

A klinikai kutatások
tervezése és kivitelezése:
elméleti és módszertani alapok

A klinikai kutatások tervezése és kivitelezése: elméleti és módszertani alapok

Szerkesztette: Bereczky Zsuzsanna, Muszbek László

Szerzők:

BAGOLY ZSUZSA
BERECZKY ZSUZSANNA
HÁRSFALVI JOLÁN
FAZAKAS FERENC
KATONA ÉVA
KOVÁCS PÉTER
MUSZBEK LÁSZLÓ
SZENTMIKLÓSI JÓZSEF ANDRÁS
UDVARDY MIKLÓS LÁSZLÓ
VOKÓ ZOLTÁN



Medicina • Budapest, 2011

© Muszbek László, Bereczky Zsuzsanna, 2001

© szerzők

Jelen könyv a TÁMOP-4.1.2.-08/1/A-209-0054 pályázat támogatásával készült.

Kézirat lezárva: 2011. január 31.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.



A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Zrt. vezérigazgatója

Felelős szerkesztő: Pobozsnyi Ágnes

Műszaki szerkesztő: Kökösi-Sigmond Gábor

Az ábrákat rajzolta: Olgyay Gézőné

Terjedelem 27,78 (A/5) ív

Azonosító szám 3592

Tartalom

1. A klinikai kutatás tárgya, szerepe az orvostudományban, történeti áttekintés – Bereczky Zsuzsanna	9
A klinikai kutatás tárgya, szerepe	9
A klinikai kutatás története	11
<i>Forrásirodalom</i>	14
2. A helyes tudományos kérdésfelvetés, hipotézisalkotás – Bereczky Zsuzsanna	15
A tudományos kérdés jellemzői	15
Hipotézisalkotás	17
A szakirodalom tanulmányozása	20
<i>Forrásirodalom</i>	22
3. A klinikai tanulmányok típusai és jellegzetességei; deskriptív és analitikus obszervációs tanulmányok – Muszbek László	23
Deskriptív tanulmányok	23
Analitikus tanulmányok	25
Obszervációs tanulmányok	25
Esetkontroll-tanulmányok	27
Kohorszttanulmányok	33
<i>Forrásirodalom</i>	35
4. A megfigyelésen alapuló (obszervációs) tanulmányok és a közlésük javítására irányuló törekvések – Muszbek László, Bereczky Zsuzsanna	37
A klinikai tanulmányok közlésének javítására irányuló törekvések, STROBE-kritériumok	41
<i>Forrásirodalom</i>	43
5. Klinikai gyógyszervizsgálatok – Kovács Péter	45
Bevezetés	45
A klinikai gyógyszervizsgálatok rövid története	45
A klinikai farmakológiában a gyógyszervizsgálatokban használatos, az irányelvekben és rendeletekben is meghatározott definíciók, rövidítések	46
A klinikai gyógyszervizsgálatok típusai, felosztása	49
A klinikai vizsgálatok célja	52
A klinikai vizsgálatok eredményes lefolytatásának feltételei	52
A humán vizsgálatokat vezérlő legfőbb elv mindenkor a kockázatok minimalizálása	52
Fogamzó képes korú nők bevonása klinikai vizsgálatokba	53
A gyermekek bevonása a klinikai vizsgálatokba	53
A klinikai vizsgálatok etikai kérdései	53
A GCP (Good Clinical Practice), a helyes klinikai gyakorlat	54
ICH-GCP E6	55
Gyakorlati tanácsok vizsgálóhelyek részére	63
<i>Forrásirodalom</i>	64
6. Az obszervációs klinikai tanulmányok résztvevőinek kiválasztása, a résztvevők számának meghatározása – Bereczky Zsuzsanna	65
A résztvevők számának meghatározása	68
Többszörös hipotézisek és post hoc hipotézisek	70
A mintanagyság számítása	71
Mintanagyság meghatározása t-teszt esetén	71
Mintanagyság meghatározása chi-négyzet próba esetén	72
Mintanagyság meghatározása korrelációs koefficiens esetén	73

Speciális megfontolások, mintanagyság számítása a szokásostól eltérő esetekben	73	9. Az adatbázisok használata a klinikai kutatásban – Fazakas Ferenc	99
Mintanagyság meghatározása leíró jellegű tanulmányok esetén	74	A meglévő adatbázisok használata	99
A mintanagyságot csökkentő módszerek	74	Másodlagos adatelemzés	100
A mintanagyság vizsgálat közben történő változtatása	75	Kiegészítő tanulmányok (ancillary study)	101
A résztvevők toborzása	75	Összefoglaló tanulmányok (systematic reviews)	102
<i>Forrásirodalom</i>	75	Új adatbázisok létrehozása, adatkezelés .	105
7. A klinikai tanulmányok minőségirányítása és ellenőrzése – Hársfalvi Jolán	77	Adattáblák	105
Minőség	77	Lekérdezések (queries)	109
Minőségirányítás	77	Adatbiztonság	111
Minőség-ellenőrzés	77	<i>Forrásirodalom</i>	111
Audit	78	10. A klinikai kutatások előfeltételeinek biztosítása – Bagoly Zsuzsa	113
Akkreditáció	78	Pályázatírás	113
A jó vagy helyes klinikai gyakorlat (Good Clinical Practice, GCP)	78	Főbb pályázattípusok	113
A jó vagy helyes laboratóriumi gyakorlat GLP (Good Laboratory Practice)	78	A kivitelezés főbb szempontjai	114
A vizsgálati eredmények osztályozási lehetősége/skálája	79	A pályázat részei	115
Precizitás/precision vagy reprodukálhatóság	81	A sikeres pályázat ismérvei	118
A precízesség/precizitás/precízió kifejezés meghatározása	81	Személyi és tárgyi feltételek	118
A precizitás/precízió növelése	82	Tárgyi feltételek	120
Pontosság (accuracy)	83	Résztvevők toborzása	121
Valósság	84	Mintavétel, mintaszállítás, mintakezelés és tárolás (preanalitika)	122
A pontosság növelésének a lehetőségei	85	Biobankok, DNS-bankok	124
A vizsgálatok más jellemzői	86	<i>Forrásirodalom</i>	126
Vizsgálatok tárolt anyagokon	86	11. Kérdőívek tervezése, interjúk – Bagoly Zsuzsa	129
Összefoglalás	87	A kutatási célok, a kutatási célcsoport megnevezése	129
Zárszó	87	A kérdőívek szerkesztése	130
<i>Forrásirodalom</i>	88	Az időfaktor	132
8. A klinikai tanulmányok megtervezése, protokollírás, költségtervezés – Bereczky Zsuzsanna	89	A kérdőív formátuma	133
A vizsgálati protokoll felépítése	90	A kérdőív eredményeinek adatbázisba történő rögzítése, az adatok elemzése .	135
A kivitelezési útmutató	92	Interjúk	135
Költségtervezés	95	Kérdőív vagy interjú?	135
<i>Forrásirodalom</i>	98	Interjútechnikák	136
		Az interjú során nyert adatok feldolgozása	137
		<i>Forrásirodalom</i>	137
		12. Intézményen kívüli, multicentrikus és nemzetközi klinikai tanulmányok – Bagoly Zsuzsa	139
		Klinikai kutatások intézményen belül és kívül	139

A klinikai kutatásban résztvevők, a kutatócsoport kialakítása intézményen belüli és intézményen kívüli kutatások esetén	140	Az Orvosok Világszövetsége Helsinki deklarációja (World Medical Association Declaration of Helsinki)	162
A kollaboráció típusai az intézményen kívüli kutatások esetén	141	Az Oviedói egyezmény az ember jogainak és méltóságának védelméről, tekintettel a biológia és az orvostudomány alkalmazására	166
Előnyök és rizikók, lassító tényezők, problémaforrások az intézményen kívüli kutatások esetén	142	Az orvostudományi kutatások etikai vonatkozásaival kapcsolatos nemzetközi irányelvek, ajánlások	168
Előnyök	142	A klinikai kutatások etikai alapjai	168
Rizikók, lassító tényezők, problémaforrások	142	Társadalmi vagy tudományos érték és érvényesség	168
Multicentrikus tanulmányok	143	A vizsgálati alanyok helyes beválasztása	169
Előnyök	143	Kedvező kockázat-haszon arány	169
Kivitelezés, nehézségek	143	Független értékelés	170
Nemzetközi tanulmányok	144	Tájékozott beleegyezés	170
Előnyök	144	A kutatásba bevont alanyok tisztelete	171
A nemzetközi tanulmányok speciális nehézségei	144	Összeférhetetlenség a klinikai kutatásban	172
Etikai megfontolások	146	A klinikai kutatásokra jellemző speciális etikai kérdések	172
<i>Forrásirodalom</i>	146	Randomizált klinikai kutatások	172
13. Metaanalízis – Vokó Zoltán	149	Korábban gyűjtött mintákkal és adatokkal végzett kutatás	173
A metaanalízis fogalma, jelentősége	149	Fizetség a kutatás alanyainak	173
A modern metaanalízisek történeti előzményei, naiv módszerek	150	Szerzőség a klinikai kutatásokban	174
A metaanalízis lépései	150	Genetikai vizsgálatok	174
Minőségi kritériumok és minőségi kritériumok szerinti súlyozás	152	<i>Forrásirodalom</i>	177
Hatásmérő mutatók	152	15. Az orvostudományi kutatások etikai engedélyeztetése: elméleti és gyakorlati szempontok – Szentmiklósi József András	179
Közlési torzítás	153	Az orvostudományi kutatások hazai jogi szabályozásának története	179
A heterogenitás vizsgálata	154	Az orvostudományi kutatásetikai eljárások alapfogalmi és engedélyezésük	180
Rögzített hatás metaanalízis	155	Elméleti alapfogalmak	180
Véletlenszerű hatás metaanalízis	156	A véleményezési és engedélyezési eljárásban résztvevő szervek	185
A heterogenitás okának vizsgálata	156	Egészségügyi Tudományos Tanács	185
Kumulatív metaanalízis	158	ETT Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság (ETT-KFEB)	188
Érzékenységvizsgálat	159	ETT Humán Reprodukciós Bizottság (ETT-HRB)	188
A közelmúlt módszertani fejlesztései	159	ETT-HECRIN	189
Metaanalízis a bizonyítékok hierarchiájának csúcán	159		
<i>Forrásirodalom</i>	159		
14. A klinikai kutatások etikai vonatkozásai – Katona Éva	161		
Etikai dilemmák a klinikai kutatásban	161		
A klinikai kutatások szabályozásának története	162		
Nürnbergi kódex (1947)	162		

Megyei Kormányhivatal		A rossz hírek közlése	201
Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve	189	Összefoglalás	201
Egészségügyi Engedélyezési és		<i>Forrásirodalom</i>	201
Közigazgatási Hivatal (EEKH)	189		
Regionális Kutatásetikai Bizottság		17. A klinikai kutatásokkal összefüggő	
(RKEB)	189	kockázatok – <i>Udvardy Miklós László</i>	203
Intézményi Kutatásetikai Bizottság		A nemkívánatos gyógyszerválasz	204
(IKEB)	191	A nem klinikai gyógyszerbiztonsági	
<i>Forrásirodalom</i>	192	vizsgálatok	205
		Farmako- és toxikokinetikai vizsgálatok	206
16. Klinikai kutatások a résztvevő		Toxikológiai vizsgálatok	206
vizsgálati alanyok szempontjából –		A farmakovigilancia szerepe a klinikai	
<i>Udvardy Miklós László</i>	195	kutatásokban	207
A résztvevők motivációja	195	Etikai szabályozás	209
A részvétel elutasításának okai	197	Minőségbiztosítás	210
Egyes csoportok alulreprezentáltságának		Összefoglalás	211
okai	198	<i>Forrásirodalom</i>	211
Hatékony kommunikáció a betegekkel:			
javaslatok és megfontolások	200		

