Design klinických studií

Jako design (uspořádání) klinické studie rozumíme uspořádání skupin pacientů a postup klinické studie v jednotlivých skupinách. Rozlišujeme základní typy designu, jako je paralelní, křížový, vícefaktorový, adaptivní a další.

Design klinické studie se liší podle charakteru onemocnění a účinků léčiva.

Design klinických studií

Paralelní design

Paralelní (*paralel*) design spočívá v tom, že jsou účastníci studie rozřazeni do dvou nebo více skupin. Každou skupinu označujeme jako rameno studie. V případě dvou skupin je jedna skupina experimentální (pacientům je podáváno testované léčivo) a druhá skupina kontrolní (pacientům je podáváno placebo, případně nic). V případě závažných onemocnění, kdy z etických důvodů není možné pacienty neléčit, je experimentální skupině podávána kombinace testovaného léčiva se standardní terapií a kontrolní skupině pouze standardní terapie. Tři a více skupin můžeme zvolit pokud chceme testovat více léčiv. Klíčovým prvkem paralelní studie je, že v jednotlivých ramenech jsou pacienti léčeni stejným způsobem po celou dobu studie.

Design klinických studií

Křížový design

Ve studii s křížovým (*crossover*) designem (někdy také sekvenčním designem) jsou rozděleny do dvou **léčebných fází**. Pacienti jsou nejprve rozděleni do dvou skupin. V první léčebné fázi je jedné skupině podáno testované léčivo. Druhé skupině je podáno placebo. Poté následuje **wash-out fáze**. Název vychází z označení doby potřebné k „vyplavení“ léčiva z organizmu, ale obecně se jedná o dobu potřebnou k odeznění léčebné fáze. Následuje druhá léčebná fáze, při které je skupině, která v první fázi dostala léčivo, podáno placebo, a naopak. Výsledky jsou porovnány vhodným párovým testem.

Důvod, proč není jednoduše jen jedna skupina, které je podáno léčivo a po wash-out fázi placebo (nebo naopak), je v možných sezonních vlivech. Například, pokud by bylo testováno léčivo proti nachlazení, byly by výsledky zkresleny výkyvy počasí.

Design klinických studií

Křížový design

Trvání wash-out fáze je nutné správně zvolit. I tak se může stát, že následky první léčebné fáze přetrvají do druhé léčebné fáze (*carry-over effect*).

V některých případech je možné provést studii s křížovým designem, která má více než dvě léčebné fáze.

Existují studie kombinující paralelní a křížový design.

Design klinických studií

Další typy designů

V případě klinické studie, kdy je například jedné skupině podáváno placebo, druhé léčivo A, třetí léčivo B a čtvrté kombinace léčiv A a B, mluvíme o **faktoriálním (*factorial*) designu**.

V případě takzvaného **run-in designu**, který je odvozen od paralelního designu, je pacientům nejprve podáno testované léčivo a až potom jsou rozřazeni do kontrolní a experimentální skupiny.

Adaptivní design je design, který umožňuje měnit uspořádání studie během jejího průběhu na základě průběžných výsledků podle předem určených pravidel.

Design klinických studií

Výhody jednotlivých typů designu

Křížový design je obecně přesnější, protože používá párové testy. Každý pacient je tak svou vlastní kontrolou. Například krevní tlak je mezi pacienty velice variabilní. Pokud použijeme paralelní design, bude potřeba velký počet subjektů, aby bylo možné efekt prokázat. V křížovém designu ale srovnáváme krevní tlak každého jednotlivého pacienta po podání léčiva a po podání placeba.

Křížový design je v podstatě nemožné použít pro některá srovnání, například srovnání operace s medikamentózní léčbou. Křížový design je také omezeně použitelný pro léčiva, která mají za cíl zcela vyléčit danou nemoc (například antibiotika).

Design klinických studií

Výhody jednotlivých typů designu

Křížový design není možné použít v případě, že nelze zajistit, že pacient bude na začátku první a druhé léčebné fáze v podobném zdravotním stavu. Kromě výše zmíněného případu úplného vyléčení to může být naopak výrazné zhoršení stavu.

