

Lääketutkimuksen suunnittelu ja toteutus A.D. 2001

Harry Scheinin

Satunnaistettu ja kontrolloitu koe (randomized controlled trial, RCT) on tehokkain tapa uuden terapeuttisen intervention arvioinnissa ja muodostaa perustan ns. näyttöön perustuvalla lääketieteelle (evidence based medicine). Tämä paradigma, joka sisältää mm. plasebon käytön, ei ole ongelmaton, mutta toistaiseksi kukaan ei ole esittänyt varteenotettavaa vaihtoehtoa. Niinpä uusien lääkkeiden käyttöönotto perustuukin nykyään pääsääntöisesti satunnaistettuihin ja kontrolloituihin kliinisiin lääketutkimuksiin. Lääketeollisuuden intressinä on tietenkin lääkkeen saaminen markkinoille ja viime kädessä taloudellinen hyöty, mutta peruslähtökohta ns. akateemisessa eli tutkijalähtöisessä tutkimuksessa on kuitenkin hyvin samankaltainen. Pyrkimyksenä on saada uutta tietoa lääkkeen mahdollisista edullisista ja/tai haitallisista vaikutuksista tavoitteena niinkään hoitokäytännön muuttaminen tai tarkentaminen.

Kliinisten lääketutkimusten suorittamista säädelään monilla laeilla, direktiiveillä, julistuksilla, määräyksillä, velvoitteilla, suosituksilla ja ohjeilla, joiden juridinen velvoittavuus tai keskinäinen hierarkia ei asiantuntijallekaan ole aina selvä. Tärkeimmät dokumentit yksittäisen tutkijan kannalta ovat Maailman lääkäriliiton ns. Helsingin julistus (Huom! uusin modifikaatio on vuodelta 2000, Edinburgh, Skotlanti) (1), Lääkelaitoksen määräys 6/93 kliinisistä lääketutkimuksista (tästäkin on tulossa uusi versio lähiaikoina), vuonna 1999 voimaan astunut laki (488/99) ja asetus (986/99) lääketieteellisestä tutkimuksesta (ne löytää osoitteen <http://www.finlex.fi> kautta) sekä kansainvälisen harmonisointiprosessin (International Conference on Harmonisation, ICH) ”hyvien kliinisten tutkimustapojen” (Good Clinical Practice, GCP) ohjeet (3).

GCP on laatujärjestelmä, jonka tavoitteena on turvata tutkimushenkilöiden (eli siis potilaiden tai terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden) edut ja oikeudet, mutta myös varmistaa kerättävän

tutkimustiedon oikeellisuus ja luotettavuus. GCP:lle on ominaista asioiden yksityiskohtainen kirjaaminen ja systemaattiset laadunvarmistustoimenpiteet, joita tyypillisesti säätelevät toimeksiantajan eli sponsorin (yleensä lääkeyhtiö) ns. vakioidut menettelytapaohjeet (standard operating procedure, SOP). Vaikka GCP on alunperin tarkoitettu nimenomaan uusien lääkkeiden dokumentointistandardiksi tulisi samoja ohjeita noudattaa soveltuvin osin kaikissa kliinisissä (lääke)tutkimuksissa. Kliinisten tutkimusten pelisäännöistä ja GCP:n implementoinnista on myös tulossa uusi EU-direktiivi lähiaikoina (4). Se tulee mm. lisäämään eettisten toimikuntien tehtäviä ja vastuuta entisestään.

Kliiniset lääketutkimukset on perinteisesti jaettu neljään eri vaiheeseen eli faasiin. I vaiheessa uutta lääkeainetta annetaan yleensä terveille vapaaehtoisille koehenkilöille ja II vaiheessa potilaille (Taulukko 1). III vaiheen tutkimuksilla ymmärretään yleensä laajempia potilaskokeita, joissa tyypillisesti verrataan uutta hoitoa vanhaan.

Taulukko 1. Kliinisen lääketutkimuksen vaiheet.

Faasi I

- Uutta lääkeainetta annetaan ensimmäisen kerran ihmiselle, yleensä terveille vapaaehtoisille koehenkilöille
- Ainetta tutkittu varsin perusteellisesti ensin eläimillä (farmakologia ja toksikologia)
- Aloitetaan hyvin pienellä annoksella, jota varovaisesti nostetaan (annosvaste!)
- Erittäin tarkka valvonta ja seuranta (tehdään sairaalassa)
- Tarkoituksena tutkia lääkkeen siedettävyyttä, vaikutusmekanismeja (farmakodynamiikka) ja vaiheita elimistössä (farmakokinetiikka, lääkemetabolia)
- Tulokset perustana faasi II:n annosvalinnalle
- Koehenkilöitä yleensä muutamia kymmeniä

Faasi II

- Ensimmäiset tutkimukset potilailla, mutta myös markkinoilla jo olevalla lääkkeellä tehtävät tutkimukset uudella indikaatiolla, potilasryhmällä ja annoksella
- Erittäin tarkka valvonta ja seuranta (yleensä sairaalassa)
- Aloitetaan pienellä annoksella, jota varovaisesti nostetaan (annosvaste!)
- Tarkoituksena tutkia lääkkeen siedettävyyttä ja tehoa
- Annoshaun jälkeen tehdään tyyppillisesti ns. tehonosoitustutkimus plaseboon verrattuna (esim. kaksoissokea rinnakkaisryhmävertailututkimus)
- Potilaita yleensä muutamia kymmeniä - muutamia satoja

