

YENİ ANTİBİYOTİKLERLE KLİNİK ÇALIŞMALARDA TEMEL İLKELER

H. Erdal AKALIN

Principles for the clinical investigation of new antibiotics.

Antibiyotikler bütün dünyada en yaygın kullanılan ilaçlardır. Özellikle son yıllarda pek çok yeni antibiyotik klinik kullanıma girmiş ve çoğu da gelecek yıllarda kullanıma girme hazırlığı içindedir. Klinik çalışmalar yeni bir ilacın etkinliği, güvenilirliği ve tedavideki yerinin belirlenmesi için gereklidirler. Antibiyotiklerle klinik çalışma yapma, diğer ilaçlara göre daha güçlük göstermektedir. Diğer ilaçlarda da olduğu gibi, klinik çalışmalar çoğu zaman iyi planlanmamakta ve yürütülmemektedir. Buna ek olarak antibiyotik klinik çalışmalarında güçlüğe neden olan bazı diğer faktörler vardır. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

- İnfeksiyon yerine göre değişen farmakolojik özellikler.
- Hem tedavide, hem de korunmada (profilaksi) kullanılmaları.
- İnfeksiyon hastalıklarının çoğu zaman başka patolojilerle birlikte olması.
- Bazı durumlarda başlangıç etken ortadan kaybolurken, yerini dirençli bakterilerin alması.

Bu faktörlerin bulunması nedeni ile antibiyotik çalışmalarının amaçları diğer ilaç çalışmalarından farklıdır. Bu çalışmaların sonuçları hem klinik hem de mikrobiyolojik kriterlerle değerlendirilir.

Antibiyotik çalışmaları, diğer ilaçlarda da olduğu gibi dört fazda yapılır:

1. Faz I. Bu devrede:

- a) Klinik örneklerden izole edilen bakterilerle in-vitro çalışmalar.
- b) İn-vivo hayvan çalışmaları (genel farmakodinamik aktivite, muhtemel toksik etkiler).
- c) Sınırlı sayıda gönüllüde farmokokinetik ve farmakodinamik çalışmalar yapılır.

2. Faz II. Bu devrede:

- a) Detaylı laboratuvar yan etkiler araştırılır.
- b) Az sayıda hastada klinik çalışma yapılır.

3. Faz III. Eğer önceki devrelerde toksisite çalışmaları olumlu sonuç verirse Faz III araştırmalarına başlanır. Bu devrede;

- a) Geniş klinik çalışmalar planlanır ve gerçekleştirilir.
- b) Doku konsantrasyonları ile ilgili farmakokinetik çalışmalar yapılır.

4. Faz IV. Çoğu antibiyotik klinik çalışmaları bu devrede yer alır. Bu dönemde yeni antibiyotiğin kullanım yerleri belirlenmiş olur ve buna göre çalışmalar genişletilir. Bu dönemde yan etkilerin rapor edilmesi önemlidir.

Tüm antibiyotik klinik çalışmalarında aşağıdaki noktalara dikkat edilmesi gerekir:

- Klinik çalışmanın tasarımı
- Hasta seçim kriterleri
- İnfeksiyon hastalıklarının tanımı
- Çalışma verilerinin toplanması ve izlenmesi
- Çalışmanın analizi ve sunuluşu.

Diğer ilaç çalışmalarında da olduğu gibi yeni antibiyotiklerle yapılan çalışmalar da "tek merkezli", "çok merkezli" veya "çok merkezli bağımsız" çalışmalar şeklinde planlanır. Bunlar

arasında çok merkezli çalışmalar daha yaygın uygulanmaktadır.

Çok merkezli çalışmaların başarılı olabilmesi için bazı ilkelere uyulması gereklidir:

a. Her merkezde aynı protokol uygulanmalıdır.

b. Bu protokol çalışmanın yapılacağı merkezlerdeki araştırmacılar ile çalışmayı destekleyenlerce ortak olarak hazırlanmalıdır.

c. Her merkezde aynı hasta formları kullanılmalı ve bunlar da birlikte hazırlanmalıdır.

d. Çalışma süresi sonrasında araştırmacılar mutlaka bir araya gelmeli ve sonuçlar birlikte gözden geçirilmelidir.

e. Çalışmayı yürütecek bir koordinasyon kurulu olmalıdır. Bu kurulda klinik koordinatör, mikrobiyolojik koordinatör ve istatistikçi yer alır. Çalışmanın tüm koordinasyonu bu kurul tarafından yapılmalıdır.

f. Ayrıca çalışmaya katılmamış bilim adamlarından kurulan, yan etkileri inceleyen bir kurul da bu çalışmalarda yer alabilir.