1. A klinikai kutatás tárgya, szerepe az orvostudományban, történeti áttekintés

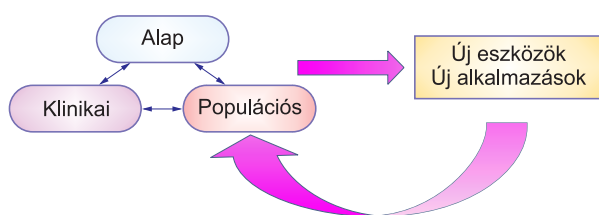
Bereczky Zsuzsanna

A klinikai kutatás tárgya, szerepe

Klinikai kutatáson alapvetően az olyan orvos- és egészségtudományi kutatásokat értjük, amely vagy közvetlenül egy adott élő személyen, illetve személyek egy csoportján zajlik (gondoljunk bármilyen – gyógyszeres vagy egyéb – beavatkozásra), vagy élő emberből származó mintákon (szövet, vér stb.) történik. Igen gyakran találkozunk azzal a téves megállapítással, mely szerint a „klinikai kutatás” csupán egy bizonyos terápiás eljárás hatékonyságának tesztelését jelenti; valójában a világon számos klinikai kutató központ ezzel a céllal jött létre és funkcionál a mai napig is. A „klinikai kutatás” definíciója azonban ennél sokkal szélesebb. Az amerikai National Institute of Health (NIH) álláspontja szerint a klinikai kutatás egyrészt tartalmazza az úgynevezett betegorientált kutatásokat, melyekben vagy maguk a személyek vagy azok mintái vesznek részt (<http://www.nichd.nih.gov/health/clinicalresearch/>). A kutatások ezen csoportja magába foglalja a humán betegségek patomechanizmusainak vagy a terápiás eljárások szerepének vizsgálatát, a betegségekkel kapcsolatos új technológiák fejlesztésére irányuló kutatásokat és a nagy klinikai vizsgálatokat (clinical trials). Ez utóbbiak olyan kutatások, melynek során a kutató vagy a kutatószemélyzet közvetlen kapcsolatban van a vizsgálatban résztvevő betegekkel annak érdekében, hogy valamilyen beavatkozás eredményességéről adatokat gyűjtsön. Az adott beavatkozás lehet gyógyszer vagy bármilyen egyéb terápiás eljárás, de lehet az egészséggel kapcsolatos magatartásbeli változás is. A vizsgált beavatkozás eredményessége alatt az eljárás (kezelés) biztonságosságát és hatásosságát értjük. Ebbe a csoportba tartoznak azok a tanulmányok is, amelyek egy diagnosztikus eljárás hasznát és alkalmazhatóságát kutatják. Előbbiekben túlmenően klinikai kutatásnak számítanak az epidemiológiai és viselkedési tanulmá-

nyok is, melyekben vizsgálják egy adott betegség megoszlását egy adott populációban, az egészséget/betegséget befolyásoló tényezőket, illetve az emberek egészség-magatartását. Végül, klinikai kutatásként értékeli az NIH a leg(költség)hatékonyabb terápiás beavatkozások, egészségügyi szolgáltatások fellelésére irányuló tanulmányokat is. Lényeges eleme a NIH-definíciónak az a megállapítás, mely szerint a humán szövetmintákon végzett in vitro kísérlet, ahol nincs a betegekkel közvetlen kapcsolat, nem tárgya a klinikai kutatásoknak, mint ahogy az állatkísérletek sem. Azt kell tehát szem előtt tartanunk, amikor „klinikai kutatás”-nak minősítünk egy adott projektet, hogy van-e információ a vizsgált (szövet/egyéb) minta forrásáról, azaz a betegről annak érdekében, hogy a kutatás során kapott eredményeket megfelelően interpretálhassuk. Más megfogalmazásban, a kutatások során a mintákat nem a betegektől elvonatkoztatva vizsgáljuk, hanem mindenkor az egyént helyezük az előtérbe. Klinikai kutatás tehát mindaz (de csak az) a tudományos vizsgálat, amelynek középpontjában a beteg (személy) áll.

Az Amerikai Orvosi Kollégiumok Társaságának (AAMC) Klinikai Kutatás Munkacsoportja a következőképpen definiálja a klinikai kutatást: az orvos- és egészségtudományi kutatások olyan eleme, amely célul tűzi ki, hogy a humán betegségek patomechanizmusairól és a betegségek hatékony kezeléséről ismereteket szerezzen. E kutatásoknak számos típusa van: léteznek a betegségek mechanizmusaira vonatkozó tanulmányok, transzlációs kutatások, diagnosztikus tanulmányok, intervenciók tanulmányok, egészségnevelésre vonatkozó tanulmányok, viselkedéskutatások, egészségügyi szolgáltatásokra irányuló vizsgálatok és epidemiológiai kutatások. Fenti felsorolásban némi magyarázatra szorul a „transzlációs kutatás” kifejezés. E kutatások arra irányulnak,



1.1. ábra. A translációs kutatások sémás ábrázolása

hogy a relatíve friss, alap-, klinikai vagy populációs kutatások eredményeiként kapott információkat „lefordítsák” a klinikum nyelvére, azzal a céllal, hogy a betegellátásban közvetlenül hasznosítható új diagnosztikus vagy terápiás alkalmazásokhoz vezető információt nyerjenek (1.1. ábra).

A klinikai kutatások végső célja a tényeken alapuló orvoslás megteremtése és az egészségügy hatékonyabbá és költséghatékonyá tétele.

Módszertani szempontból a klinikai kutatásokat – jelentősen leegyszerűsítve – leíró (deskriptív) és analitikus típusba sorolhatjuk (részletesen lásd a 3. fejezetben). Ez utóbbi csoporton belül megkülönböztetünk experimentális és megfigyelésen alapuló (obszervációs) kutatásokat. Az experimentális (intervenciós) csoportba azok a kutatások tartoznak, melyek során a vizsgáló a vizsgált személyeken valamilyen beavatkozást végez (gyógyszeres vagy

egyéb), majd megállapítja annak következményeit mérésekkel, kérdőívekkel stb. A lényeg az, hogy az adott beavatkozás a vizsgáló erős ellenőrzése alatt áll, a beavatkozás és a vizsgálatok egymástól nem elválaszthatók, mindkettő felett ugyanaz a személy vagy vizsgálócsoport rendelkezik. Ezzel szemben a megfigyelésen alapuló, ún. obszervációs tanulmányok során az adott beavatkozás nem a vizsgáló ellenőrzése alatt áll, illetve nem is minden esetben történik beavatkozás. A kétféle módszer alapvetően ugyanazt a végső célt szolgálja – a humán betegségek hatékonyabb diagnosztikáját, kezelését és megelőzését – de eltérő koncepcióval. A kétféle módszer jól kiegészíti egymást a klinikai kutatások során, egyik sem érné el a végső célt a másik nélkül, illetve mindkettőnek meg vannak a maga előnyei és korlátai (1.1. táblázat).

A kétféle megközelítési mód természetesen a valóságban nem válik ilyen élesen szét. A megfigyelésen alapuló tanulmányok is képesek bizonyos ok-okozati összefüggések feltárására, vagyis azt megállapítani, hogy a feltételezett ok megelőzi az okozatot, illetve azt, hogy az okozatnak köze van az okhoz. Azt azonban már nem tudják kétséget kizáróan bizonyítani, hogy az adott okozat bekövetkezésének hátterében állnak-e a feltételezett okon kívül egyéb tényezők. Ezt úgy is megfogalmazhatjuk, hogy a tanulmány során felmerülő zavaró tényezőket a meg-

1.1. táblázat. Az experimentális és a megfigyelésen alapuló kutatási módszerek összehasonlítása

	Experimentális kutatás	Megfigyelésen alapuló kutatás
Lényege	Intervenció a vizsgáló ellenőrzése alatt	Intervenció független a vizsgálótól, vagy nincs intervenció
Célja	Patofiziológiai jelenségek magyarázata, kimenetel megjósolása, ok-okozati összefüggések feltárása	Patofiziológiai jelenségek jellemzése, összefüggések leírása
Módszere	Kontrollált körülmények között intervenció, majd mérés	Kontrollált bevásárlás, majd mérés
Előnyei	Ok-okozati összefüggéseket nagyobb biztonsággal állapítja meg	A valóságot jobban tükrözi Kivitelezése egyszerűbb és gyorsabb Olcsóbb Etikai szempontból biztonságosabb
Korlátai	Bizonyos beavatkozásokat lehetetlen vagy nem etikus alkalmazni A valóságot kevésbé jól tükrözi Drágább Bonyolultabb, időigényesebb	Zavaró tényezők kiküszöbölése nehéz, ezért az oksági összefüggések megállapítása bizonytalanabb

figyelésen alapuló vizsgálatokban nem lehet nagy biztonsággal eltávolítani. Az experimentális tanulmányok során e zavaró tényezők kiküszöbölése sokkal jobban megvalósítható, mert a beavatkozást végző vizsgáló a kutatás során a vizsgálatban résztvevő személyek (kísérleti alanyok) számára az adott vizsgálat tárgyát képező beavatkozás kivételével minden tekintetben megegyező körülményeket biztosít. Ebből következően az ilyen vizsgálatok tervezésénél és a kivitelezés minden lépésénél rendkívül fontos a szoros ellenőrzés, ezt a területet e könyv egyéb fejezetei részletesen tárgyalják.

Az orvostudományi kutatások során a korábban említett végső cél eléréséhez számos, egymásra épülő és egymást kiegészítő, de önmagukban is kerek, egész projektek megvalósítására van szükség, amit nevezhetünk „kutatási szekvenciának” is. E szekvencia indulhat egy bizonyos alapmegfigyelésből, azaz egy *in vitro*, izolált rendszeren kivitelezett kísérletsorozat eredményéből (alapkutatás, experimentális tervezés). Tétélezzük fel, hogy e kutatások során megállapítják, hogy egy fehérje (X-faktor) befolyásolja a sejt valamely funkcióját. A következő kutatócsoport az előző csoport eredményéből kiindulva állatmodellen igazolja a fenti állítást (alapkutatás, experimentális tervezés). A klinikai kutatások voltaképpen ettől a ponttól indulnak, ahol egy újabb (klinikai) kutatócsoport, felhasználva az előzőekben közzétett eredményeket, azt vizsgálja, hogy

vajon az X-faktor koncentrációjának emelkedése megfigyelhető-e egy bizonyos betegségben szenvedő emberek egy csoportján (klinikai kutatás, megfigyelésen alapuló tanulmány). A megfigyelésen alapuló tanulmányok egy másik típusában (másféle tervezésű tanulmányban) arra is kereshetjük a választ, hogy az X-faktor kockázati tényezője-e egy adott betegségnek. Fenti tanulmányok eredményeire alapozva a megfelelő fejlesztési egységekben (pl. gyógyszer-gyárak) elindulhat egy X-faktor-ellenes terápiás eljárás kidolgozása. Ennek a terápiás eljárásnak a birtokában egy ún. mechanikus klinikai tanulmány (experimentális tervezés) során bizonyítékot találhatnak arra nézve, hogy az adott betegségért valóban az X-faktor a felelős. Teszik ezt oly módon, hogy az adott betegségben szenvedő személyeket X-faktor-ellenes terápiában részesítik, és azt vizsgálják, hogy helyreállt-e az adott sejtfunkció. Ezen eredmények birtokában már tervezhető a nagy klinikai tanulmány (trial), melynek során nagyszámú, az adott betegségben szenvedő személy részesül az X-faktor-ellenes terápiában, majd a vizsgálatban az előre megállapított kimeneteleket (végpontokat) regisztrálják (experimentális tervezés), vagyis azt igazolják, hogy a kezelés valóban csökkenti a morbiditást. Mindezek birtokában olyan megfigyelésen alapuló tanulmányok is kivitelezhetők, melyek az X-faktor-ellenes terápiában részesülő személyek életminőségének javulását vizsgálják.