Faasi III

- Laajat potilastutkimukset, jossa tyyppillisesti verrataan uuden lääkkeen tehoa ja turvallisuutta markkinoilla jo olevaan valmisteseen (tai plaseboon) nähden
- Voidaan myös selvittää lääkkeen pitkäaikaisvaikutuksia suurilla potilasmäärillä
- Potilaita yleensä muutamia satoja - tuhansia

Faasi IV

- Kliiniset lääketutkimukset myyntiluvan myöntämisen (lääke markkinoilla) jälkeen (huom!. vain hyväksytyillä indikaatioilla, annoksilla ja potilasryhmillä)
- Tärkeitä esim. lääkkeiden haittavaikutusten seuraamiseksi ja toteamiseksi (esim. ns. Postmarketing surveillance -tutkimukset)
- Potilaita yleensä muutamia kymmeniä - tuhansia

Tehon ja turvallisuuden osoituksen kannalta kaikkein tärkeimpiä tutkimuksia kutsutaan ns. avaintutkimuksiksi (pivotal trial).

Tutkimussuunnitelma

Kliininen lääketutkimus on huolellisesti ja eettisesti kestäväällä tavalla suunniteltu ja toteutettu prospektiivinen interventiotutkimus, jonka tarkoituksena on vastata ennakolta määriteltyihin selkeisiin kysymyksiin. Tutkijoiden allekirjoituksillaan vahvistama yksityiskohtainen kirjallinen tutkimussuunnitelma (study protocol) on kaiken perustana. Lääkelaitoksen määräyksessä 6/93 ja GCP-ohjeissa annetaan selvät ohjeet hyvän tutkimussuunnitelman rakenteesta ja sisällytettävistä asioista (Taulukko 2). Tässä esityksessä käsitellään vain joitakin keskeisimpiä tutkimussuunnitelman osioita, ja jokaisen kliinisen tutkijan tulisi tuntea yllämainittujen asiakirjojen sisältö. Tiukat GCP-laatuksiteerit moninkertaisine varmistuksineen (tutkimusryhmän omat tarkistustoimenpiteet, sponsorin monitorointi, sponsorin ja viranomaisten auditointi) on helppo ymmärtää tutkimuksissa, jotka liittyvät uuden lääkeaineen kliiniseen dokumentaation; käytetäänhän niistä saatavaa tietoa jopa miljoonien potilaiden hoidon perustelemiseksi. Paineet samojen vaatimusten noudattamiseksi myös tutkijalähtöisissä tutkimuksissa ovat kuitenkin lisääntymässä uuden EU-direktiivin, sekä kansallisen lainsäädännön ja ohjeistuksen myötä. Monikeskustutkimuksissa (multicenter trial) on tarpeen valita joku tutkijoista ns. päätutkijaksi (principal investigator), mutta ilmoitus Lääkelaitokselle ja laki lääketieteellisestä tutkimuksesta edellyttää vastuututkijan nimeämistä jokaiseen tutkimukseen.

Tutkimushypoteesi ja koeasetelma

Lääketutkimuksen tai yleisemmin prospektiivisen interventiotutkimuksen ehkä tärkein yksittäinen asia on ennakolta tehtävä ja protokollaan selkeästi kirjattava kysymyksenasettelu eli hypoteesi (prestudy hypothesis). Tutkimussuunnitelma ei saa olla vain kuvaus mitä ja milloin tutkimushenkilöille tehdään ja tapahtuu, vaan näiden lisäksi ns. päävaste tulisi määritellä jo tutkimussuunnitelmassa. Toisin sanoen protokollassa tulee ”sitokädet” eli selkeästi ilmoittaa, mikä on perustana (tärkein muuttuja tai siitä johdettu suure) esim. kahden ryhmän välisessä vertailussa.

OTSIKKOSIVU: Tutkimuksen nimi, tutkimusnumero, päiväys, tutkittava lääke, päättökija, tutkimuspaikka

