

Klinik Araştırma Tasarımı

Prof. Dr. řule OKTAY

KAPPA Eđitim Danışmanlık ve Araştırma Ltd. şti.

İKU Kılavuzunda Klinik Araştırma Tanımı

2

- Bir veya birden fazla merkezde,
 - araştırma ürününün/ürünlerinin
 - klinik,
 - farmakolojik ve/veya
 - diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak veya
 - doğrulamak ve/veya
 - araştırma ürününün/ürünlerinin güvenliliği ve/veya etkililiğini teyit etmek,
 - bunların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını incelemek üzere
 - gönüllüler üzerinde yapılan araştırmadır.

- İnsanlar üzerinde yapılan ilaç klinik araştırmaları,
 - ilaç dışı klinik araştırmalar,
 - tıbbi cihazlarla yapılan klinik araştırmalar ve
 - yeni bir cerrahi yöntemkullanılarak yapılan klinik araştırmalar gibi her türlü klinik araştırma bu kapsamda değerlendirilir.

Klinik Araştırma Tasarımları

3





Girişimsel Klinik Araştırma Tasarımları

Araştırma Tasarımının Temel Özellikleri

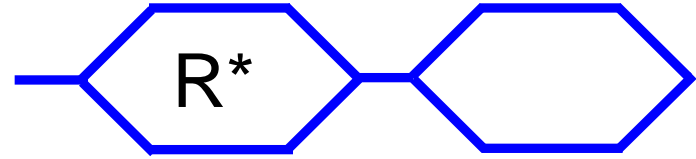
5

- ❑ **Araştırma tasarımı araştırılan bilgiyi sağlayacak ve biası en aza indirgeyecek şekilde seçilmelidir.**
- ❑ **Temel tasarım öğeleri:**
 - Tedavi sırası
 - Maskeleyme
 - Kontrol grubu
 - Gönüllüleri gruplara atama

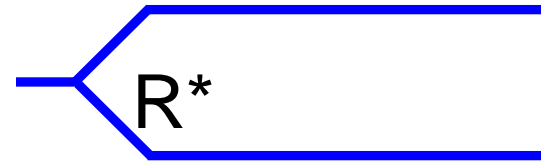
Tedavi Sırası

6

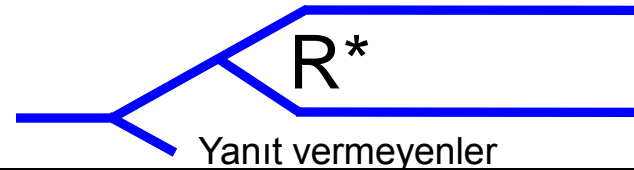
○ Çapraz



○ Paralel grup



○ *Withdrawal*



○ Tek kol



○ Faktoriyel

*R=randomizasyon

		Treatment I	
		Dose c	Dose d
Treatment II	Dose a	ac	ad
	Dose b	bc	bd

Tedavi Sırası

7

- ❑ **Çapraz:**
Gönüllüler, arada bir arınma dönemi geçirerek, tüm çalışma ilaçlarını / tedavilerini alırlar. Her gönüllü aynı zamanda kendi kontrolüdür.
- ❑ **Paralel grup:**
Gönüllü çalışma ilaçlarından / tedavilerinden yalnızca birini, tanımlanan süre boyunca alır.
- ❑ ***Withdrawal:***
Paralel gruplu tasarımın bir tipidir. Önce tüm gönüllüler çalışma ilacını / tedavisini alır. Belirlenen sürede tedaviye yanıt verenler çalışmanın ikinci fazında çalışma gruplarına randomize edilir.

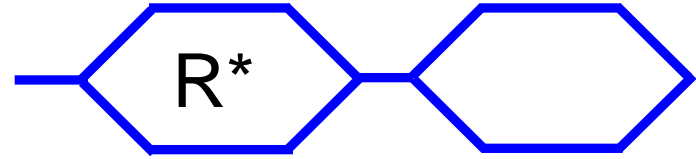
Tedavi Sırası

- ❑ **Tek kollu:**
Tüm gönüllüler çalışma ilaını / tedavisini tanımlanan süre boyunca alırlar.
- ❑ **Faktoriyel:**
Gönüllü çeşitli kombinasyon tedavilerinin (farklı ilaçlar veya farklı dozlar) birini alır.
- ❑ Bunların dışında bir de **sağkalım (*survival*)** tasarımı vardır: Gönüllüler tanımlanmış bir sonlanım noktasına (örn. ölüm, hastalık nüksü, advers olay, vb.) kadar izlenirler.