Studie s křížovým designem může trvat déle (paralelní design obsahuje pouze jednu fázi, zatímco křížový design tři). Wash-out fáze mohou být v některých případech velmi dlouhé, někdy tak dlouhé, že znemožní provedení studie.

Z etických důvodů může být problém vysadit léčbu v druhé fázi, pokud na ní pacient dobře odpovídá v první fázi.

Design klinických studií

Testování bioekvivalnce

Speciálním druhem studií je testování bioekvivalence. Tetovaná léčba, která je levnější než stávající léčba, nejčastěji generické léčiva (po dobu deseti let od schválení má společnost, která léčivo vyvinula výsadní právo jej vyrábět, prodávat a určovat jeho cenu; po této době obvykle začne být léčivo vyráběno dalšími tzv. generickými výrobci). Cílem bioekvivalenční studie je otestovat na zdravých dobrovolnících, že se distribuce testovaného léčiva výrazně neliší od stávajícího léčiva.

Design klinických studií

Příklady

Paralelní design:

4444 skandinávských pacientů s anginou pectoris nebo předchozím infarktem a s hladinou celkového cholesterolu 5,5 – 8 mmol/l bylo náhodně rozděleno do dvou skupin (2221 a 2223). Jedné byl podáván simvastatin, druhé placebo (dvojitě zaslepená studie). Pacienti byli sledováni po dobu 5,4 let (medián). Byl pozorován prokazatelný efekt na relativní riziko úmrtí (snížení z 12 na 8 %, p = 0,0003), relativní riziko úmrtí na srdeční onemocnění, riziko srdečního selhání a riziko nutnosti operace srdce (vše prokázáno).

Literatura: *Lancet* 1994, **344**, 1383-1389.

Design klinických studií

Příklady

Křížový design:

41 dětí s cystickou fibrosou se zúčastnilo 15-ti měsíční dvojitě zaslepené studie. Byl jim podáván azithromycin nebo placebo po dobu 6 měsíců. Po 2 měsících (wash-out fáze) byly léčby prohozeny. Byl studován efekt na FEV 1 (forced expiratory volume za 1 s) a další sekundární efekty. Došlo ke zvýšeni FEV 1 jako efektu azithromycinu o 5,4 % (95% Cl 0,8–10,5).

Literatura: *Lancet* 2002, **360**, 978-84.

Zaslepení

Jednoduché zaslepení

Jednoduše zaslepená studie je taková, kdy pacienti nevědí, zda dostávají testované léčivo nebo placebo. Důvodem je **placebo efekt**, tedy příznivý efekt placeba, falešného léčiva bez účinné sloučeniny.

Zaslepení

Dvojité zaslepení

Dvojitě zaslepená studie je taková, kdy ani pacienti ani lékaři, kteří pacientům podávají léčivo, nevědí, jestli pacient dostává léčivo nebo placebo. Lékař se zájmem na kladném výsledku klinické studie by mohl zkresleně vyhodnocovat sledované parametry účinnosti a bezpečnosti, zvláště takové, které jsou subjektivní. Navíc by lékař v klinické studii testující léčivo proti vážnému onemocnění mohl upřednostňovat pacienty se závažným průběhem onemocnění proti pacientům s mírným průběhem a tím zkreslovat výsledky. Nakonec, v principu by neeticky jednající lékař ve střetu zájmů mohl manipulovat výsledky studie.

Zaslepení

Provedení zaslepení

Nejčastějším provedením zaslepení, ve studiích posuzujících léčiva, jsou placebo pilulky, injekce, infuze a podobně.

V opodstatněných a výjimečných případech je možné provádět falešné lékařské nebo dokonce chirurgické zákroky.

Odslepení studie může být provedeno například v případě, že se u některých subjektů objeví závažné nežádoucí účinky, na které je potřeba reagovat vhodnou léčbou, a pro tuto léčbu je vhodné vědět do jaké větve pacient ve studii patřil.

Pro většinu chirurgických zákroků nebo například pro psychoterapie je prakticky nemožné studii zaslepit jednoduše, natož dvojitě. Proto se v těchto oblastech používají **otevřené** (nezaslepené) **studie**.