ALLEKIRJOITUKSET

TUTKIJOIDEN NIMET

YHTEYSTIEDOT

SISÄLLYSLUETTELO

1. **YHTEENVETO:** Ytimekäs yhteenvedo tutkimuksesta.
 2. **JOHDANTO:** Aikaisemmat, tutkimukset, kirjallisuus lyhyesti; tutkimuksen tarve.
 3. **TUTKIMUKSEN TARKOITUS:** Selkeä kysymyksenasettelu.
 4. **TUTKIMUSTYYPPI JA KOEASETELMA:** Kontrolloitu vai kontrolloimaton; paralleeli, vaihtovuoroinen vai mikä; avoin, yksöissokko vai kaksoissokko; satunnaistaminen.
 5. **POTILASMATERIAALI:** Potilasaineiston kuvaus, sisäänotto- ja poissulkukriteerit; tutkimushenkilöiden määrä ryhmittäin; korvataanko keskeyttäneet.
 6. **HOITO:** Yksityiskohtainen kuvaus tutkittavasta lääkkeestä ja vertailuvalmisteesta, niiden annoksista, antotavasta, annosvälistä ja hoitoajasta; ohjeet lääkkeiden käsittelystä, kaksoissokeuden toteutus/varmistus, koodin säilytys ja purkaminen hätätilanteissa; hoitomyöntyvyyden mittaaminen; muu samanaikainen hoito, hoito tutkimuksen jälkeen.
 7. **TUTKIMUSMENETELMÄT:** Tutkimuksen yleinen kulku, koska mittaukset tehdään (yhteenvetotaulukko liitteeksi); mittausten/menetelmien yksityiskohtainen kuvaaminen viitteineen; tehovasteiden (primaari- ja sekundaarivasteiden) määrittely; turvallisuusmittaukset, esim. seurattavat laboratoriokokeet, EKG.
 8. **HAITTATAAPAHTUMIEN SEURANTA:** Mahdollisten haittatapahtumien/haittavaikutusten seuranta ja rekisteröinti; aktiivinen vai passiivinen kysely; strukturoitu vai ei-strukturoitu kysely; voimakkuus ja syy-yhteysarvio; vakavista ja odottamattomista haittatapahtumista tiedottaminen, hätätilanteet; hoidon/tutkimuksen keskeytyskriteerit.
 9. **EETTISYYS JA TIETOSUOJA:** Eettisten näkökohtien pohdinta, missä eettisessä toimikunnassa käsitellään, Helsingin julistus on aina mainittava; tutkimushenkilöille annettava informaatio ja suostumuksen hankinta, pääsääntöisesti suostumus hankittava kirjallisesti perusteellisen suullisen ja kirjallisen informaation jälkeen; tietosuoja-asiat.
 10. **DATAN KERÄYS JA HALLINTA:** Potilastietojen keräys (CRF:t); kuvaus tiedonhallinnasta (data management), datan syöttö ja prosessointi.
 11. **STATISTIIKKA:** Otokseen perustelu voima-analyysillä; suunnitellut tilastolliset menetelmät; mahdollisten välianalyysien suorittaminen (Huom! Päätettävä etukäteen!).
 12. **LAADUNVARMISTUS:** Informointi/koulutus tutkimuspaikassa; tutkimuksen monitorointi ja auditointi; tutkimussuunnitelman muuttaminen, muutokset tutkimussuunnitelmaan tehdään kirjallisesti ja tarvittaessa hyväksytetään eettisessä toimikunnassa ja Lääkelaitoksessa.
 13. **AIKATAULU:** Realistinen arvio tutkimuksen kestosta ja aikataulusta.
 14. **TUTKIMUKSEN KESKEYTYSSYYT:** Mahdolliset kriteerit tutkimuksen ennenaikaiseksi keskeyttämiseksi.
 15. **HALLINNOLLISET ASIAT:** Vastuut, velvollisuudet, luottamuksellisuus (salassapitoasiat); viittaus kirjalliseen tutkimussopimukseen; tutkimuksen rahoitus.
 16. **VAKUUTUSTURVA:** Vakuutusjärjestelyt mahdollisten haittojen/vahinkojen varalta.
 17. **TULOSTEN RAPORTOINTI:** Tutkimuksen raportointi ja julkaisusuunnitelma.
 18. **ARKISTOINTI:** Tutkimusdatan ja asiakirjojen arkistointi.
 19. **KIRJALLISUUS**
 20. **LIITTEET**
 1. Mittausajankohdat ("Flow-chart")
 2. Helsingin julistus
 3. Tutkimushenkilöille annettava kirjallinen informaatio
 4. Suostumusasiakirja
 5. Tiedonkeruukaavakkeet (CRF:t)
-

Koeasetelman (design) valinta on yksi kriittisimmistä tutkimuksen suunnittelun vaiheista. Kontrolloidun kliinisen kokeen peruskoeasetelmat ovat ns. rinnakkaisryhmätutkimus (parallel design) ja vaihtovuoroinen (cross-over) koeasetelma. Edellisessä tutkimushenkilö saa yhtä tutkittavista hoidoista ja jälkimmäisessä yleensä kaikki hoidot. Kontrollina voi olla vertailulääke tai plasebo. Rinnakkaisryhmätutkimuksessa satunnaistetaan potilaat hoitoryhmiin ja vaihtovuoroisessa tutkimuksessa potilaan saamien hoitojen järjestys.

Koska yksilöiden sisäinen vaihtelu on käytännössä aina yksilöiden välistä pienempää, on vaihtovuoroinen koeasetelma usein tehokkaampi tapa saada hoitojen välisiä eroja esille kuin rinnakkainen. Se on kuitenkin samalla jälkimmäistä paljon herkempi erilaisille sekoittaville tekijöille (mm. ns. periodi- ja carry-over -vaikutukset), ja niinpä tehon osoituksen avaintutkimuksissa suositellaan pääsääntöisesti rinnakkaisryhmäkoasetelmaa. Vaihtovuoroinen koeasetelma sopii hyvin esim. tutkittaessa lääkkeen farmakokinetiikkaa tai farmakodynamiikkaa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, ja joissakin tapauksissa (esim. bioekvivalenssitutkimukset) sen käyttö on käytännössä jopa pakollista. Harvemmin kyseeseen tulevia kliinisen lääketutkimuksen koeasetelmia ovat ns. monitutkimusmalli (factorial design) ja sekvenssikoe (sequential design) (5).