Çok merkezli bağımsız çalışmalarda ise benzer protokoller değişik merkezlerde uygulanır. Belirli parametreler ve alınan sonuçların değerlendirilmesi ortaktır. Bu tip çalışmalarda alınan sonuçları çalışmayı destekleyen kurum analiz eder. Koordinasyon kurulu yoktur.

Görüldüğü gibi antibiyotik klinik çalışmalarında bilimsel ve hasta tedavi edici kuruluşlarla ilaç endüstrisi birlikte çalışmak durumundadır.

Antibiyotik klinik çalışmalarında en önemli nokta protokolün hazırlanmasıdır. Bu yapılmadan çalışmaya ilacının in-vitro aktivitesi ve farmakolojik özellikleri iyi bilinmelidir. Çalışmada kullanılacak antibiyotik ile benzer ajanların karşılaştırılması yapılmalıdır.

İyi protokol hazırlanması kolay bir iş değildir. Ancak bir protokol ne kadar iyi hazırlanırsa, klinik çalışma o kadar iyi planlanmış olur ve yürütülmesi kolaylaşır.

Klinik çalışmalarla ilgili önemli noktalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Temel bilgiler ve çalışmanın rasyoneli: Bu bölümde çalışma ilacının in-vitro etkisi, toksikolojisi, farmakolojik özellikleri ve varsa klinik deneyim yer alır. Eğer karşılaştırmalı bir çalışma ise kontrol ilaç ile ilgili bilgiler de bu bölümde verilir.

Klinik çalışmanın amacı ve çalışılacak enfeksiyon hastalığının klinik bulguları, prognozu ve tedavisi kısaca belirtilmelidir.

Son olarak da neden çalışma ilacı ile bu klinik çalışmanın planlandığı açıklanmalıdır.

2. Etik yönü: Çalışmada Helsinki Deklerasyonuna ve Yerel Etik Kurul kaidelerine uyulacağı, çalışma izninin şekli bu bölümde belirtilir.

3. İstatistiksel analiz: Çalışmada kullanılacak istatistiksel yöntemler önceden planlanmalıdır.

4. Hasta sayısı: Özellikle karşılaştırmalı çalışmalarda hasta sayısı çok önemlidir. Bir ilacın diğerinden daha etkin olduğunu göstermek için yapılan çalışmalarda gruplardaki hasta sayısının kaynak standart istatistik tablolarından yararlanılarak saptanması şarttır. İyi planlanmamış klinik çalışmalarda hasta sayıları iyi saptanmadığı için tip I (α) veya tip II (β) hatalara sıkça rastlanılır.

5. Hasta seçimi: Bu bölümde klinik çalışmaya hangi hastaların alınacağı veya alınmayacağı açık olarak belirtilmelidir. Hasta seçimi yaşa göre, cinsiyete göre, hastalığın şiddetine ve ya konakçı özelliklerine göre yapılabilir.

6. Enfeksiyonun tanımı: Antibiyotik klinik çalışmalarında en önemli noktalardan birisi çalışmanın hangi enfeksiyon hastalıklarında yapılacağını belirlemesidir. Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarının tanımını iyi yapmak gerekir. Bu tanımlarda hastane dışı/hastane enfeksiyonları, mikrobiyolojik veya klinik tanı paterleri yer almalıdır. Enfeksiyon hastalıkları etkenlere göre de tanımlanabilir (staphylococcal, pseudomonal gibi).

Antibiyotik klinik çalışmalarının tek bir veya benzer enfeksiyon hastalıklarında yapılması, çalışmanın değeri yönünden önemlidir. Heterojen hasta grupları içeren klinik çalışmalar pek fazla bir şey vermezler.

7. Çalışma tasarımı: Klinik etkinlik çalışmalarının çoğu karşılaştırılmalı yapılır. Bu karşılaştırmalı çalışmaların şekli (çift kör, tek kör v.b) ve randomizasyon teknikleri iyi planlanmalıdır.

8. Tedavi: Protokolün en geniş bölümlerinden birisi tedavi bölümüdür. Bu bölümde çalışma ilacı ve varsa kontrol ilacın verilmiş şekli, dozu, doz aralıkları, tedavi süresi, doz değişiklikleri ayrıntılı olarak yer almalıdır. Ayrıca birlikte kullanılan ilaç ve tedavi yöntemleri, tedavi kesilme gerekçeleri belirtilmelidir. Tedavi sonrası izlem süresince yapılacak olan işlemler de bu bölümde bulunurlar.

9. Değerlendirme: Antibiyotik klinik çalışmalarda değerlendirme klinik ve mikrobiyolojik olarak ayrı ayrı yapılmalıdır. Bunların kriterleri bu bölümde yer alır.

a) Klinik değerlendirme: Çalışma ilacının klinik etkinliği hastalığın şiddeti, altta yatan hastalığı ve konakçı özellikleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Klinik cevap objektif kriterlerle değerlendirilmelidir.

