otevřené studii**. Je tomu tak například při velkých rozdílech ve vedlejších účincích léků v aktivním a v kontrolním rameni. Někdy nejde vyrobit srovnatelné placebo (např. chuťově typický nutriční přípravek). V otevřených studiích jsou také ověřovány nové chirurgické postupy.

Při návrhu klinické studie je vždy nutné dobře volit léčbu v kontrolním rameni. V placebem kontrolované studii ověřujeme, že účinek zkoumané látky je od placeba rozdílný a že látka je

skutečně specificky účinná. Srovnáváme-li ji s referenční léčbou („komparátorem“), obvykle očekáváme, že najdeme jen nepatrný nebo žádný rozdíl oproti již dostupné, obvykle nejlepší standardní léčbě. Obě ramena také mohou být aktivní. Je porovnáván např. účinek dvou chemoterapeutických kombinací, jejichž účinek byl již ověřen jinými studiemi.

Příkladem **externí kontroly** je **historická kontrolní skupina**. Data o této skupině jsou získána ze zdravotní dokumentace, případně jsou používány údaje literární. Výhodou je, že žádnému pacientovi není odeprána „nová“ léčba. Je to také jediný možný postup v případě, že srovnávacím ramenem je léčba již zastaralá, v současné době non lege artis (např. pouze podpůrná terapie nádorů, kde již existuje účinná protinádorová léčba). Nábor do takto koncipované studie je jednodušší a studie je levnější ve srovnání s randomizovanými studiemi.

Použití historické kontroly je však zatíženo rizikem velkého zkreslení. Jde například o možné změny v diagnostice zkoumané nemoci, výsledky ovlivní také jiná podpůrná terapie. Pokud je používána jako kontrolní rameno skupina z jiného zdravotního zařízení nebo dokonce jiného státu, je zde možnost dalšího zkreslení. Výsledky jsou ovlivněny obecně odlišnými diagnostickými a terapeutickými postupy, odlišnou úrovní ve vybavení zdravotnického zařízení a také rozdíly v populacích pacientů.

Při plánování a hodnocení výsledků klinické studie je konzultace biostatistika nezbytná. V případě velkých randomizovaných studií je biostatistik většinou přímo v řešitelském týmu a výpovědní hodnota výsledků takové studie bývá přesně definována. Při čtení výsledků menších klinických hodnocení je třeba brát v úvahu také jejich design a způsob statistického vyhodnocení. Obzvláště to platí pro výsledky nerandomizovaných menších souborů pacientů z klinické praxe. Možnost zavádějících závěrů zde bývá vysoká.

Literatura:

1. Dušek L.: Klinické studie v onkologii - analýza a management dat. V: Obecná onkologie a podpůrná léčba. Adam Z., Vorlíček J., Kostíková J. (eds), Grada 2003, 745-748
2. Green SB: Basics of Clinical Trial Design and Interpretation, American Society of Clinical Oncology, 1999 Educational Book
3. Green SB: Interpreting Clinical Trials: A Review, American Society of Clinical Oncology, 2003 Educational Book
4. Havránek T.: Statistika pro biologické a lékařské vědy, Academia Praha, 1993. 480s

5. Kasal P., Svačina Š.: Lékařská informatika, Praha: Karolinum, 1998. 543s
6. Libiger J.: Placebo: klamání nemocného nebo nástroj poznání? Psychiatrie 2003; 7(4):290-300.
7. Sargent D.J., Wieand S., Benedetti J., Labianca R., Halley D.G., Shepherd L.E., Seitz J.F., Francini G., De Gramont A., Goldberg R.M.: Disease free survival (DFS) vs. Overall survival (OS) as a primary endpoint for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 12,915 patients on 15 randomized trials. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO, vol. 22, 14S (July 15 Suppl.), 2004, 3502