Tutkimuspopulaatio

Tutkimuspopulaatio tulee rajata selkein sisäänotto- ja poissulkukriteerein (inclusion and exclusion criteria). Tyypillisesti lääkkeen varhaisessa kehitysvaiheessa kriteerit ovat ”tiukat” ja kokeuksen karttuessa niitä voidaan löysätä. Ongelmana kuitenkin usein on, että lopullinenkaan potilasaineisto ei vastaa todellista kliinistä materiaalia, jolloin esitettävä uuden lääkkeen indikaatio/käyttöalue on perusteettoman laaja. Karkeasti yleistäen ohjeeksi voisi antaa, että vaikutusmekanismeja ja biologisia ilmiöitä tutkittaessa eli ns. selittävässä tutkimuksissa (explanatory trial) potilasmateriaali voi olla homogeeninen, jolloin erot saadaan tehokkaasti esille vasteen pienemmän hajonnan takia. Vastaavasti lopullista kliinistä tehoa selvittävässä laajoissa faasi III tutkimuksissa (pragmatic trial) potilasmateriaalin pitäisi olla yhtä heterogeeninen kuten ”oikeassa elämässä”.

Tutkimukseen otettavat potilaat valikoituvat aina jollakin tavalla. Yleinen tapa on ottaa mu-

kaan järjestyksessä kaikki saatavilla olevat potilaat, jotka täyttävät edellä mainitut valintakriteerit. Mikäli tutkimukseen sopivia potilaita on ylimäärin, on paras suorittaa näistä otanta satunnaisesti eli arpomalla. Näin päästään parhaimpaan edustavuuteen ja minimoidaan mahdolliset valikoitumisesta aiheutuvat vääristymät. Hyvässä tutkimussuunnitelmassa otetaan myös kantaa hoidon ja/tai tutkimuksen ennaikaisesti keskeyttävistä (withdrawal), poispuodonneista (drop-out) ja protokollaa rikkoneista (protocol violation) potilaita. Selittävässä tutkimuksissa voi olla perusteltua korvata tällaiset potilaat uusilla. Tarvittavan potilasmäärän problematiikkaa käsittelemässä otoskoon laskeminen.

Tutkimushenkilöiden rekrytointi

Helsingin julistuksessa (1) kuvataan potilailta tai terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehtävän lääketieteellisen tutkimuksen keskeiset eettiset perusnormit:

- Tutkimushenkilölle tulee riittävän tarkasta selostaa tutkimuksen tavoite, menetelmät ja sen mahdollisesti tuomat hyödyt sekä siitä mahdollisesti aiheutuvat haitat.
- Tutkimukseen voidaan ottaa henkilö, joka saatuun tutkimuksesta riittävän yksityiskohtaisen ja ymmärrettävän selvityksen siihen vapaaehtoisesti suostuu.
- Tutkimushenkilöä tulee informoida sekä suullisesti että kirjallisesti. Informaation ymmärrettävyyteen tulee kiinnittää erityistä huomiota. Lääketieteellistä slangia ja ammattisanastoa tulee välttää. Tutkimushenkilölle tulee myös antaa riittävästi aikaa osallistumispäätöksen tekemiseksi.
- Tietoinen suostumus (informed consent) tulisi pääsääntöisesti hankkia kirjallisesti.
- Tutkimushenkilöllä on oikeus kieltäytyä osallistumisesta ja hän voi milloin tahansa myöhemminkin perua suostumuksensa.

Tutkimussuunnitelmaan liitettävä kirjallinen informaatio ja suostumuslomake ovatkin tärkeimpiä protokollan osia. Taulukossa 3 on muistilista tutkimushenkilöille annettavasta informaatiosta nykyisten GCP-ohjeiden ja Helsingin julistuksen mukaan. Suostumusasiakirjan sisällöstä on varsin tarkat määräyksensä uudessa asetuksessa (1986/1999) lääketieteellisestä tutkimuksesta. Korostettakoon tässä, että uusi laki yksiselitteisesti kieltää ”palkkion” maksamisen tutkimukseen osallistumisesta; aiheutuvista kustannuksista, an-

Taulukko 3. Muistilista potilaille ja terveille vapaaehtoisille koehenkilöille suostumuksen hankinnan yhteydessä annettavasta informaatiosta GCP-ohjeiden (kohdat a-t) ja Helsingin julistuksen (kohta v on uusi vaatimus) mukaan. Kohdat u ja w ovat mielestäni myös tärkeitä, vaikkei niistä olekaan erikseen mainintaa em. asiakirjoissa.