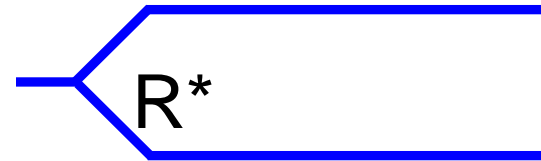
Tedavi Sırası

9

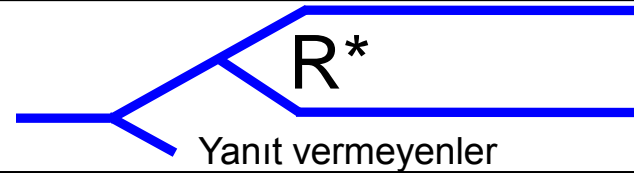
○ Çapraz



○ Paralel grup



○ *Withdrawal*



○ Tek kol



○ Faktoriyel

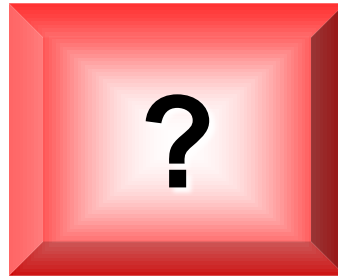
*R=randomizasyon

		Treatment I	
		Dose c	Dose d
Treatment II	Dose a	ac	ad
	Dose b	bc	bd

Örnek

10

- **Peptik ülser hastalarında lansoprazol vs. plasebo ile 6 haftalık tedavi**

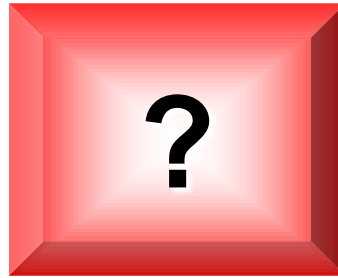


paralel grup

Örnek

11

- Üç kemoterapötik ajanın dört farklı doz kombinasyonunun karşılaştırması

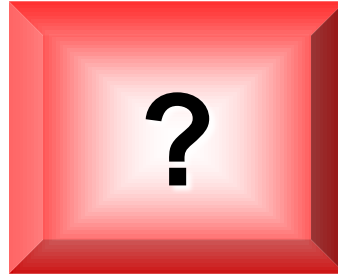


faktoriyel

Örnek

12

- Üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar 5 gün süresince sefuroksim ile tedavi edilirler.

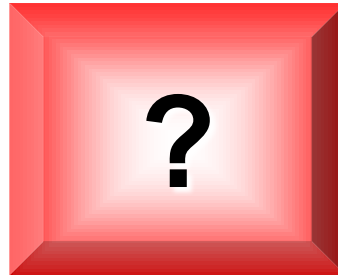


Tek kollu çalışma

Örnek

13

- **Peptik ülser hastaları önce 2 hafta simetidin ile tedavi edilirler. Simetidine pozitif yanıt verenler takibeden 8 hafta boyunca lansoprazole veya pantoprazole randomize edilirler.**

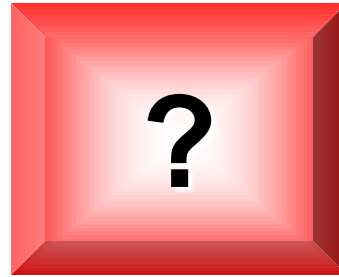


withdrawal

Örnek

14

- Halen ACE inhibitörü, digoksin, ve diüretik almakta olan konjestif kalp yetmezliği hastalarında tedaviye kalsiyum kanal blokeri ekleniyor. Çalışmanın primer sonlanım noktası kombine morbidite ve mortalite (ölüm ve kardiyak olaylar) olarak tanımlanmış.



sağkalım

Maskeleye

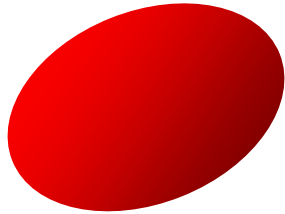
- ❑ **Maskeleye yok:** Açık etiketli. Gönüllü, araştırmacı ve değerlendirci verilen tedaviyi bilir.
- ❑ **Tek-kör:** Gönüllü, araştırmacı ve değerlendirciden birisi verilen tedaviyi bilmez.
- ❑ **Çift-kör:** Gönüllü, araştırmacı ve değerlendirciden ikisi verilen tedaviyi bilmez.
- ❑ **Üçlü-kör:** Gönüllü, araştırmacı ve değerlendirci verilen tedaviyi bilmez.