A klinikai kutatás története

A klinikai kutatások története is jogosan kezdődhet azzal a sablonos megfogalmazással, mely szerint e kutatások egyidősek a civilizációval. Az ókori történelemből fennmaradtak ugyanis olyan írásos emlékek, melyek igazolják, hogy az akkori orvosok, gyógyítók a mai értelemben vett klinikai kutatások eredményét használták fel betegek kezelésére. Az egyiptomi civilizációban kiemelendő Imhotep (kb. i. e. 3000), aki írnok, főpap, mérnök, csillagász és varázsló is volt egy személyben, és képes volt kivonni egyes gyógynövényekből a hatóanyagot, műtéti beavatkozásokat végzett, illetve bizonyos mértékig ismerte az emberi szervek anatómiáját és élettanát. A kínai birodalomban Shen Nung (kb. i. e. 2700) növényi mérgekkel kísérletezett, és osztályozta

a gyógynövényeket. I. Yin (i. e. 1176–1123) pedig leírta a növényekből történő hatóanyag-extrahálás módszerét. Később, a zsidó-keresztény világból is számos példát találunk az orvoslás tudományos megközelítésére és a kezdetleges klinikai kutatásokra. Az Ótestamentumban, Dániel könyvének első fejezetében olvashatjuk egy korabeli kísérleti protokoll leírását (experimentális tervezés), melyben a zöldségek és az ivóvíz fogyasztásának előnyeit vizsgálja a gazdag (királyi) étrenddel és a bor fogyasztásával szemben:

„És mondá Dániel a felügyelőnek, akire az udvarmesterek fejedelme bízta vala Dánielt, Ananiást, Misáelt és Azariást.

Tégy próbát, kérlek, a te szolgáliddal tíz napig, és adjanak nekünk zöldségféléket, hogy azt együk, és vizet, hogy azt igyuk.

Azután mutassák meg néked a mi ábrázatunkat és amaz ifjak ábrázatát, akik a király ételével élnek, és aszerint cselekedjél majd a te szolgáliddal.

És engede nékik ebben a dologban, és próbát tön velük tíz napig.

És tíz nap múlva szebbnek látszék az ő ábrázatuk, és testben kövérebbek valának mindazoknál az ifjaknál, akik a király ételével élnek vala.

Elvevé azért a felügyelő az ő ételöket és az ő italokul rendelt bort, és ad vala nékik zöldségféléket.” (Dániel 1: 11-16.)

A görög Hippokratész (i. e. 460–370) volt az első igazi „klinikai vizsgáló”, aki szigorúan meghatározta, miként kell végezni a klinikai megfigyeléseket, és hogyan kell az eredményeket dokumentálni. Több esettanulmánya is fennmaradt, melyek a betegségekkel kapcsolatos klinikai megfigyelések első ismert, írásos dokumentációi. Ő írta le elsőként a higiénia betartásának fontosságát a sebkezelésben. Ezek mellett – a hippokratészi eskü szövege is ezt bizonyítja – nagy hangsúlyt fektetett az etikai követelmények betartására is. A római Galenus (130–200) egyike volt azon tudósoknak, akik először alkalmaztak állatmodelleket egy-egy betegség patomechanizmusának kutatásában.

A középkorban felépültek az első kórházak, megalapították az első egyetemeket, megjelentek az első orvosi tankönyvek, és megindult a gyógyszer-kereskedelem. Mindezek megteremtették az alapját a szervezett klinikai kutatásoknak, amelyek ebben az időben döntően leíró jellegűek voltak. Ugyancsak ebben az időben kezdtek statisztikai módszereket alkalmazni az eredmények feldolgozásában.

Az első egészségügyi statisztika a XVII. századból származik. Ebben a kiadványban különböző államokban, különböző szocioökonómiai környezetben élő, különböző korú és nemű egyéneket magában foglaló populációkban hasonlították össze, többek között, a halandóságot. Maga a „mortalitás” fogalma, mint a vizsgálati csoportok között történő összehasonlítás alapvető eleme, ekkor jelent meg az orvosi irodalomban, és nagy hatással volt a későbbi klinikai kutatásokra. Az 1700-as évekből fennmaradtak a mai szemmel is modern nagy klinikai tanulmányok (trial) is. Az egyik legismertebb ezek közül *James Lind*, a brit királyi haditengerészet sebészé-

nek a skorbut kezelésével kapcsolatos tanulmánya (1747). A tanulmányt *Harvey* azon megállapítása indította, mely szerint a skorbut kezelésére citromot kell fogyasztani és a gyümölcsben lévő sav az, ami a jótékony hatásért felelős. E hipotézis tesztelésére *Lind* 12 skorbutban szenvedő tengerészt vont be tanulmányába. A vizsgálati alanyokat kettesével hat csoportba osztotta, minden csoportot azonos módon étkeztetett, kivéve egyetlen dolgot: az egyes csoportoknak más-más „táplálék-kiegészítőt” adott (experimentális tervezésű klinikai vizsgálat). Az első csoport kénsavat, a második ecetet, a harmadik tengervizet, a negyedik almabort, az ötödik „gyógyelixírt” (fokhagymát, tormát és szerecsendiót tartalmazó korabeli keverék), a hatodik csoport pedig citrusféléket kapott. Könnyen kitalálható, hogy csupán az utolsó csoport két tagja gyógyult meg, ami igazolta a citrusfélék jótékony hatását, egyben megcáfolta *Harvey* állítását a savakkal kapcsolatban.

Edward Jenner (1749–1823) vezette be a vakinációt a fertőző betegségek megelőzésére. *Jenner* megfigyelte, hogy azok a személyek, akik a tehének fejese során kapcsolatba kerültek a tehénhimlővel, nem fertőződtek meg az emberi feketehimlővel. E megfigyelés alapján sokakat beoltott a tehénhimlőben keletkező hólyag váladékával. Ezt megelőzően *James Jurin* több cikket megjelentetett a feketehimlő prevenciójával kapcsolatban; ő feketehimlőben szenvedő betegek hólyagváladékával oltott be egészséges személyeket. Kimutatta, hogy míg a nem beoltott hat beteg közül öt behalt a himlőbe, a hatvan beoltott egyén közül mindössze egy fertőződött meg, és halt bele a betegségbe. Ez volt az egyik első olyan klinikai kutatás, ahol a mortalitást mint kemény végpontot alkalmazták.

Ezekben az években jelentek meg először az ún. vakvizsgálatok a klinikai kutatásban, méghozzá a francia király, XVI. Lajos udvarában. A vizsgálat célja annak kiderítése volt, hogy az akkor divatos kezelési mód, az „állati mágnesesség” valóban hatékony-e, vagy a jótékony hatás inkább pszichés. A bevont betegeket két csoportra osztották, az egyik csoport valóban megkapta a kezelést, a másik nem. Azt, hogy melyik beteg kapta a „valódi” kezelést, csak a vizsgálat vezetője tudta, a két csoport tagjainak randomszerűen mondtak igazat, vagy hazudtak a kezelésüket illetően. A vizsgálat kimenetele az akkori tudóscsoport számára igen meglepő volt: csak azok a betegek számoltak be állapotjavulásról, akiknek azt mondták, hogy megkapták a kezelést, tekin-

tet nélkül arra a tényre, hogy valóban megkapták-e. Ebből az időből származik a „tájékoztatót követő beleegyezés” fogalma is.

A XIX. században *Pierre Charles Alexander Louis-tól* származik az a megállapítás, hogy csak az a klinikai vizsgálat bír jelentőséggel, amelyikben nagyszámú betegen történnek a megfigyelések. Nagyszámú tbc-s és tífuszos betegen demonstrálta, hogy a vérlebcátás, ami akkoriban bevált terápiának számított, nem hoz eredményt e betegségekben, és alkalmazása nem kívánatos.

Semmelweis Ignác (1818–1865) magyar orvos végezte a XIX. század legátgondoltabb, jól ismert prevenciósi klinikai tanulmányát az infekciók megelőzésével kapcsolatban. Semmelweis a század közepén a bécsi Allgemeines Krankenhaus egyik szülészeti osztályán volt gyakornok. Meglepetten tapasztalta, hogy az I. Szülészeti Osztály gyermekági láz okozta halálózása jóval megelőzte a II. Szülészeti Osztály halálózási arányát (10–50% vs. 2–3%). A két osztály között az alapvető különbség az volt, hogy míg az előbbiben döntően orvosok vezették a szüléseket, a másodikban szülésznők végezték a munkát. A látzólag rejtélyes különbség okának feltárására Semmelweis először tanulmányozni kezdte a gyermekági lázban elhunyt holttestét. Boncolás közben egyik tanítványa megvágta a kezét, melyen egy apró seb keletkezett; a gyakornok röviddel ezután a gyermekági lázzal megegyező tüneteket produkált, majd meghalt. Semmelweis felismerte az összefüggést, és megállapította, hogy tanítványa halálát a gyermekági lázban elhunyt nőbetegből a sérülésen keresztül a sebbe jutott élő organizmusokból származó gennyes szövettörmelék okozta. Az I. Szülészeti orvosai gyakran boncolást követően mentek szülést vezetni, míg a II. Szülészeti szülésznői egyáltalán nem jártak a boncteremben. E felismerés birtokában Semmelweis bevezette a szülőszobába lépés előtti klórmeszes kézfertőtlenítést. Ez az eljárás a mortalitást az 1847-es évben 9,92%-ról 1,27%-ra csökkentette. Mivel Bécsben nem ismerték el eredményeit, Semmelweis visszatért Budapestre, ahol a tanulmányt megismételve az előzőhöz hasonló eredményeket kapott, melyeket végül 1861-ben publikált.

Louis Pasteur (1822–1895) klinikai vizsgálatok során fedezte fel a *Staphylococcus aureus*-t, mint a „kelések” okozóját és a *Streptococcus pyogenes*-t, mint a gyermekági láz okozóját. Új eljárásokat dolgozott ki a vakcinák előállítására, melyeket klinikai

vizsgálatok során tesztelt. Pasteur munkáját *Robert Koch* (1843–1910) vitte tovább, akit a mikrobiológia nagy úttörőjeként ismer az orvostörténeti irodalom. Számos technikai újítása mellett ő volt az első, aki kimondta, hogy az ún. infekciós ágensek betegségeket okozhatnak. A norvég *Gerhard Armauer Hansen* (1841–1912) volt az első, aki epidemiológiai tanulmányokat végzett a lepra okának felderítésére. Mivel elméletét a *Mycobacterium leprae*-re, mint a lepra kórokozójáról nem fogadták el, ő úgy bizonyította igazát, hogy egészséges (de legalábbis nem leprás) egyénekbe oltotta az élő kórokozót. Elkövette azonban a klinikai kutatások egyik legalapvetőbb etikai és jogi hibáját, azaz nem kért az oltások előtt beleegyezést a vizsgálati alanyoktól! A következmény természetesen bírósági tárgyalás lett, ahol messze-menőig elmarasztalták a vizsgálat vezetőjét, azaz Hansent. Az olasz *Sanarelli* szintén elkövette az előbbi hibát; ő sárgalázzal fertőzött meg öt embert, hogy bizonyítsa a betegség infekciózus eredetét, és hogy megtalálja a kórokozót. Cselekedetét „kriminális”-nak minősítették a kongresszuson, ahol előadta eredményeit. Ennek hatására *Walter Reed*, aki végül bizonyította, hogy a sárgalázat a szúnyogok terjesztik, írásbeli beleegyezést kért minden vizsgálati alanytól, és minden publikációjába beiktatta a „vizsgálatban résztvevő személy(ek) teljes beleegyezésével” kifejezést.