- (a) Kyseessä on tieteellinen tutkimus.
 - (b) Tutkimuksen tarkoitus.
 - (c) Tutkimukseen sisältyvät hoidot ja kunkin hoidon saamisen satunnaistamiseen perustuva todennäköisyys.
 - (d) Noudatettavat tutkimusmenetelmät, mukaan lukien kaikki invasiiviset toimenpiteet.
 - (e) Tutkimushenkilön vastuut.
 - (f) Tutkimukseen liittyvät kokeelliset osat.
 - (g) Tutkimushenkilölle ja eräissä tapauksissa alkioille, sikiölle tai imeväisikäiselle lapselle kohtuudella ennakoitavissa olevat riskit ja haitat.
 - (h) Kohtuudella odotettavissa olevat hyödyt. Jos tutkimushenkilön ei odoteta saavan mitään kliinistä hyötyä, hänelle tulisi kertoa siitä.
 - (i) Tutkimushenkilön käytettävissä olevat mahdolliset vaihtoehtoiset menettelyt tai hoidot ja niiden mahdolliset hyödyt ja riskit.
 - (j) Tutkimushenkilölle tutkimuksen mahdollisesti aiheuttaman vamman vuoksi annettava korvaus ja/tai hoito.
 - (k) Tutkimushenkilölle ennakoitavissa oleva ja määräsuhteessa maksettava korvaus tutkimukseen osallistumisesta.
 - (l) Tutkimushenkilölle tutkimukseen osallistumisesta aiheutuvat ennakoitavissa olevat kustannukset.
 - (m) Että tutkimushenkilön osallistuminen tutkimukseen on vapaaehtoista, ja että hän voi kieltäytyä osallistumasta tai vetäytyä tutkimuksesta milloin tahansa ilman seuraamuksia tai menettämättä niitä etuja, joihin hän olisi muutoin oikeutettu.
 - (n) Että tutkimusmonitoreille, auditoijille, eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille annetaan oikeus saada tietoja tutkimushenkilöiden alkuperäisistä terveystiedoista kliinisten tutkimusmenetelmien ja/tai tietojen varmistamiseksi loukkaamatta tutkimushenkilöiden identiteettisuoja voimassa olevien lakien ja säännösten sallimissa puitteissa, ja että allekirjoittamalla suostumuslomakkeen tutkimushenkilö tai hänen laillinen edustajansa antavat valtuudet tietojen antamiseen.
 - (o) Että tutkimushenkilön tunnistetiedot pidetään luottamuksellisina, ja että niitä ei anneta julkisuuteen voimassa olevien lakien ja säännösten mukaisesti. Mikäli tutkimuksen tulokset julkaistaan, tutkimushenkilön henkilöllisyys tulee pysyä salassa.
 - (p) Että tutkimushenkilölle tai hänen lailliselle edustajalleen ilmoitetaan nopeasti, mikäli esille tulee sellaista uutta tietoa, jolla voi olla merkitystä tutkimushenkilön halukkuudelle jatkaa osallistumistaan.
 - (q) Niiden henkilöiden nimet ja yhteystiedot, joilta voi saada lisätietoja tutkimuksesta ja tutkimushenkilöiden oikeuksista sekä joihin voi ottaa yhteyttä mahdollisen tutkimuksesta aiheutuneen haitan vuoksi.
 - (r) Ennakoitavissa olevat olosuhteet ja/tai syyt, joiden vuoksi tutkimushenkilöin osallistuminen tutkimukseen voidaan keskeyttää.
 - (s) Tutkimushenkilön tutkimukseen osallistumisen oletettu kesto.
 - (t) Tutkimukseen osallistuvien tutkimushenkilöiden arvioitu määrä.
 - (u) Mahdollinen hoito tutkimuksen jälkeen.
 - (v) Tutkimuksen rahoitus, mahdolliset eturistiriidat ja tutkijan työsuhde.
 - (w) Menettelytavat mahdollisten DNA-näytteiden keräyksessä ja analysoimisessa.
-

sionmenetyksestä sekä muusta haitasta voidaan kuitenkin suorittaa kohtuullinen korvaus. Korvausten perusteista on Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus suuressa viisaudessaan antanut viime vuonna asetuksen (600/2000), jossa ilmoitetaan markkamääräiset maksimisummat! Laissa lääketieteellisestä tutkimuksesta on myös omat pykälänsä erityisryhmien (vajaakykyinen, alaikäinen, raskaana oleva tai imettävä nainen, vanki) tutkimisesta sekä alkio- ja sikiötutkimuksesta.

Vastemuuttujan valinta

Vasteiden mittaamisessa tulee käyttää luotettavia ja validoituja mittaamenetelmiä. Käytettävät menetelmät on syytä tarkasti kuvata ja tarvittaessa perustella tutkimussuunnitelmassa. Tämän lisäksi hyvässä tutkimussuunnitelmassa määritetään ns. primaari- (primary variable, primary endpoint) ja sekundaarivasteet. Primaarivasteen tulisi pragmaattisessa tutkimuksessa olla kliinisesti tärkeä ja hoidon tehon kannalta oleellinen. Primaarivasteen tulee tietenkin myös olla sopuun tutkimuksen kysymyksenasettelun kanssa.

Varsinkin lääkkeen kehityksen alkuvaiheessa joudutaan usein tyytymään johonkin epäsuoraan farmakodynaamiseen mittariin eli käyttämään ns. korvikemuuttujaa (surrogate end-point) varsinaisen kliinisen lopputulosmuuttujan (outcome) sijaan. Otoskoon laskennan tulee luonnollisesti aina perustua primaarimuuttujaan. Itsestään selvää lienee, että kolesterolin yhden millimoolin tilastollisesti merkitsevän laskun osoittamiseksi tarvitaan murto-osa potilaista, jotka tarvittaisiin tämän muutoksen aiheuttaman kuolleisuusedun osoittamiseen.