Randomizace

Randomizace

Pro správný výsledek studie je klíčové, aby rozřazení pacientů do ramen bylo náhodné. Jako nejjednodušší způsoby randomizace může sloužit házení mincí, kostkou, losování z osudí a podobně. Nevýhodou těchto postupů je riziko, že ramena studie nebudou mít požadovaný počet subjektů. I když je pravděpodobnost, že vám padne panna nebo orel stejná, pořád je nezanedbatelná pravděpodobnost, že když budete chtít rozdělit pacienty do dvou skupin po dvaceti, že vám padne 20x panna a 20x orel.

Pro účely randomizace je možné použít generátor náhodných čísel, ale je nutné pamatovat, že všechny generátory jsou pseudo-náhodné.

Pro zajištění požadovaného počtu subjektů v jednotlivých ramenech se nejčastěji používá takzvaná **bloková randomizace**.

Randomizace

Bloková randomizace

Nejprve je zvolen počet bloků. Hodnota počtu bloků musí být dělitelná součtem číslic použitých k vyjádření poměru subjektů. Pro dvě ramena s poměrem 1:1 musí být dělitelné 2, pro poměr 2:1 musí být dělitelné 3 atd. Velikost 2 se nepoužívá. Pro poměr 1:1 můžeme zvolit například velikost bloku 4.

Pro velikost bloku 4 vytvoříme všechny kombinace dvou ramen (A a B):
AABB, ABAB, ABBA, BAAB, BABA, BBAA (například nejde AAAB, protože neodpovídá poměry 1:1 ale 3:1).

Pacienti jsou seřazeni podle libovolného klíče, například podle abecedního pořadí jmen, a jsou jim přiřazena čísla.

Randomizace

Bloková randomizace

Pomocí generátoru náhodných čísel jsou vytvořeny permutace čísel 1, 2, 3 a 4. Dopředu musí být zvoleno, že například sudá čísla představují rameno A a lichá čísla rameno B.

Náhodná čísla: 1243-3241-3124-4132-2314-1234 jsou převedena na sekvenci BAAB-BAAB-BBAA-ABBA-ABBA-BABA

Na základě této tabulky jsou pacienti rozděleni do skupin:
první do B, druhý do A, třetí do A atd.

Randomizace

Bloková randomizace

Bloková randomizace je velmi často používaná, protože:

- zajišťuje skutečně náhodnou distribuci pacientů do požadovaného počtu skupin

- výrazně omezuje možnost zpětného zjištění do jaké skupiny pacient patří

- zajišťuje požadované velikosti skupin

Randomizace

Stratifikovaná randomizace

Pro správné provedení klinické studie je zásadní, aby si byly obě skupiny podobné co se týká faktorů, které mohou studii ovlivnit. Asi nejdůležitějším faktorem je závažnost onemocnění. Pokud by v kontrolní skupině byli pacienti s méně závažnou formou onemocnění a v experimentální skupině pacienti s mírnou formou, pak by nebyla prokázána účinnost léčiva, i kdyby bylo účinné. V opačném případě by byl „prokázána“ účinnost léčiva, které by bylo neúčinné.

Tomu je možné zabránit stratifikací, tedy rozdělením pacientů do skupin podle vybraného faktoru. Stratifikace probíhá před randomizací.

Randomizace

Stratifikovaná randomizace

Nejdůležitějším faktorem pro stratifikaci je závažnost onemocnění.
Mezi další faktory patří:
- pohlaví
- věk (stratifikace do několika skupin)
- předchozí léčba
- souběh onemocnění
- další faktory

Randomizace

Adaptivní randomizace

Alternativní metodou ke blokové randomizaci je adaptivní randomizace. Použitý software pomocí generátoru náhodných čísel rozřazuje pacienty do jednotlivých ramen. Pokud během rozřazování dojde k nerovnováze ve smyslu velikosti skupin nebo stratifikačních faktorů, dojde ke změně kritérií tak, aby výsledné rozdělení bylo náhodné a vyvážené.