A XX. század a klinikai kutatások ugrásszerű fejlődését hozta. E fejlődésnek több mozgatórugója volt, úgymint a század elején alapított számos orvosegyetem, a felismerés, hogy az oktatás és a kutatás egymástól el nem választható és egymást kölcsönösen segítő tevékenységek, az állami kutatástámogatási rendszerek kialakulása, a gyógyszeripar megjelenése, majd a magántőke bevonása a gyógyszeripari kutatásokba, a biostatistika mint tudományág kialakulása és a jogi-etikai kérdések tisztázása, szigorú szabályok bevezetése (pl. Nürnbergi kódex 1947-ben, Helsinki deklaráció 1964-ben). A klinikai kutatások gyógyszerorientált ága a század végére jól jövedelmező üzleti vállalkozássá nőtte ki magát. Híres nagy tanulmány ebből az időből a Framingham Heart Study vagy a MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) tanulmány, mely a kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktorainak feltárásával foglalkozik, de említhetnénk számos, új gyógyszer, illetve terápiás eljárások bevezetésével kapcsolatos tanulmányt is, mint például az ISIS

(International Studies of Infarct Survival) sorozatot, mely az akut myocardialis infarctus terápiájával kapcsolatos. A nagy „mega trial”-ek mellett azonban a legtöbb projekt volumenét tekintve kisebb, belőlük csak sokkal óvatosabb következtetések vonhatóak le. A kisebb, egyedi tanulmányok e „korlátolt-ságát” bizonyos mértékben áthidaló, hasznos és széles körben elterjedt technikát vezetett be a klinikai kutatásba Glass 1976-ban, a metaanalízist. Ennek lényege, hogy az azonos témában publikált sok egyedi tanulmány adatait összegyűjtve már kellő statisztikai erőt képviselő, ún. másodlagos tanulmány jön létre, majd az így összegyűjtött adatokat megfelelő statisztikai módszerekkel értékelve, az adott témában sokkal pontosabb következtetések vonhatóak le, mint a metaanalízis forrásául szolgáló egyedi tanulmányokból külön-külön. E témával bővebben e könyv 13. fejezete foglalkozik.

A klinikai kutatások jelenleg is további fejlődésen mennek keresztül, mind témájukat, mind volumenüket illetően. Az elmúlt évtizedekre tehető a biotechnológiai üzemek, vállalkozások megalapítása, melyek az orvostudományi kutatások kiszolgálói, egyben nagy anyagi nyertesei is. A tudás- és technológiatranszfer fogalma elterjedt e tudományágban is. Külön kiemelendő a genetikai témájú kutatásokat támogató technológiák, műszerek, reagensek fejlesztése és széles körben elérhetővé tétele. Az elmúlt században a genetikai kutatások elsősorban a súlyos, de ritka monogénes betegségek vagy kromoszóma-rendellenességek felderítésére irányultak. A humán genom projekt, mely feltérképezte a teljes emberi genom szekvenciát és a HapMap (haplotípustérkép) projekt (mely a genetikai variációk, polimorfizmusok leírásával foglalkozott) lezárultával a genetikai kutatások, témájukat tekintve, kibővültek az ún. gyakori, komplex betegségek (pl. diabetes mellitus, myocardialis infarctus) genetikai hátterének kutatásával, annak vizsgálatával, hogy a gének és a génvariációk milyen mértékben járulnak hozzá egy adott betegségre való fogékonysághoz. E betegségek genetikai módszerekkel történő megközelítése az ún. genetikai epidemiológia, mely fogalom jól érzékelteti az epidemiológiai megközelítés fontosságát

a genetikai témájú tanulmányok esetén is. A genetikai asszociációs vizsgálatokban meghatározható az adott betegség egy-egy génvariáció által okozott relatív kockázata vagy esélyhányadosa. Ezek a típusú vizsgálatok a gén-környezet interakció tanulmányozásában is hasznosak. A genetikai epidemiológiai vizsgálatok részletes ismertetése nem célja e tankönyvnek, e tekintetben egyéb, megjelenés alatt álló magyar nyelvű egyetemi tankönyvet ajánlunk (Ádány R. szerk. Népegészségügyi genomika 2011).

A klinikai kutatások fejlődésének kulcsa volt a közelmúltban a számítógépes technika fejlődése és az internet megjelenése is. Különböző adatkezelő programok, statisztikai programcsomagok, a világhálón elérhető adatbázisok segítik a kutatót céljai megvalósításában.

Adott tehát a technika, szabályozottá váltak az etikai és jogi problémák, és számos országban (egyetemen) a klinikai kutatások koordinálására klinikai kutató intézetek, központok alakultak. Azt is mondhatjuk, hogy a klinikai kutatások ma világszerte virágkorukat élik. E könyv célja a klinikai kutatások sokszínűségének, szerteágazó módszertanának bemutatása, remélve, hogy elolvasása segít eligazodni ebben a különlegesen izgalmas, de buktatókkal és csapdákkal teli diszciplínában.

Forrásirodalom

- Ádány R. (szerk.): *Népegészségügyi genomika*. Medicina, Budapest, 2011.
- Gallin, JI: A Historical Perspective on Clinical Research. In Gallin, JI, Ognibene, FP (eds): *Principles and Practice of Clinical Research*. 2nd ed. Academic Press of Elsevier, MA, 2007. 1–12.
- Hulley, SB, Newman, TB, Cummings, SR: Getting started: The anatomy and physiology of clinical research. In Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 3–15.
- Snyderman R, Holmes EW: Oversight mechanisms for clinical research. *Science*, 2000; 287:595–597.

2. A helyes tudományos kérdésfelvetés, hipotézisalkotás

Bereczky Zsuzsanna

A tudományos kérdés definíciója a klinikai kutatásban legegyszerűbben a következőképpen adható meg: olyan bizonytalanság egy adott populációval (betegséggel, terápiával, etiológiával, patomechanizmussal stb.) kapcsolatban, melyet a kutató a megfelelő vizsgálati alanyokon végzett bizonyos mérésekkel, beavatkozásokkal, megfigyelésekkel tisztázni kíván. A tudományos kérdésfeltevés minden klinikai

kutatási projekt kiindulópontja, egyben talán legnehezebb része is, hiszen kellően érdekes, újszerű, de reális kérdéseket, amelyek adott esetben kutatási támogatásra is érdemesek, nem könnyű kitalálni. A tapasztalatlan kutatók gyakran már itt, az első lépésnél visszariadnak, úgy gondolják, hogy amit kitaláltak, az nem kellően érdekes és újszerű.

A tudományos kérdés jellemzői

Mielőtt a helyes tudományos kérdés jellemzőit tárgyalnánk, érdemes rápillantani azokra a lehetőségekre, amelyek kiindulópontjai, forrásai lehetnek egy-egy ilyen kérdésnek. A legjobb kérdések általában az adott kutató (vagy mások) korábbi megfigyelései, kísérleti eredményei alapján születnek; azt is mondhatnánk, hogy egy probléma (kérdés) megválaszolása magával hozza a következő problémát (kérdést). A kezdő kutató nyilvánvalóan nem rendelkezik ilyen jellegű tapasztalattal, ezért igen fontos az idősebb, tapasztaltabb mentorok szerepe, akik a kezdeti lépéseknél segítik a fiatalokat, és felelősséggel terelik őket az általuk helyesnek tartott irányba. A kezdő kutatók – elenyészően kevés kivételtől eltekintve – első tudományos kísérletei mindig az aktuális főnökeiktől indulnak ki, ők azok, akik megtanítják a fiatalokat a tudományos szemléletre, a kísérletek tervezésére, a mérési módszerek kivitelezésére, eredmények helyes értelmezésére és a kritikus irodalomolvasásra.

A helyes kérdésfeltevés elengedhetetlen előfeltétele a szakirodalom gondos tanulmányozása, az adott tudományterületen való elmélyülés. A szak-

irodalom tanulmányozásának mai lehetőségeivel e fejezetben később foglalkozunk. Új kérdések megfogalmazásához segíthet hozzá a tudományos rendezvényeken, kongresszusokon való *figyelmes* részvétel, az adott témában jártas szakemberekkel történő konzultáció, tudományos kapcsolatok kialakítása is. A kételkedő hozzáállás a megfelelő tudományos kérdés megtalálása szempontjából igen hasznos emberi tulajdonság. Az új technikák, módszerek alkalmazása új távlatokat nyithat egy-egy már korábban ismert jelenséggel, betegséggel, terápiával kapcsolatos probléma kutatásában. Érdekes tehát a módszertani témájú közlemények, kongresszusi beszámolók figyelmes olvasása, követése is. A molekuláris genetikai módszerek ugrásszerű fejlődése, extrém nagyszámú minta (vagy sok gén, génvariáns) rövid idő alatt történő elemzésének lehetősége a genetikai epidemiológiai vizsgálatok, a genomszintű asszociációs vizsgálatok (Genom wide association studies, GWAS) előretörését eredményezte. A betegek körütekintő, alapos megfigyelése, a diagnosztikai problémák észrevétele számos újszerű tudományos kérdést eredményezhet. In-

spiráló jellegű lehet az oktatás is, hiszen egy-egy előadásra, szemináriumra vagy továbbképző tanfolyamra történő felkészülés során, illetve a hallgatókkal történő beszélgetések alkalmával is felmerülhetnek megválaszolandó tudományos kérdések. A tudományos kérdés irányulhat egy új megfigyelés okának tisztázására, egy létező, már leírt elmélet igazolására, a szaklapokban megjelent új publikációk alapján felmerülő új kérdések megválaszolására, ellentmondó tanulmányok esetén az ellentmondás feloldására, új technológia alkalmazására új területeken, vagy korábbi tanulmányok eredményeinek validálására, új technológia kidolgozására egy meglévő probléma megoldásának igényével. Ahhoz, hogy egy kutató igazán jó kérdést fogalmazzon meg, szerencsés, ha rendelkezik a következő tulajdonságokkal: kételkedő magatartás, kreativitás, kitartás, makacsság, józan ítélőképesség.

Ezen megfontolásokat követően vegyük szemügyre a helyes tudományos kérdés jellemzőit. Az angol nyelvű irodalomban létezik ennek összefoglalására egy betűszó, a FINER („feasible, interesting, novel, ethical, relevant”), ami jól kifejezi, illetve összefoglalja a legfontosabb jellegzetességeket. Fontos tehát az, hogy olyan problémát vessünk fel, aminek a megoldása nem eleve lehetetlen. A kérdésünk alapján előrevelhető projekt **megvalósíthatósága** több tényező függvénye, melyeket már a gondolkodásunk kezdetén meg kell vizsgálni. Egyik ilyen tényező a projektbe bevonni kívánt személyek száma, azaz a statisztikai értelemben vett *mintaszám* vagy *mintanagyság*. Nagyon sok klinikai tanulmány azért nem éri el a célját, esetleg hamis következtetéseket eredményez, mert az abba bevont személyek száma elégtelen. Ha a megfelelő módszerekkel kiszámított mintanagyság nem teljesíthető egy centrumon belül, akkor egyrészt érdemes átgondolni és módosítani a beválasztási és kizárási kritériumokat, növelni a beválogatásra szánt időt, másrészt megfontolni több központú (multicentrikus) projekt tervezését. A mintanagysággal, annak meghatározási módszereivel e könyv 6. fejezete foglalkozik. A megvalósíthatóság másik fontos eleme a *technikai felkészültség* megléte. Magától értetődő, hogy kellő tárgyi és személyi feltételek hiányában a legzseniálisabb ötlet sem valósítható meg. Egy klinikai kutatási projekt általában és nagy vonalakban a tervezési, beválogatási, mérési, adatelemzési és publikálási szakaszból áll, ezek mindegyikét csakis hozzáértő szakemberre szabad bízni. Ha az adott kutató ezek közül vala-