Satunnaistaminen ja sokkouttaminen

Satunnaistamisella eli randomisaatiolla pyritään estämään harhan (bias) syntyminen potilasvalinnassa. Sen tavoitteena on aikaansaada mahdollisimman samankaltaiset ryhmät vertailututkimuksissa. Vastaavasti hoitojen sokkoutuksen tarkoituksenahan on poistaa (vähentää?) sekä potilaan että tutkijalääkärin tai muiden hoitoa arvioivien henkilöiden tiedostettuja tai tiedostamattomia ennako-odotuksia hoitojen tehosta. Näistä kliinisen tutkimuksen keskeisistä metodologista kysymyksistä olen hiljan kirjoittanut FINNANEST:iin (6), mutta kerrattakoon tässä randomisaation tärkein periaate: päätettäessä potilaan ottamisesta tutkimukseen emme saisi tietää, mitä hoitoa potilas tulee samaan. Niinpä

hoidon määräytyminen esim. potilaan syntymäajan tai sisäänottoajankohdan mukaan (esim. parilliset vs. parittomat päivät) ei täytä randomisaation kriteerejä!

Otoskoon laskeminen

Myös otoskoosta olen aikaisemmin kirjoittanut katsauksen lehteemme (7). Kliinisten tutkimusten tilastollisen voiman tulisi olla riittävän suuri, jotta tutkimuksella olisi mahdollista löytää kliinisesti merkittäväksi arvioitu ero ryhmien välillä, mikäli sellainen on olemassa. Vaarana on tehdä ns. tyyppin II virhe, jolloin kahta hoitoa pidetään erheellisesti samanarvoisina, vaikka ne todellisuudessa eroavat toisistaan. Tyyppin II virhettä eli väärän negatiivisen tuloksen riskiä kutsutaan myös beeta-virheeksi. Väärän positiivisen tuloksen (todellisuudessa ei eroa) riskiä kutsutaan vastaavasti tyyppin I eli alfa-virheeksi (yleensä hyväksyttävyyserajana pidetään 5%:n tasoa eli $p < 0.05$).

Tutkimuksen voimaa voi ja tulee arvioida jo ennakkolta. Käytännössä tämä tapahtuu tekemällä ns. voima-analyysi tutkimuksen suunnitteluvaiheessa. GCP-ohjeistot ja valvutuneet eettiset toimikunnat edellyttävätkin otoskoon tarkkaa perustelemista tutkimussuunnitelmassa. Tutkimusta, joka ei kykene vastaamaan asetettuun kysymykseen liian pienen otoskoon takia on epäeettinen; potilaita altistetaan turhaan kokeelliselle hoidolle ja lisäksi rajallisia tutkimusresurssejamme tuhlaamaan. Niinpä myös liian suurta tutkimusta voidaan pitää epäeettisenä, koska siinä satunnaistetaan tarpeettoman moni potilas saamaan potentiaalisesti huonompaa hoitoa ja haaskataan rajallisia resurssejamme. Yksinkertaistetut laskukaavat otoskoon laskemiseksi löytyvät jo mainitsemastani FINNANEST:in artikkelista (7).

Haittatapahtumat

Haittatapahtumien (adverse event, AE) johdonmukainen ja systemaattinen rekisteröinti tutkimuksen kuluessa on ensiarvoisen tärkeää. Uusien lääkeaineiden kliinisessä dokumentaatiossa suositellaan nykyisin kaikkien haittatapahtumien rekisteröimistä riippumatta ajattelusta syy-yhteydestä. Haitta kirjataan yksityiskohtaisesti (mm. alkaminen, loppuminen, voimakkuus) ja arvioidaan sen yhteyttä tutkimuslääkkeeseen. Haittavaikutuksella (adverse drug reaction, ADR) ymmärretään lääkkeen aiheuttamaa haittatapahtumaa, ja tätä termiä suositellaankin nykyään käytettäväksi ”sivuvaikutuksen” sijaan. Haittatapahtumien

tumia voidaan kerätä aktiivisesti kyselemällä tai passiivisesti potilaan ilmoituksen perusteella. Ei ole olemassa oikeaa tapaa, vaan käytettävä metodi riippuu mm. lääkkeen kehitysvaiheesta ja kysymyksenasettelusta. Monikeskustutkimuksissa näkee usein eri keskustusten välillä suuria eroja haittatapahtumien esiintyvyydessä. Tämä johtuu nimienomaan eroista keräysmetodeissa, jotka pitäisi pyrkiä sopimaan mahdollisimman yhdenmukaisiksi ennen tutkimuksen aloittamista.

Vakavien haittatapahtumien (serious adverse event, SAE) ja haittavaikutusten ilmoittamisesta sponsorille, eettiselle toimikunnalle ja viranomaisille on olemassa omat ohjeensa ja säädöksensä. Tarvittaessa tutkimus tulee tietenkin ennenkaikaisesti keskeyttää.