Klinik değerlendirme genellikle tam iyileşme, düzelme ve başarısızlık şeklinde yapılmaktadır. Bazıları bunun olumlu veya olumsuz cevap şeklinde olmasını önermektedir.

b) Mikrobiyolojik değerlendirme: Antibiyotik çalışmalarının önemli özelliklerinden birisi de mikrobiyolojik değerlendirmedir. Çalışma başından, tedavi sonrası izlenim sonuna kadar hastalarda mikrobiyolojik çalışmalar yapılır. Alınan sonuçlar çalışma ilacının değerlendirilmesinde büyük önem taşır. Mikrobiyolojik değerlendirmenin iyi yapılmadığı çalışmaların değeri hemen hemen hiç yoktur. Mikrobiyolojik değerlendirme başlangıçtaki etkenin ne olduğuna göre ve eğer yeni bir patojen ortaya çıkmışsa bunun tanımlanmasına göre yapılır.

Başlangıçtaki patojenle ilgili değerlendirmede şu tanımlar kullanılmalıdır:

Eradikasyon: Patojenin tedavi sonrasında tamamen kaybolması ve izlemde saptanmaması.

Relaps: Başlangıçtaki patojenin tedavi ile kaybolması, ancak izlem sırasında tekrar izole edilmesi.

Reinfeksiyon: Başlangıç etkeninin tedavi ile kaybolması, ancak izlem sırasında yeni bir etken ile aynı enfeksiyonun tekrarlaması.

Persistans (başarısızlık): Tedavi sırasında ve sonrasında aynı organizmanın devamlı izole edilmesi.

Tedavi sırasında yeni bir organizma izole edilirse bunun süper enfeksiyon etkeni mi olduğu, yoksa sadece kolonizasyona mı neden olduğu ayırt edilmelidir.

10. Yan etkilerin değerlendirilmesi: Yan etkiler değerlendirilirken çalışmaya alınan tüm hastalarda ortaya çıkan tüm reaksiyonlar değerlendirmeye alınmalıdır. Yan etkileri saptayabilmek için gerekli laboratuvar testleri çalışma başlangıcında, süresinde ve sonrasında yapılmalıdır.

Görüldüğü gibi antibiyotik klinik çalışmaları planlanması ve uygulanması oldukça güç araştırmalardır. Bu çalışmaların yürütülmesi sırasında da bazı ilkelere sadık kalınmalıdır. Bunu sağlayacak en iyi yol, iyi bir hasta rapor formu hazırlanmasıdır. Böyle bir formda bulunması gereken noktalar tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Yeni antibiyotiklerle klinik çalışmalarda hasta formlarında bulunması gerekli parametreler.

Araştırmacının tanımlanması
Hasta tanımı (baş harfler, yaş, cinsiyet)
Çalışma ilacının kullanımı için izin
İnfeksiyon hastalığı tanısı
Tanı kriterleri
Kısa hastalık hikayesi
Beraberindeki diğer hastalıklar
Daha önceki tedaviler (antibiyotik)
İlk fizik inceleme bulguları
Günlük izlem parametreleri
Laboratuvar izlem parametreleri
Mikrobiyolojik testler (ilk ve izlem)
Tedavi izlem formları
Yan etkilerle ilgili bölüm
Etkinlik değerlendirme bölümü (klinik ve mikrobiyolojik)

Klinik çalışmalar sırasında araştırıcı veya ekip elemanlarından birisi hastayı gnlk izleme almalı, tedavi sonrası izlemi de aynı kişi veya ekip yapmalıdır. Protokol, hasta formu ve çalışma ile ilgili sorunlar ortaya çıkarsa en erken dnemde czmlenmelidir. Hasta verileri, hasta formlarına gnlk kaydedilmeli ve tm veriler her hasta için tek tek analiz edilmelidir.

Antibiyotik klinik calışmaları iyi planlanıp uygulandıkları takdirde son derecede önemli katkılarda bulunabilirler. Buna karşılık iyi planlanmamış ve yrtlmemiş calışmalar önemli bir grup ilacın yanlış kullanılmasına neden olurlar.

KAYNAKLAR

1. British Society of Antimicrobial Chemotherapy (Report of a working party): The clinical evaluation of antimicrobial drugs, *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl): 1 (1989).
2. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H: Bias in treatment assignment in controlled clinical trials, *N Engl J Med* 309: 1358 (1983).
3. Feinstein AV: An additional basic science for clinical medicine: II. The limitation of randomized trials, *Ann Intern Med* 99: 544 (1983).
4. Immunocompromised Host Society: The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient, *J Infect Dis* 161: 397 (1990).
5. WHO: *Guidelines for the Clinical Investigation of Antibacterial Drugs*, WHO, Geneva (1987).