mely területen nem járatos, vagy fizikailag nem kivihető számára az abban való részvétel, érdemes kutatócsoportokat létrehozni az egyéni (egykutató) projektek helyett (a modern klinikai kutatásokban egykutató projekt már alig létezik). Kiemelt fontosságú a biostatistikai módszerekben való jártasság, hiszen adekvát statisztikai módszerek alkalmazásának híján manapság már egyetlen tudományos munka sem közölhető. A legtöbb klinikai kutató központ ezért saját biostatistikusokat foglalkoztat már a projekt tervezésének idején is. Igen kritikus a klinikai kutatási projektek esetében maga a menedzsment is, hiszen általában nagy a tanulmányba bevont személyek száma, és/vagy sokféle mérési módszert kell alkalmazni a kivitelezés során, és/vagy számos adatot kell megfelelően kezelni, nem beszélve a logisztikai feladatokról, amelyek bizonyos projektek esetén elég bonyolultak (mindezeket részletesen a könyv egyéb fejezetei tárgyalják). A projekthez kapcsolódó gazdasági ügyintézés is eléggé szerteágazó. A legtöbb klinikai kutató központban ezért egy vagy több, ún. koordinátor dolgozik, akinek a feladata az adott projekt teljes körű összefogása, akinek rálátása van a projekt minden elemére, szervezi és számon kéri a résztvevőktől az egyes részfeladatok elvégzését. A megvalósíthatóság tényezői továbbá a projekt kivitelezéséhez szükséges *idő* és a ráfordítani szükséges *pénz* is. Ha ezeket időben felmérjük, akkor elkerülhetjük a túl hosszadalmas vagy költséges tanulmányokat. Végül a megvalósíthatóság eleme a tervezett tanulmány témájának *kiterjedtsége*, szerteágazó volta is. Minél több kérdésre keresi szimultán egy tanulmány a választ, annál időigényesebb, drágább és bonyolultabb lesz, tele hibalehetőségekkel már a tervezés szintjén is. A cél tehát az, hogy lehetőleg egy szűk területre koncentráljon, egy (vagy kevés) kérdést akarjon egyszerre tisztázni. A „megvalósíthatóság” egy tanulmány (pályázat) esetében a gyakorlatban úgy is felfogható, mint egy jól megtervezett, a várható eredményeket pontosan előrelátó és előrejelző vizsgálati protokoll. A kutatások során azonban nem ritkán találkozunk váratlan, előre nem látható jelenségekkel, eredményekkel (amelyek akár új felfedezésekhez is vezethetnek), ezek előfordulásával mindig számolnunk kell a projektre ráfordítani kívánt idő és pénz tekintetében is.

A helyes kérdésfelvetés második fontos kritériuma az, hogy a kérdés kellően **érdekes** legyen. Érdekes legyen a kutatócsoport számára, a kutatócsoport

tot befogadó intézmény számára, a hazai és nemzetközi szakmai fórumok számára és nem utolsósorban a finanszírozást eldöntő szakértő zsűri számára.

A harmadik fontos jellegzetesség az **újszerűség**. A jó klinikai kutatás új információt eredményez. Az újszerűség jelentheti egy teljesen új elmélet igazolását, de bizonyos esetekben egy már leközölt eredmény újraellenőrzését is, ha más forráspopuláció bevonásával, újszerű technika alkalmazásával történik. A korábbi eredményeket megerősítő tanulmányok is lehetnek hasznosak, ha a korábbi tanulmányok hiányosságait pótolják, ugyanígy az ismétlődő jellegű vizsgálatoknak is van létjogosultsága, ha egy tudományos ellentmondást igyekeznek feloldani. Azt, hogy egy ötlet újszerű-e, célszerű minél előbb ellenőrizni a szakirodalom gondos tanulmányozásával, a jelenleg futó támogatott kutatások témájának átnézésével és az adott tudományterület szakértőivel való konzultáció során azért, hogy elkerüljük a felesleges idő- és pénzpocsékolást.

A jó kutatási kérdésnek **etikusnak** kell lennie. Ha a felvetett kérdés tisztázása etikailag tiszta eszközökkel nem lehetséges, akkor már a kezdet kezdetén le kell mondanunk a projektről, vagy jelentősen módosítanunk kell a kérdésünket. Az etikai kérdésekkel részletesen e könyv 14. és 15. fejezete foglalkozik.

A jó kutatási téma utolsó, de nem kevésbé fontos jellemzője annak **fontossága**, jelentősége. Lehet egy kérdés érdekes, etikus, megvalósítható projektet eredményező, újszerű, de ha a projekt csupán öncélú, a várható eredményei nem járulnak hozzá a tudományterület fejlődéséhez, nem befolyásolják a diagnosztikus, terápiás irányelveket, illetve nem vezetnek további tudományos kérdésekhez, akkor az a kérdés nem kellően fontos ahhoz, hogy érdemes legyen vele foglalkozni. A tanulmány klinikai jelentőségét tehát minden klinikai kutatási projekt esetén világosan kell látni és láttatni.

A jó kérdés azonban nem csak tartalmát tekintve kell, hogy megfelelő legyen, hanem figyelmet kell fordítani a megfogalmazás módjára is. Ez utóbbi be-

folyásolja ugyanis azt, hogy milyen típusú tanulmányt kell terveznünk. Bizonyos kérdések **leíró jellegű tanulmányok** kivitelezését igénylik. Például, ha azt kérdezzük, hogy milyen gyakori Magyarországon a XIII-as faktor Val34Leu polimorfizmusának az előfordulása, akkor a tanulmányban meg kell határozunk magyar vizsgálati alanyok bevonásával a Val- és a Leu34-allélek frekvenciáját (illetve az egyes genotípusok gyakoriságát), eredményünk pedig ezeknek a gyakorisági adatoknak az ismertetése lesz. Vegyük észre, hogy az ilyen leíró jellegű kérdések esetén egy vizsgálati csoportban egy változót elemzünk! Bizonyos kérdések irányulhatnak két vagy több változó közötti **összefüggések** felderítésére is, vagy két vagy több vizsgálati csoport összehasonlítására is. Előbbire példa a következő kérdés:

– A XIII-as faktor Val34Leu polimorfizmusa összefügg-e a myocardialis infarctussal?

Ekkor még mindig egy vizsgálati populációnk van (a magyar emberek), de már két változónk (a polimorfizmus és a myocardialis infarctus).

Az összehasonlító jellegű kérdésre pedig példa lehet a következő kérdés:

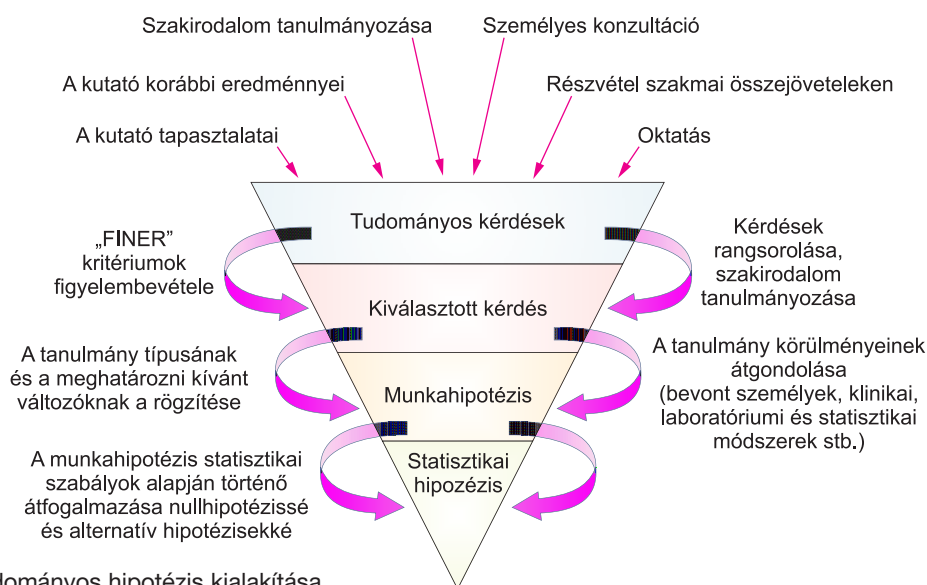
– Gyakoribb-e a XIII-as faktor Leu34-allél hordozása a myocardialis infarctust elszenvedett személyekben az egészséges koronáriákkal rendelkezőkhöz képest?

Jól látható, hogy ebben a tanulmányban már két vizsgálati csoportunk van és két változónk. Független változó a myocardialis infarctus (ez alapján osztjuk két csoportba a vizsgálati alanyokat), függő változó pedig a polimorfizmus vagy allélfrekvencia, aminek értékét összehasonlítjuk a két csoportban. A független változónk lehet egy tulajdonság (a myocardialis infarctus megléte vagy hiánya), de lehet egy beavatkozás is (bizonyos gyógyszer alkalmazása vagy nem alkalmazása). Az összefüggés tanulmányozására irányuló és az összehasonlító jellegű tanulmányok esetén a kérdésünk *igen* vagy *nem* választ vár, míg a leíró jellegű kérdés esetén komplexebb kifejtést igényel.

Hipotézisalkotás

A tudományos kérdés megfogalmazódását követi a kutatási projekt tervének kidolgozása, azaz a munkaterv elkészítése (2.1. ábra). Ebben a fázisban kell

a kérdést úgy megfogalmaznunk, hogy abból egyértelművé váljon a munkánk célja, a munkamódszerünk és a várható eredményünk. Ezt nevezzük kísér-



2.1. ábra. A tudományos hipotézis kialakítása

leti vagy munkahipotézisnek. Ez a lépés úgy is megfogalmazható, mint a *ki, mit, mennyit, melyiket és mikor* szabálya. Kik alkotják a vizsgálati csoporto(ka)t, milyen beavatkozást tervezünk, mennyit (pl. mekkora dózist) alkalmazunk az adott terápiából, mely kimeneteli változókat kell meghatározni (megmérni), és végül mikor, milyen körülmények között történik a mintavétel és mérés. Nyilvánvalóan a klinikai kutatások nem minden típusára alkalmazható a fentiek közül minden kérdés; a teljes lista az intervenció tanulmányokra jellemző. Ha ennél általánosabban akarunk fogalmazni, akkor azt kell mondanunk, hogy e kísérleti (munka) hipotézisnek pontosan definiálnia kell a vizsgálati mintánkat (a beválogatni kívánt személyeket, a beválogatás szabályairól e könyv 6. fejezete szól), a kimeneteli változó(i)kat, a magyarázó változó(i)kat és az alkalmazni kívánt statisztikai módszert. A projekt tervezésének ugyanis már ezen fázisában, azaz a kérdés megfogalmazásakor gondolni kell arra, hogy milyen statisztikai módszerekkel közelíthető meg a probléma. A leíró jellegű kérdések esetében a várhatóan alkalmazott statisztikai módszerek például az átlag, a medián, a standard deviáció stb. meghatározása. Az összefüggések feltárására irányuló kérdés esetén a regresszió, az összehasonlító tanulmányok esetén pedig az ANOVA a kiemelendő statisztikai módszer. A *kísérleti hipotézis* tehát egyértelműen meg kell, hogy határozza azt, hogy az adott változót milyen statisztikai módszerrel kívánjuk összeha-

sonlítani, összevetni. Ezek után a kísérleti hipotézis már konkrét, a *statisztika nyelvén értelmezhető hipotézissé* formálható. A leíró jellegű (deskriptív) tanulmányok esetén értelemszerűen ez a fajta hipotézis nem értelmezhető, csak azoknál a tanulmányoknál van szükség a hipotézisalkotásra, ahol statisztikai szignifikanciát készülünk meghatározni, például egy változó értékének két csoport közötti összehasonlítása esetén. A tanulmányok túlnyomó többsége összehasonlító jellegű, ezért a hipotézisalkotás általában nem kerülhető el. Segítségképpen álljanak itt azok a főbb kulcsszavak, amelyek, ha szerepelnek az eredetileg feltett tudományos kérdésünkben, arra utalnak, hogy nem deskriptív jellegű tanulmányt kell tervezni, és a hipotézisalkotásra szükségünk lesz: nagyobb, mint..., kisebb, mint..., gyakoribb, mint..., okoz-e, valószínűbb, mint..., összehasonlítva kapcsolatba hozható-e, hasonló-e, korrelál-e?