Maskeleye

16

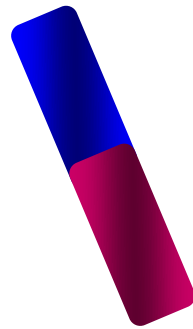
Çift plasebo (*Double-dummy*)

Grup A



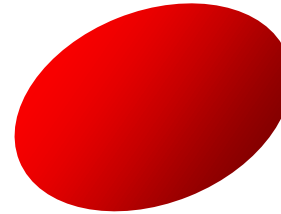
Araştırma ilacı

+



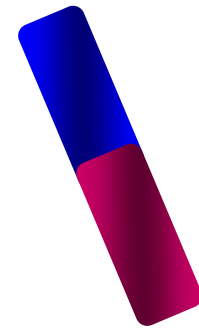
Plasebo

Grup B



Plasebo



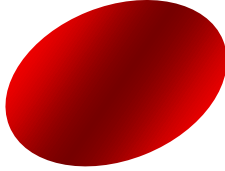


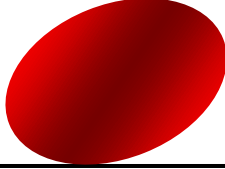
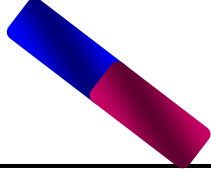


+



Referans ilaç
(aktif kontrol)

Kontrol Grubu

17

■ Plasebo		VS.	
■ Tedavisiz kontrol		VS.	X
■ Doz karşılaştırması		VS.	
■ Aktif kontrol		VS.	
■ Tarihi kontrol		VS.	

Gönüllüleri Çalışma Gruplarına Atama

18

□ Randomizasyon

- Gönüllülerin birden fazla araştırma koluna atanması sırasında biası ortadan kaldırmaya yarayan bir yöntemdir.

□ Tabakalama

- Çalışma sonuçlarını etkileyeceği bilinen bir değişkene göre, gönüllülerin tabakalanması anlamına gelen bir randomizasyon yöntemidir.

Bir Randomize Çalışmada Tabakalama Örneği

19

Peptik ülser hastaları sigara içme durumuna göre tabakalanmış ve daha sonra A ve B koluna randomize edilmiştir.

Gönüllü #	Sigara (+)	Gönüllü #	Sigara (-)
1S	A	1N	A
2S	B	2N	B
3S	A	3N	A
4S	B	4N	B
5S	A	5N	A
6S	B	6N	B
7S	B	7N	B
8S	A	8N	A