Tiedonkeruu

Interventiotutkimuksessa kerätään tyypillisesti kolmenlaista tietoa: potilaaseen (mm. anamnestiset ja demografiset tiedot), annettavaan interventioon (mm. annostus) ja intervention vaikutuksiin (mm. teho ja turvallisuus) liittyvää. Tärkeä tutkimussuunnitelman osa ovat ns. tiedonkeruukaavakkeet (case report/record form, CRF), joihin em. tiedot kerätään. CRF:t tulee suunnitella tutkimuskohtaisesti. Potilaskohtaisia kaavakkeita täytetään tutkimuksen edetessä ja varsinkin GCP-tutkimuksissa on tarkat pelisäännöt, kuka ja miten merkintöjä tehdään ja miten mahdolliset virheet korjataan. Hyvä CRF-kansio on helppo täyttää; se etenee kronologisesti, sisältää täyttöohjeita, yhdellä sivulla ei ole liikaa tietoa, ja datansyöttöruuduissa on valmiit lokerot rekisteröitäville numeroille ja muille tiedoille. Tutkijoiden panos CRF:n suunnitteluvaiheessa olisi tärkeää. Tunti CRF:ien tarkastamiseen ja korjaamisen suunnitteluvaiheessa säästää helposti 10 tuntia tutkijan ja/tai tutkimushoitajan aikaa toteutusvaiheessa!

Tutkimukseen tarvittavat luvat

Ennen tutkimuksen alkua tutkimussuunnitelma tulee alistaa paikallisen eettisen toimikunnan käsiteltäväksi. Erityishuomion saavat potilaille annettava kirjallinen informaatio ja suostumuslomake. Tutkimussuunnitelma tulee nykymääräysten mukaan lähettää myös Lääkelaitoksen hyväksyttäväksi vain eräitä harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta (Huom! Ilmoitusvelvollisuus koskee pääsääntöisesti siis myös jo markkinoilla olevia lääkkeitä). Lääkelaitoksen käsittelyyn on varatta-

va 60 vrk aikaa. Mikäli kysymyksessä on ns. akateeminen eli tutkijalähtöinen tutkimus, eettisen toimikunnan ja Lääkelaitoksen käsittelymaksuista voi hakea vapautusta.

Lääkelaitoksen ilmoituslomake (uusi elektroninen lomake No. 732 löytyy lääkelaitoksen kotisivujen <http://www.laakelaitos.fi> kautta) edellyttää tutkimuspaikan tai laitoksen johtajan suostumusta tutkimuksen tekemiseen. Tämän lisäksi tutkimukselle tarvitaan myös sairaalan johtavan lääkärin lupa. Tätä ennen tulee tarvittavat laboratoriokokeet ja muut erityistutkimukset sopia vastaavien palveluyksiköiden kanssa. Oleellista on arvioida tutkimuksesta mahdollisesti aiheutuvat ylimääräiset kulut ja sopia niiden maksaja.

Lääkelaitoksen uusi määräys kliinisistä lääketutkimuksista astuu todennäköisesti voimaan vielä tämän kevään aikana. Ennakkotietojen mukaan yksi keskeisimmistä muutoksista tulee olemaan se, että hakemukset eettiseen toimikuntaan ja Lääkelaitokseen voidaan jättää samanaikaisesti. Enää ei siis tarvitsisi odottaa eettisen toimikunnan puoltavaa lausuntoa ennen ilmoitusta viranomaiselle. Myös vakavien haittavaikutusten ilmoittamismenettely harmonisoidaan uudessa määräyksessä kansainvälisen käytännön mukaiseksi.

Tutkimuksen toteutus

Lääketutkimuksen huolellinen suorittaminen vaatii runsaasti aikaa ja resursseja. Vähänkin suuremman lääketutkimuksen läpivienti edellyttää erityisjärjestelyjä tutkijan vapauttamiseksi kliinisistä rutiineistaan. Lisäksi usein tarvitaan tutkimushoitaja, joka sopii potilaiden käynnit, järjestää laboratorio- ym. erityistutkimukset sekä auttaa käytännön toteutuksessa kuten tiedon kirjaamisissa ja tarkistuksissa. Lääketehtaiden sponsoroiduissa tutkimuksissa keskeinen tehtävä on myös ns. tutkimuskoordinaattoreilla (clinical research associate, CRA), jotka tarkistuskäyntien (monitoring visit) yhteydessä varmistavat omalta osaltaan, että yhteisesti sovittuja pelisääntöjä ja protokollaa noudatetaan. Systemaattinen monitoring onkin yksi keskeisiä GCP:n tuomia muutoksia lääketutkimusten suorittamisessa. Potilaan osallistuminen tutkimukseen, suostumuksen hankinta, kaikki sairaalakäynnit ja oleelliset tulokset tulisi kirjata myös sairaskertomukseen.

Huolellisestikin tehtyä tutkimussuunnitelmaa täytyy usein tarkistaa ja muuttaa tutkimuksen kuluessa. Näistä tulee aina tehdä formaaliset tut-

kimussuunnitelmamuutokset (protocol amendment) allekirjoituksineen ja perusteluineen, jotka lähetetään tiedoksi ja tarvittaessa hyväksytään eettisessä toimikunnassa ja Lääkelaitoksessa. Suunnittelemtomien välianalyysien (interim analysis) teosta tulee ehdottomasti pitäytyä.