A jó munkahipotézis egyszerű, specifikus és előre-mutató. Mit jelentenek ezek a kritériumok? Az **egyszerűség** azt jelenti, hogy minél kevesebb (lehetőleg egy-egy) magyarázó (prediktor) változót és kimeneteli változót tartalmazzon a hipotézisünk, különben egyetlen statisztikai teszttel nem lesz megválaszolható a kérdésünk. Amennyiben mégis többváltozós hipotézist gyártunk, akkor célszerű inkább több egyszerű hipotézisre felbontani, vagy a változókat összevonni.

Példák:

1. Egyszerű hipotézis egy magyarázó és egy kimeneteli változóval:

Az emelkedett XIII-as faktorszint (magyarázó változó) a myocardialis infarctus (kimeneteli változó) fokozott kockázatával társul fiatal nők esetén.

2. Komplex hipotézis több magyarázó változóval:

Az emelkedett XIII-as faktorszint, az emelkedett fibrinogén koncentráció és az emelkedett VIII-as faktorszint (magyarázó változók) a myocardialis infarctus (kimeneteli változó) fokozott kockázatával társul fiatal nők esetén.

3. Komplex hipotézis több kimeneteli változóval:

Az emelkedett XIII-as faktorszint (magyarázó változó) a myocardialis infarctus és az ischaemiás stroke (kimeneteli változók) fokozott kockázatával társul fiatal nők esetén.

Ez utóbbi két hipotézis esetén nyilvánvalóan egyetlen statisztikai próba nem elég az eredmények interpretációjához. Ennek a tanulmány tervezésekor több hátrányos következménye van, például nehezen kiszámolhatóvá teszi a bevonni szükséges személyek számát (lásd később). Az ilyen hipotéziseket leegyszerűsíthetjük egyrészt úgy, hogy felbontjuk több egyszerű hipotézisre, azokra nézve külön-külön számítjuk ki például a bevonni szükséges személyek számát, majd a legnagyobb mintaszámot igénylő hipotézisnek megfelelő számú személyt vonunk be a tanulmányba. Az egyszerűsítés másik módja a változók összevonása, ún. változócsoportok kialakítása.

4. Komplex hipotézis változócsoportok alkalmazásával:

Az alvadási faktorok emelkedett szintje (magyarázó változó csoport) együtt jár az artériás érbetegségek (kimeneteli változó csoport) fokozott kockázatával fiatal nők esetén.

A **specifikus** hipotézis nem hagy kétséget afelől, hogy kik a bevont személyek, mely magyarázó és kimeneteli változókat vesz figyelembe (milyen méréseket végez, milyen beavatkozásokat tervez) és milyen statisztikai módszereket fog alkalmazni. A munkahipotézisből annak is ki kell derülni, hogy az adatok, változók milyen jellegűek (numerikus folytonos, numerikus diszkrét vagy kategorikus). Folyamatos változó például a plazma XIII-as faktor koncentrációja, ez elméletben ugyanis a nullától kezdve bármilyen valós számértéket felvehet, bármilyen kis skálán mérhető. Diszkrét változó például a családonkénti gyermekek száma, ami ugyan megszámlálható, de nem mérhető bármilyen kis léptékű skálán, mert fél vagy negyed gyermek nincs. Kategorikus adat példá-

ul az, hogy valakinek előre meghatározott küszöbérték alatti vagy feletti a XIII-as faktorszintje, tekintet nélkül a konkrét számértékre, lényeg tehát az, hogy a vizsgált egyének egymást kizáró kategóriákba esnek. (Vagyis, ha meg akarjuk például adni a 120% feletti XIII-as faktorszinttel rendelkező egyének arányát egy vizsgált populációban, akkor két kategóriát képezünk: a 120% feletti és alatti XIII-as faktorszinttel rendelkezők kategóriáját, és egy vizsgálati alany csak vagy egyik vagy másik kategóriába fog tartozni.)

A jó hipotézis rendszerint **megelőzi** az adatgyűjtést. Ez az eddigiek alapján magától értetődő, azonban gondoljunk arra, hogy felmerülhetnek korábban nem feltételezett összefüggések, érdekességek az adatok áttekintése során is. Ilyenkor ún. utólagos hipotézisek születhetnek, melyek magukban hordozzák a hamis, általában fals-pozitív következtetések lehetőségét. Ezek mérséklésére kidolgoztak néhány statisztikai eljárást, pl. többszörös hipotézisvizsgálat (multiple hypothesis testing), e tekintetben utalunk a biostatistikai tankönyvekre.

A **statisztikai hipotézisalkotás** kiindulópontja a **nullhipotézis**, ami azt vélelmezi, hogy a magyarázó és a kimeneteli változó között nincs összefüggés, és ez az, amit a statisztikai módszerekkel vizsgálhatunk. Ennek ellentéte az **alternatív hipotézis**, ami közvetlenül nem vizsgálható, tulajdonképpen a statisztikai módszerekkel elvetett nullhipotézis esetén fogadjuk el igaznak. Az alternatív hipotézis egy- vagy kétirányú is lehet, ami azt jelenti, hogy a feltételezett összefüggés a két változó között csak egyik vagy mindkét irányban értelmezhető. Például, ha a nullhipotézisünk az, hogy az emelkedett XIII-as faktor koncentrációja nincs összefüggésben a myocardialis infarctus kockázatával fiatal nők esetén, akkor ennek alternatív hipotézise lehet **egyirányú**, a következőképpen:

Az emelkedett XIII-as faktorkoncentráció fokozza a myocardialis infarctus kockázatát fiatal nők esetén.

Jól látható, hogy ez a hipotézis nem engedi meg az ellenkező irányú összefüggést, azaz kizárja azt a lehetőséget, hogy az emelkedett XIII-as faktor koncentráció esetleg csökkenti a myocardialis infarctus kockázatát e vizsgált csoportban. A **kétirányú** alternatív hipotézis esetén a fenti mondat így hangzana:

Az emelkedett XIII-as faktor koncentrációja befolyásolja a myocardialis infarctus kockázatát fiatal nők esetén.

Kevés kivételtől eltekintve az alternatív hipotéziseknek mindig kétirányúnak kell lenniük, még akkor

is, ha a kiindulásul szolgáló tudományos kérdésünk valójában egyirányú (és nem számítunk ellenkező irányú összefüggésre). Erre azért van szükség, mert – mint azt később látni fogjuk – a tanulmányok tervezésénél a szignifikanciaszint megállapításánál ennek jelentősége van, és menet közben a hipotézisünk már nem változtatható. Felmerül továbbá annak a lehetősége is, hogy meglepő irányú összefüggésre bukkanunk az adataink elemzése során.

A tanulmány tervezése során célszerű első szinten egy rövid, egyoldalas tervet készíteni, és ezt tekinteni kiindulópontnak a valós munkaterv kidolgozásához. E rövid „előterv” vagy kivonat birtokában konzultáció szervezhető a kutatócsoport tagjaival,

szervezhető (amennyiben szükséges) előtanulmány, ún. „pilot study” és tovább tanulmányozható a szakirodalom. A legtöbb tanulmány több kérdés megválaszolását is célul tűzi ki, azonban törekedni kell arra, hogy lehetőleg csak egyetlen fő (primer) kérdésünk legyen, amivel kapcsolatban biztosan betartathatók a projekttervezési szabályok (mintaszám, beválogatási kritériumok stb.), és jól meghatározhatók a várható eredmények. A többi (mellék vagy másodlagos) kérdés természetesen felvethető, hiszen számos alkalommal egy probléma megoldásához több rész megoldáson keresztül vezet az út, de mindenképpen tartózkodjunk a szövevényes projektek-től, ami a kivitelezhetőséget rontja.

A szakirodalom tanulmányozása

A szakirodalom tanulmányozásának az internet elterjedése óta elsődleges helyszíne a MEDLINE adatbázis. Megalkotója a világ legnagyobb orvosi könyvtára, a Nemzeti Orvosi Könyvtár (National Library of Medicine, NLM), ami a NIH (National Institutes of Health) kampuszán, Bethesdában, Maryland államban található. A MEDLINE óriási előnye az, hogy széles körben és ingyen hozzáférhető, és megtalálható benne az orvos- és egészségtudomány területén megjelenő összes közlemény. A MEDLINE adatbázisban egy adott cikkel kapcsolatosan megtalálható a cikk összefoglalója (amennyiben van ilyen), a cikk címe, szerzőinek neve és intézménye és a folyóirat címe, amelyben megjelent, valamint a megjelenés ideje. Mindezek mellett minden cikkhez hozzárendeltek ún. MeSH (Medical Subject Headings) kifejezéseket is, melyek tulajdonképpen felkért szakértők által az adott teljes cikk elolvasását követően alkotott kulcsszavak. A szerzői kulcsszavak mellett ezek segítik az adatbázisban való keresést. A MEDLINE adatbázis többféle úton elérhető. Ezek közül legszélesebb körben a PubMedet és az Ovidot használják. A PubMed (<http://www.pubmed.gov>) az NLM által működtetett kereső rendszer, ez ingyenesen használható, és a MEDLINE mellett hozzáférést biztosít egyéb kiválasztott élettudományi folyóiratokhoz, valamint különböző linkekkel kapcsolódik számos kiadó honlapjához, ahonnan a kiválasztott cikkek szabadon vagy térítés ellenében teljes terjedelmükben letölthetők. A Pub-

Meden keresztül elérhetőek az NCBI (National Center for Biotechnology Information) által üzemeltetett és karbantartott molekuláris biológiai adatbázisok is. Az Ovid keresőrendszer (<http://www.ovid.com>) a Wolters Kluwer alvállalata, az Ovid Technologies által üzemeltetett, csak térítés ellenében igénybe vehető szolgáltatás. A legtöbb orvos- és egészségtudományi felsőoktatási intézmény előfizet erre a szolgáltatásra, így az adott intézmény számítógépeiről elérhető. Az Ovid keresőfelülete rendkívül felhasználóbarát és kifinomult, ezért annak ellenére, hogy fizetni kell érte, sokan ezt használják inkább. Mindkét rendszeren keresztül kétféle (alap, kiterjesztett) keresőmód használható, igény szerint, lényeg a kulcsszavak jó megválasztása. Egy-egy tudományos kérdés felmerülésekor először magát a kérdést kell minél egyértelműbben és tömörebben megfogalmaznunk, majd – amennyiben szükséges – részkonceptiókra bontani, melyek alapján keresőszavakat (ún. kulcsszavakat) alkothatunk. Arra a kérdésre például, hogy befolyásolja-e a XIII-as faktor Val34Leu polimorfizmusa a myocardialis infarctus gyakoriságát a magyar populációban, a következő kulcsszavakkal érdemes választ keresni: XIII-as faktor, Val34Leu, myocardialis infarctus, kardiovaszkularis betegség, polimorfizmus. A kulcsszavakat egyenként, de kombinációkban is megadhatjuk, és (AND), esetleg vagy (OR) összekötő szavakkal. Előbbi használata esetén a két (vagy több) fogalom együttes előfordulása a kritériuma a rele-

vás cikkek megjelenítésének, utóbbi esetben pedig a felsorolt kulcsszavak bármelyikének előfordulása esetén megjelenik az adott irodalom. A kiterjesztett keresőmódban tetszés szerint tágítható, szűkíthető a keresés az adatbázisban. Az irodalmi adatbázisokban történő keresés metodikájáról, a keresőprogramok felépítéséről bővebben nincs módunk értekezni, e tekintetben egyéb tanulmányokra utalunk. Míg a MEDLINE döntően amerikai, addig az EMBASE (<http://www.embase.com>) adatbázis európai eredetű, ez utóbbit az Elsevier működteti, sajnos, nem ingyenesen. A két adatbázis között természetesen van átfedés, az EMBASE azonban különösen erős a farmakológiai és farmakoterápiái kérdésekben.