Girişimsel Olmayan Gözlemsel Araştırma Tasarımları

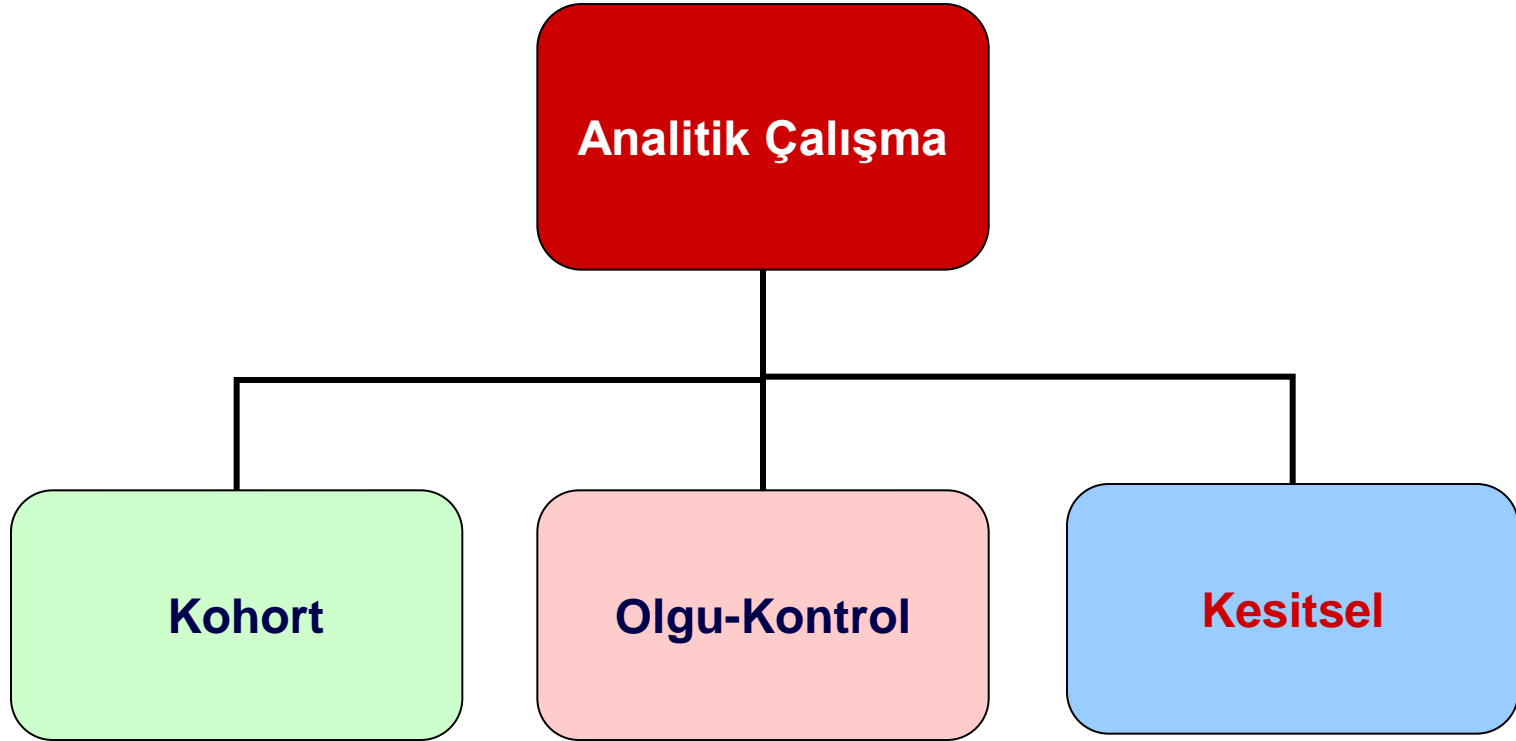
Klinik Araştırma Tasarımları

21



Girişimsel Olmayan/Gözlemsel Araştırma Tasarımları

22



Çalışma Tasarımları

23

Maruziyet
(exposure)

KOHORT

Sonuç
(outcome)

Maruziyet
(exposure)

Vaka-Kontrol

Sonuç
(outcome)

Kesitsel çalışma

Maruziyet



Sonuç





Kohort

Vaka-Kontrol

1. Başlangıç noktası	Neden (maruz kalma)	Sonuç (vaka)
2. Çalışma süresi	Uzun	Kısa
3. Maliyet	Pahalı	Ucuz
4. Çalışmanın yönü	Etkenlerden sonuca ya da olgulara	Sonuçtan ya da olgulardan etkenlere
5. Gerçekleştirme	Zor	Kolay

En İyi Bilinen Kohort Çalışmalar

25

- ❑ Framingham Kalp Çalışması
- ❑ Hemşirelerin Sağlığı Çalışması
- ❑ Hekimlerin Sağlığı Çalışması