Tulosten analysointi, tulkinta ja raportointi

GCP-periaatteiden mukaan tutkijan ei tulisi itse syöttää dataa tietokoneelle ja/tai tehdä tilastollisia analyysejä, vaan ne tulisi jättää ”ammattilaisten” tehtäviksi. Akateemisissa tutkimuksissa tätä sääntöä kuitenkin usein ”rikotaan”. Näissäkin olisi eduksi mikäli tutkimusryhmään voitaisiin sitoa biostatistikko, mielellään jo tutkimuksen suunnitteluvaiheessa. Datan tarkistusten ja tietokannan sulkemisen jälkeen tehdään usein ns. deskriptiivinen tilastoanalyysi, joka auttaa lopullisten tilastoanalyysien suunnittelussa. Tutkimussuunnitelmassa tulee kuitenkin pitäytyä, ja varsinkin pragmaattisissa kysymyksenasetteluissa voidaan lopullinen analyysi tehdä suoraankin. Ryhmien välinen vertailu voidaan periaatteessa tehdä kaikille satunnaistetuille potilaille (ns. intention-to-treat -periaate) tai ennalta sovitut kriteerit täytävälle (per-protocol -periaate). Biologista ilmiötä tai mekanismia tutkittaessa jälkimmäinen voi olla hyväksyttävää, mutta pragmaattisessa tutkimuksessa, jossa päävasteena on lopputulosmuutuja, tulisi mieluummin käyttää intention-to-treat -populaatiota. Hyvässä tutkimussuunnitelmassa ilmoitetaan käytettävä analyysitapa.

Tilastollinen testaus lähtee yleensä ns. nollahypoteesista eli oletuksesta, että ryhmien välillä ei ole eroa. Mikäli nollahypoteesi hylätään, ryhmien keskiarvojen päätellään eroavan toisistaan valitulla merkitsevyytasolla (yleensä $p < 0.05$). Käytettävien testien valinta riippuu tutkimusasetelmasta, muuttujien asteikosta ja jakaumien laadusta (8). Tutkimusraportin vaikein osa on kuitenkin tulosten tulkinta. Tässä auttaa tulosten luottamusvälitarkastelu, joka tulisikin ainakin pragmaattisissa tutkimuksissa tehdä perinteisten tilastollisten analyysien lisäksi. Luottamusväli (confidence interval) ilmoittaa haarukan, jonka sisällä todellinen keskiarvo (tai ryhmien välinen erotus) tietyllä todennäköisyydellä sijaitsee (5,7). Kliininen tutkimusraportti on tyyppillisesti julkaisua paljon yksityiskohtaisempi dokumentti sisältäen liitteinä mm. kaiken alkuperäisdatan. Hyvä

periaate onkin tehdä tutkimusraportti ensin, jolloin julkaisun kirjoittaminen on helpompaa ja tulokset ovat eksaktimpia. GCP:n keskeinen tavoite on luoda jäljitettävä tiedon ketju (data trail) alkuperäisistä potilastiedoista loppuraporttiin. Voimassa olevien määräysten mukaisesti myös Lääkelaitosta tulee informoida tutkimuksen tuloksista viimeistään kahden vuoden kuluessa sen päättymisestä ja pitkissä tutkimuksissa kokeen aikankin viiden vuoden välein. Tutkijaa ja tutkimuspaikkaa sitoo myös tutkimusmateriaalin arkistointivelvoite.

Lopuksi

Kukaan ei ole vielä tehnyt täydellistä kliinistä lääketutkimusta, eikä mikään ole niin helppoa kuin toisten tekemien tutkimusten kritisointi (Taulukko 4). Käytännössä joudumme aina tekemään kompromisseja, eikä yksittäinen tutkimus voi tietenkään vastata kaikkiin uudelta lääkkeeltä edellytettäviin kysymyksiin. Parhaimmillaan yksittäiset lääketutkimukset muodostavat loogisesti etenevän sarjan toisiaan täydentäviä kokeita, joiden lopputuloksena on myyntiluvan myöntämisedot täyttävä kliininen dokumentaatio.

Kirjallisuusviitteet

1. Helsingin julistus uusittu. Suomen Lääkärilehti 2000; 40: 4086-4088.
2. Ihmiseen kohdistuva kliiniset lääketutkimukset. Lääkelaitoksen määräys 6/93.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/95).
4. Idänpään-Heikkilä JE. Lääketutkimuksista direktiivi EU-maille. Suomen Lääkärilehti 2001; 56: 1394-1396.
5. Scheinin H. Lääketutkimuksen suunnittelu ja toteutus. Kirjassa Kliinisen tutkijan opas, 1. painos, s. 51-66. Toim. Voipio-Pulkki I-M, Grenman R, Haapamäki M, Lenander-Lumikari M, Mäkinen J, Rautava P, Scheinin M, Vainikainen T. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2000.
6. Scheinin H. Kliinisen tutkimuksen karikoita II - satunnaistaminen ja sokkoutus. FINNANEST 1998;31: 215-217.
7. Scheinin H. Kliinisen tutkimuksen karikoita - riittääkö potilasmäärä? FINNANEST 1997; 30: 245-250.
8. Uhari M. Kliinisen kokeen periaatteet, suunnittelu ja toteuttaminen. Duodecim 1995; 111: 1844-1850.
9. Reidenberg MM. The quality of clinical research. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 669-670.

Harry Scheinin, Professori
Valtakunnallinen PET-keskus, TYKS
harry.scheinin@utu.fi