A Cochrane Library (<http://www.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>) szintén fizetős, a Wiley InterScience által üzemeltetett, valójában 7 adatbázisból álló adatbázis, melyben döntően a bizonyítékokon alapuló orvoslás (BAO) témakörben irodalmi hivatkozásokat kereshetünk. Az adatbázis elsődleges célja az ún. „szisztematikus összefoglalók” (systematic review) összegyűjtése és elérhetővé tétele. Ezek a szisztematikus összefoglalók olyan közlemények, amelyek célja egy adott szűkebb témakörben a szabályosan kivitelezett (e könyv elolvasása után nyilvánvalóvá válik, hogy mit jelent a „szabályosan kivitelezett”) primer klinikai tanulmányok céljának, metodikai megközelítésének és eredményeinek rendszerezett ismertetése. A szisztematikus összefoglalók ezen felül kritikai megjegyzésekkel is illetik az összefoglaló alapjául szolgáló cikkeket. Rendkívül hasznosak lehetnek ezek a közlemények abból a szempontból is, hogy a PubMed típusú közleménykeresésekhez képest, ahol az adott témához kapcsolódó individuális publikációk száma több ezer is lehet, itt csak néhány irodalmi hivatkozás jelenik meg az adott témában, nyilvánvalóan lerövidítve ezzel az olvasással eltöltött időt. Itt természetesen nem azt kívánjuk sugallni, hogy a kutatók csak összefoglalókat olvasgassanak, de az adott témával történő ismerkedés kezdeti fázisában ez gyakran célravezető.

Az előzőnél szélesebb tudományterületet ölel fel az ún. *scoping study*, ami áttekinti az egy adott szélesebb kutatási területen felmerülő kérdéseket, a jelenleg zajló kutatásokat és összegyűjti az adott területen alkalmazható BAO bizonyítékainak forrásait és típusait. Nem rendszerezi az összegyűjtött adatokat és kritikai észrevételekkel sem illeti az egyes tanulmányokat, azonban rámutat olyan kérdésekre,

amelyek hiányoznak a kutatási palettáról. Legújabb megközelítési mód az ún. *evidence mapping*, ami olyan összefoglalót jelent, ami az előző két típus tulajdonságait egyesíti, vagyis egy széles tudományterületen gyűjti össze a primer tanulmányokat, és szintetizálva foglalja össze azokat, bizonyítékokat szolgáltatva a BAO számára, kritikai észrevételekkel illetve az egyes tanulmányokat és rámutatva a hiányzó kutatásokra, azaz olyan kérdésekre, amelyek megválaszolása fontos lenne, de jelenleg nem történik kutatás ebben az irányban.

A Web of Science (WoS, <http://isi10.isiknowledge.com/portal.cgi/wos>) sem ingyenes, a Thomson ISI üzemelteti, 1945-től kereshetőek benne idézett alkotások. Az idézett referenciakeresés lehetősége egyedivé teszi ezt az adatbázist a többiekkel szemben, itt ugyanis lehetőség van olyan alkotások keresésére, amelyekben azok szerzői idéznek egy bizonyos keresett szerzőt, illetve alkotását. Amikor egy kutató például saját idézettségét kívánja megtekinteni, akkor érdemes ebben az adatbázisban (a Scopus is jó) keresgélni.

Tételezzük fel, hogy a bennünk megfogalmazódott tudományos kérdés alapján alkotott kulcsszavaink alkalmazásával megjelent az irodalmi listánk. A következő lépés azon cikkek kiválogatása, amelyek valóban adekvátan válaszolnak a feltett kérdésünkre. A cikkek címének elolvasása önmagában nem dönti el biztosan azt, hogy releváns-e számunkra az adott cikk, vagy nem. Éppen ezért nem érdemes megelégedni ezzel, hanem el kell olvasni a listázott cikkek absztraktjait is. 1987-ben az *Annals of Internal Medicine* folyóirat bevezette a strukturált absztrakt fogalmát, ami szigorú keretek közé szorítja az összefoglalók írását, megkönnyítve ezzel az érdeklődők dolgát. Az absztraktok strukturálását azóta egyre több folyóirat megköveteli. Egy klinikai tanulmány összefoglalóját általában a következő egységekre kell tagolni: tudományos háttér, célkitűzés, a tanulmány típusa (prospektív, retrospektív, esetkontroll, kohorsz stb.), a résztvevők száma, jellemzője, a beavatkozás (ha volt ilyen) jellemzője (milyen kezelést kaptak a vizsgálati alanyok, milyen dózisban, mennyi ideig), mérések, eredmények és következtetések. 2004 óta az *Ann Intern Med* megköveteli a *tanulmány korlátai* részt is. Egy-egy cikk olvasásakor három fontos kérdést érdemes szem előtt tartani, és ezekre kell keresni a választ az adott közleményben:

- Miért történt az adott vizsgálat, milyen kérdésre keresték a szerzők a választ?

- Milyen típusú tanulmányt készítettek a szerzők?
- Megfelelő volt-e a tanulmány tervezése a kérdés megválaszolására?

Ha ezeket a szempontokat szem előtt tartjuk, akkor képesek vagyunk értően elolvasni az adott cikket, és kritikusan tudjuk is értékelni azt.

Gyakori probléma a tudományos irodalomban az, hogy a negatív vagy sikertelen tanulmányokat nem közlik a szerzők. Ez publikációs torzításhoz vezet (lásd a könyv 13. fejezetében), ami igen félrevezető lehet a további tudományos kérdések felvetése szempontjából is. Létezik egy újszerű törekvés, ami arra irányul, hogy az ilyen sikertelen vagy negatív tanulmányok is tárgyalásra kerülhessenek, ez tanulságaival nagymértékben segítené a kutatókat kérdéseik megfogalmazásában, projektek tervezésében.

A folyóiratok mellett természetesen tankönyvekben, szakkönyvekben is érdemes az adott téma átolvasása. Számos könyv elektronikusan is elérhető, így szinte idővesztés nélkül juthatunk hozzá az azokban tárolt információhoz. Információforrásként használhatók még konferencia kiadványokban megjelent absztraktok, doktori tézisek, pályázati jelentések, szabadalmak is.

Már az irodalomgyűjtés során érdemes olyan szemmel is válogatni a cikkeket, hogy melyeket idéznénk egy majdan írandó közleményünkben. Ha ezeket a hivatkozásokat már ekkor „beviszük” a néhány éve létező hivatkozáskezelő programok valamelyikébe (EndNote, ProCite, Reference Manager stb.), jelentősen megkönnyítjük a közlemény(ek) megírását.

Forrásirodalom

- Arksey H, O'Malley L: Scoping studies: Towards a methodological framework. *International J Social Research Metodology*, 2005; 8: 19–32.
- Bragge P, Clavisi O, Turner T, Tavender E, Collie A, Gruen RL: The Global Evidence Mapping Initiative: Scoping research in broad topic areas. *BMC Medical Research Methodology*. 2011; 11: 92.
- Cummings SR, Browner WS, Hulley SB: Conceiving the research question. In Hulley SB., Cummings SR., Browner WS, Grady DG, Newman TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 17–25.
- Greenhalgh T: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *British Medical Journal* 1997; 315: 672–675.
- Jones T, Evans D: Conducting a systematic review. *Australian Critical Care* 2000; 13: 66–71.
- Schuster DP: Defining the research question. In Schuster DP, Powers WJ (eds): *Translational and experimental clinical research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005. 3–14.
- Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ: Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; Feb 16; (2): CD007635.
- Sullivan C, Prendergast N: Searching the literature. In Schuster DP, Powers WJ (eds): *Translational and experimental clinical research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005. 15–30.
- Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, Dejong CH, von Meyenfildt MF, Ubbink DT et al.: Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg*, 2006; 93: 800–809.

3. A klinikai tanulmányok típusai és jellegzetességei; deskriptív és analitikus obszervációs tanulmányok

Muszbek László

A klinikai tanulmányok típusait vázlatosan a 3.1. táblázat szemlélteti.

A klinikai tanulmányok két fő csoportba sorolhatók: deskriptív (leíró) és analitikus tanulmányok. A deskriptív tanulmányok célja egy vagy néhány egyén, ill. populáció(k) a vizsgáló(k) szempontjából érdekes karakterisztikumainak a leírása. Az analitikus tanulmányok bizonyos meglévő karakterisztikumok vagy általunk megtervezett beavatkozások és a patológiás történések közti összefüggéseket kívánják vizsgálni. A deskriptív tanulmány tehát leír egy jelenséget, anélkül, hogy annak okait vizsgálná, bár esetenként összefüggésekre is utalhat, de nem bizonyítja azokat. Az analitikus tanulmányoknak ezzel szemben éppen az összefüggések feltárása a célja.

A klinikai tanulmányok kategorizálásánál alapvetően a Guralnik és Manolio által javasolt beosztást követtük. Ez az összefoglaló a keresztmetszeti tanulmányokat a deskriptív kategóriába sorolja, ugyanakkor más beosztások a keresztmetszeti tanulmányokat az obszervációs tanulmányok között tartják számon (pl. Gage). A valóságban a keresztmetszeti tanulmányok két alcsoportja közül az egyik célja szimplán leíró, míg a másik összefüggéseket kíván analizálni. E fejezetben a deskriptív és az anali-

tikus obszervációs tanulmányokat tárgyaljuk részletesen, az intervenciós/experimentális tanulmányokat a könyv 5. fejezetében mutatjuk be.

3.1. táblázat. A klinikai tanulmányok típusai

- | |
|--|
| I. Deskriptív (leíró) tanulmányok |
| 1. Egyénekre vonatkozó eset tanulmányok (egy vagy néhány eset leírása) |
| 2. Populációra vonatkozó: |
| a) keresztmetszeti tanulmányok (ha céljuk csak prevalenciafelmérés) |
| b) ökológiai (korrelációs) tanulmányok |
| II. Analitikus tanulmányok |
| 1. Obszervációs tanulmányok |
| a) keresztmetszeti tanulmányok (ha céljuk asszociáció megállapítása) |
| b) eset-kontroll tanulmányok |
| c) kohorsz tanulmányok: prospektív (longitudinális) vagy retrospektív (historikus) |
| 2. Intervenciós (experimentális) tanulmányok („clinical trials”) |

Deskriptív tanulmányok

Esettanulmány (case reports and case series)

Az esettanulmányok célja egy vagy néhány hasonló klinikai megjelenési formával jelentkező beteg klinikai adatainak a leírása. Ezek a tanulmányok megkövetelik az esetek olyan alapos, részletes leírását, ami lehetővé teszi hasonló esetek felismerését.

A tanulmányozott esete(ke)t egyértelműen definiálni szükséges, és ugyanazon definíció kell, hogy érvényes legyen valamennyi vizsgált egyénre. A közlésben meg kell adni az új eset(ek) összefoglaló leírását, az előzően leírt hasonló esetekkel (ha ilyenek vannak) kapcsolatos megfigyeléseket, az etioló-

giára vonatkozó megállapításokat/feltételezéseket és a hasonló esetekre vonatkozó általánosítás lehetőségét. Az első közölt eset leírásában természetesen ez utóbbi nem lehetséges, további hasonló esetek közlése szükséges általánosítható következtetések levonásához.

Az esettanulmányok jelentőségét, jóllehet kiterjedési köre egy vagy néhány egyénre vonatkozik, nem szabad lebecsülni. Számos ritka betegség (pl. ritka öröklött vagy szerzett hemosztázis-rendellenesség) felfedezése esettanulmányoknak köszönhető. Az AIDS epidémiával kapcsolatos első közlés is egy öt, előzetesen egészséges homoszexuális férfinál leírt *Pneumocystis pneumonia* esettanulmány volt. Utóbbi is példázza, hogy esetenként egy esettanulmány hívja fel a figyelmet egy generalizált jelentőségű etiológiára. E mellett hipotéziseket és azokon alapuló további tanulmányokat generálhat. Hátránya, hogy gyakran csak egy adott betegség legsúlyosabb megjelenési formáit írja le, így a betegségre vonatkozó általános érvényű következtetések levonására nem alkalmas.