www.framinghamheartstudy.org

Framingham Heart Study

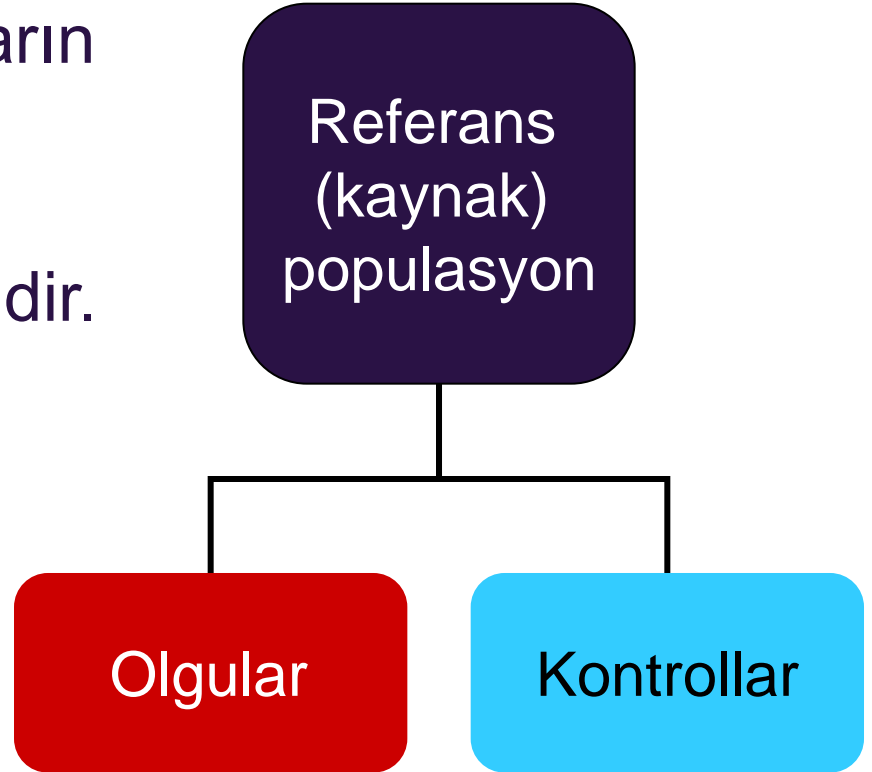
50 Years of Research Success

- [Design, Rationale, and Objectives](#)
- [List of Current Investigators](#)
- [Research Milestones](#)
- [Genetic Materials and Data Distribution](#)
- [Policy for Ancillary Studies](#)
- [CHD Risk Prediction Score Sheets](#)
- [Stroke Risk Predictor](#)
- [Bibliography of Published Papers](#)
- [Study Component Schedules](#)
- [Data Collection Forms](#)

Olgu - Kontrol Çalışması

26

- ❑ Olgu-kontrol çalışmalarında en büyük zorluk kontrollerin seçimidir.
- ❑ Kontroller, olgularla aynı popülasyondan seçilmelidir.
- ❑ Aksi halde hata kaçınılmazdır.
- ❑ Bunun için bilgisayar programları vardır.



Sıradışı bir durum!

27

Jaffe HWf, et al. National Case-Control Study of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia in Homosexual Men. *Ann Int Med* 1983; 99: 145-151.

1981 Haziran/Temmuz

Kaliforniya ve New York'da,

genç, sağlıklı homoseksüellerde

Pneumocystis carinii pnömonisi ve

Kaposi sarkomu sıklığı artmaktadır.

Sıradışı bir durum!

28

- ❑ **Amaç:** Genç homoseksüellerde Kaposi sarkomu ve Pneumocystis carinii pnömonisi görülmesini belirleyen risk faktörlerinin araştırılması
- ❑ **Yöntem:** Olgu-Kontrol / 50 olgu ve 150 kontrol
- ❑ **Sonuç:**
 - Saunalara gidenler
 - Sifiliz öyküsü olanlar
 - İlaç kullananlar
 - İnhal nitrit kullananlar
 - İtalyanlar (HLA-DR5 antijeni ile ilişkili olarak)



Olgu – Kontrol Çalışması

Table 2. Consumption of Selected Food Items by 240 Patients with Hepatitis A and 134 Controls Who Ate One Meal in Restaurant A between October 3 and October 6, 2003.*

Variable	Patients (N=240)	Controls (N=134)	Odds Ratio (95% CI)
	<i>no. (%)</i>		
Age >12 yr	212 (88)	97 (72)	2.9 (1.7–5.0)
Menu items consumed			
Mild salsa†	218 (91)	45 (35)	19.6 (11.0–34.9)
Grilled chicken fajitas‡	29 (12)	8 (6)	2.2 (1.0–4.9)
Bar beverage§	49 (21)	16 (12)	1.9 (1.0–3.5)
Ground beef burrito	7 (3)	0	Indeterminate
Enchilada platter	7 (3)	0	Indeterminate
Ingredients consumed¶			
Green onions	234 (98)	76 (58)	2.0 (1.0–3.4)
Diced white onions**	237 (99)	95 (72)	1.9 (1.2–3.0)
Beans	113 (47)	35 (26)	2.0 (1.0–3.4)
Mixed cheese	181 (75)	76 (57)	1.9 (1.2–2.9)
Rice	124 (52)	46 (34)	2.0 (1.0–3.4)
Sour cream	92 (38)	33 (25)	1.9 (1.2–3.0)
Corn-cake mix	124 (52)	49 (37)	1.9 (1.2–2.9)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

An Outbreak of Hepatitis A
Associated with Green Onions

Etken-Sonuç İlişkisinin Saptanması

30

Dört gözlü tablo=2x2 tablosu

	Sonuç VAR	Sonuç YOK
Etken VAR	a	b
Etken YOK	c	d

	Şizofreni VAR	Şizofreni YOK
Çocukken SSF enf. VAR	a	b
YOK	c	d

Etki Tahmini: *Klinik araştırmalar;* *kohort tipi araştırma*

31

□ Relatif risk

$$a/a+b : c/c+d$$

Maruz kalan bireylerin riski

Maruz kalmayan bireylerin riski

	DVT geliřti	DVT geliřmedi
Heparin kullanımı	a	b
Plasebo kullanımı	c	d

Etki Tahmini: *Klinik araştırmalar;* *kohort tipi araştırma*

32

	DVT geliřti	DVT geliřmedi
Heparin	8	92
Plasebo	18	82

$$\text{Risk}_{\text{heparin}} = 8/8+92 = 0.08$$

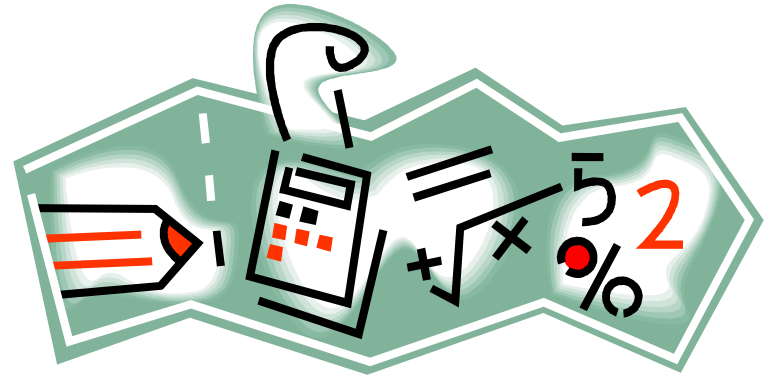
$$\text{Risk}_{\text{plasebo}} = 18/18+82 = 0.18$$

$$\text{Relatif risk} = \frac{\text{Risk}_{\text{plasebo}}}{\text{Risk}_{\text{heparin}}} = \frac{0.18}{0.08} = 2.25$$

Etki Tahmini: “Odds Oranı”

33

- ❑ Birşeyin olma olasılığının olmama olasılığına oranı
- ❑ Bir çeşit olasılık ölçümü
- ❑ Vaka-kontrol çalışmaları
- ❑ Lojistik regresyon



“Odds” ve “Odds Oranı”

34

- ❑ Bir ilaçla advers olay görülme sıklığı 1/100 ise; odds=1/99= 0.0101
- ❑ Erkek bebek doğurma olasılığı $\frac{1}{2}$ 'dir; odds=1/1=1
- ❑ **İki odds'un oranı “Odds oranı”dır.**

Etki Tahmini

(*olgu-kontrol çalışması*)

35

Olgular için odds=

Maruz kalan olguların sayısı

Maruz kalmayan olguların sayısı

Kontrol için odds=

Maruz kalan kontrollerin sayısı

Maruz kalmayan kontrollerin sayısı

Odds oranı=

Olgular için odds

Kontroller için odds

Örnek

36

- ❑ DMA heparin vs plasebo
- ❑ Randomizasyon
- ❑ Diğer risk faktörleri: cinsiyet, koroner arter hastalığı, aspirin kullanımı

$$Y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4$$

$$DVT = a + b_1(\text{heparin}) + b_2(\text{cinsiyet}) + b_3(KAH) + b_4(\text{aspirin})$$

0.5

1.5

3

0.6

Örnek

37

Logistic regression

Number of obs = 10
LR chi2(4) = 0.97
Prob > chi2 = 0.9141
Pseudo R2 = 0.0722

Log likelihood = -6.2444702

DVT	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf Interval]
Heparin	.50	.023	-2.81	0.003	.15 .72
Kadin	1.48	1.08	0.01	0.504	.095 23.17
KAH	3.06	.03	2.36	0.009	1.34 12.37
aspirin	0.58	0.08	0.31	0.622	.46 1.03

Odds Oranından Risk Kestirimi

38

Risk ve odds karşılaştırması	
Risk	Odds
0.05 veya % 5	0.053
0.1 veya % 10	0.11
0.2 veya % 20	0.25
0.3 veya % 30	0.43
0.4 veya % 40	0.67
0.5 veya % 50	1
0.6 veya % 60	1.5
0.7 veya % 70	2.3
0.8 veya % 80	4
0.9 veya % 90	9
0.95 veya % 95	19

bmj.com

Araştırma Sonuçları

39

1. Hata / Yanlılık (*Bias*)

2. Karıştırıcı etken
(*Confounder*)

Tasarım

3. Şans faktörü

Analiz