Keresztmetszeti (cross-sectional) tanulmány (prevalencia-felmérés)

Céljuk valamilyen betegség vagy állapot gyakoriságának megállapítása egy adott populáción belül. Pl. a magyar populációban az V-ös faktor Leiden-mutációja gyakoriságának a megállapítása, vagy az alkoholfogyasztás mértékének megyénkénti összehasonlítása. Az ilyen keresztmetszeti tanulmányok igen kiterjedtek lehetnek, és sok változót is magukba foglalhatnak. Az Egyesült Államokban pl. a nemzeti egészségi állapotot és a táplálkozási viszonyokat vizsgáló felmérés (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) keretében egy, az amerikai népeiséget leképező populációt interjúvolnak és vizsgálnak meg, számos adatot gyűjtve. E vizsgálati keresztmetszetről derül ki többek között a dohányzás gyakorisága a különböző demográfiai csoportokban, a vizsgálat időpontjában. Ezt a felmérést periodikusan végzik, és az eredeti keresztmetszeti tanulmányt kiegészítették egy longitudinális kohországgal (lásd később).

Az ilyen típusú vizsgálatok a betegségek, állapotok előfordulásának gyakoriságára (prevalenciájára) adnak felvilágosítást egy adott időpontban, függetlenül attól, hogy a betegség/jelenség/állapot mióta áll fenn. Tekintettel arra, hogy (a kohorsztanulmányokkal ellentétben) nincs longitudinális idődimenziójuk

(nem vizsgálják az egy időtartam alatt bekövetkező új események számát), nem adnak felvilágosítást az incidencia mértékéről. Esetenként a keresztmetszeti vizsgálatokat ismételt is el lehet végezni, pl. a kábítószer fogyasztását a fiatalok körében időszakonként fel lehet mérni, és a változások regisztrálása fontos információkkal szolgálhat. Ez nem tévesztendő össze a kohorsztanulmányokkal, ahol ugyanazon személyekből álló csoportot vizsgálnak egy meghatározott időn belül. Előbbi esetben a vizsgált keresztmetszeti populáció összetétele változik, új egyének kerülhetnek be vagy maradhatnak ki, pl. öregedés, migráció miatt.

Egyes keresztmetszeti tanulmányokban úgy vetik fel a kérdést, hogy egy adott kimeneti változó előfordult-e valaha az illető életében vagy egy meghatározott időperiódusban (dohányzott-e valamikor, fogyasztott-e kábítószer, szenvedett-e tuberculosisban). Ez esetben a prevalencia megegyezik a kumulatív incidenciával (az esetek összegzett előfordulásával). Persze ez esetben igen fontos, hogy a két csoport, akik már kipróbálták a dohányzást, ill., akik még nem, hasonló korösszetételű legyen. Ha ez nem biztosítható, a kumulatív incidencia mértékét a megfelelő statisztikai módszerekkel a korra korrigálni kell.

A keresztmetszeti vizsgálati elrendezés a prevalencián kívül összefüggések (asszociációk) felderítésére is alkalmas lehet, ez a tanulmánytípus azonban már nem a deskriptív, hanem az analitikai obszervációs tanulmányok kategóriájába tartozik, és ott tárgyaljuk részletesebben.

Ökológiai tanulmány (ecological studies)

E tanulmányokhoz populációs szintű (aggregált, adatbázisokból szerzett) adatokat használnak, azaz ellentétben az előbbi fejezetben tárgyalt keresztmetszeti vizsgálatokkal, nem az egyénektől nyerik az adatokat. Gyakran használnak korrelációs mutatókat, ezért populációs korrelációs tanulmányokként is gyakran emlegetik. E tanulmánytípusra jó példa a vörösbortfogyasztás és a kardiovaszkuláris megbetegedések közti összefüggés tanulmányozása Franciaország különböző régióiban. Az ilyen típusú vizsgálatok előnye, hogy gyorsan és könnyen kivitelezhetők adatbázisokban meglévő adatok felhasználásával. Hátránya, hogy az aggregált adatok között észlelt korreláció nem feltétlenül érvényes az egyes egyének esetében, ezért pl. egyes betegségek előfordulására kapott ökológiai vizsgálati adatokból, egyes

rizikótényezőkre kapott korrelációkból nem szabad egyénekre vonatkozó konklúziókat levonni (ökológiai hiba; ecological fallacy). Egyéb változóknak a kapott összefüggéseket potenciális befolyásoló hatása e tanulmányokban nem vizsgálható, ill. nem határozható meg, pedig ezek lényegesen torzíthatják a felfedezni vélt összefüggéseket. Az ökológiai vizsgálatok eredményeit tehát nem szabad az egyének szintjére lefordítani. Jóllehet, az ökológiai tanulmá-

nyok önmagukban nem bizonyítanak összefüggéseket, mégis igen hasznosak lehetnek hipotézisek felállításánál, melyek további epidemiológiai vagy egyéb vizsgálatokat indukálhatnak. A fent említett példa, a vörösbor fogyasztása és a kardiovaszkuláris betegség csökkent rizikója közti összefüggésre („francia paradoxon”) felállított hipotézis is további epidemiológiai és kísérletes laboratóriumi tanulmányokban került bizonyításra.

Analitikus tanulmányok

Obszervációs tanulmányok

Összefüggéseket vizsgáló keresztmetszeti tanulmány

Több alapvető jellegzetessége megegyezik a deskriptív keresztmetszeti tanulmányokéval, a vizsgált populációra vonatkozó valamennyi mérés/felmérés gyakorlatilag egy időben történik, és nincs követési periódus. Ha összefüggések vizsgálata a cél, az ok és okozat elkülönítése sokszor csak a vizsgáló hipotézise alapján történik. A kevés mozgás és az elhízás esetében pl. mindkettő lehet ok és következmény is, egy keresztmetszeti tanulmány alapján csak az összefüggést lehet megállapítani, az elsődleges okot nem. A konstitucionális faktorokkal (kor, rassz, genotípus stb.) való összefüggések vizsgálatai kivételt képeznek, ezen esetekben az ok a konstitucionális faktor, amittől függ a következmény (okozat). A kor és a magas vérnyomás összefüggése esetén nyilvánvaló, hogy a magas vérnyomás gyakorisága függ a kortól, és nem fordítva.

Mint már említettük, a keresztmetszeti tanulmányok a következmények előfordulási gyakoriságáról, prevalenciájáról adnak felvilágosítást, azaz arról, hogy egy adott változó (prediktor) meglététől vagy meg nem lététől hogyan függ a következmény (pl. betegség) prevalenciája egy adott populációban.

Ilyen keresztmetszeti vizsgálat pl. hogy a létminimum alatti (rizikófaktor) szociális helyzet hogyan befolyásolja a manifest tuberculosis (kimenet) gyakoriságát Kelet-Magyarországon. Az összefüggéseket vizsgáló keresztmetszeti tanulmányok előkészítése során meg kell határozni az alábbiakat:

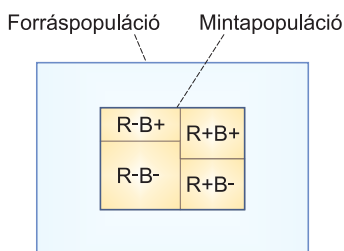
1. Azt a populációt, melyre vonatkozóan következtetéseket akarunk levonni (pl. a kelet-magyarországi felnőtt – 18 év felett – populáció).

2. A lehetőleg random módon kiválasztott mintapopulációt („sample population”), amely természetesen lényegesen kisebb az előbbinél, de összetételében, karakterisztikumaiban olyan módon reprezentálja azt, hogy a levont következtetések általánosíthatók legyenek.

3. A prediktort (független változót, esetünkben a létminimumot) definiálni kell. Meg kell határozni, és le kell írni, hogy ez milyen módszerrel történik. Ennek alapján kell a mintapopulációba tartozó egyéneket két csoportba osztani. (Természetesen további alcsoportok felállítása is lehetséges, de az egyszerűség kedvéért itt csak ezt a két csoportot tárgyaljuk).

4. A kimenet (ez esetben a betegség, fennálló manifest tuberculosis) definiálása. Milyen módszerekkel, milyen kritériumok alapján történik a diagnózis felállítása.

A 3.1. ábra sémásan mutatja az előbb elmondottakat, azaz az összefüggéseket feltáró keresztmetszeti tanulmány struktúráját. Abból a populációból, melyre következtetéseket akarunk levonni, kiválasztunk egy, az egész populációt reprezentáló minta (vizsgálati) populációt, és megnézzük, hogy egy független változó („predictor”, esetenként rizikófaktor) hogyan befolyásolja a vizsgálandó kimenet („outcome”) gyakoriságát. Az előbbi példát követve, a mintapopuláció esetében meghatározzuk, hogy a létminimum alatt és felett élők közül ki szenved, ill. ki nem szenved a betegségben, és kiszámítjuk a két csoportban a betegség gyakoriságát (lásd 2.



3.1. ábra. Az összefüggéseket vizsgáló keresztmetszeti tanulmányok sémás ábrázolása

Meghatározzuk azt a forráspopulációt, melyre vonatkozóan következtetéseket akarunk levonni, majd ebből kiválasztjuk a mintapopulációt, mely az előbbinél az esetek többségében lényegesen kisebb létszámú, de sajátosságaiban reprezentálja a forráspopulációt, és lehetővé teszi a teljes forráspopulációra vonatkozó általános érvényű következtetések levonását. Előre megállapított kritériumok alapján a mintapopulációt osztályozzuk a prediktor, ez esetben a rizikófaktor megléte vagy hiánya (R+ és R-) alapján, ill. a következmény, ez esetben egy betegség megléte vagy hiánya (B+ és B-) alapján. Mint látjuk, a rizikófaktorral rendelkezők száma kisebb, mint az azzal nem rendelkezőké (ez a gyakoribb eset), és a beteg egyének száma is kisebb, mint a betegségben nem szenvedőké (ez is gyakoribb). A betegség relatív gyakorisága (relatív prevalenciája) azonban sokkal nagyobb a rizikóval rendelkező egyének között, mint az adott rizikófaktorra negatív egyének között.

táblázat). Az eredményeket általában az előfordulás gyakoriságának százalékában vagy más gyakoriságot kifejező arányszámmal (pl. a betegek száma/100 000 egyén) adjuk meg, és a prediktornak megfelelő cso-

portokat összehasonlítjuk. Az értékből a relatív prevalencia (a kettő hányadosa) és a többlet (excess) prevalencia (a kettő különbsége) kalkulálható. A keresztmetszeti tanulmányokban meghatározott relatív prevalencia és a többletprevalencia valójában a relatív rizikónak és a többletrizikónak felel meg. Amennyiben a prediktor mennyiségileg meghatározható, a következmény alapján kialakított csoportokban kiszámítjuk az átlagot, vagy nem normális eloszlás esetén a mediánt, és az összehasonlítást a megfelelő statisztikai módszerekkel végezzük el. Ha szükséges, további alcsoportokat is vizsgálhatunk, pl. férfi és nő, városi és falusi lakosok stb.

Az összefüggéseket vizsgáló keresztmetszeti tanulmányokra és a relatív, ill. többletprevalencia kiszámítására egy további konkrét példa *Reijneveld* és munkatársai munkája, melyben az anyai dohányzás és a csecsemőkori colica (hasfájás) közti összefüggést vizsgálta 2770 csecsemő esetében. Az eredményeket a 3.2. táblázat mutatja.

A keresztmetszeti vizsgálatok előnye, hogy valóban populációalapúak, és nem kell számolnunk az esetkontroll-tanulmányok több problémájával. Így nem kell számolni egy kontrollcsoport kiválasztásánál jelentkező problémákkal, hiszen a következmény hiányával jellemzett egyének ugyanabból a populációból kerülnek ki, mint a következménnyel rendelkezők. További előnyök, hogy a tanulmány viszonylag rövid időt igényel, speciális vizsgálati csoportok választhatók ki (pl. mérgező ágensnek potenciálisan kitett ipari dolgozók), és párhuzamo-

3.2. táblázat. A csecsemőkori colica és az anyai dohányzás közti összefüggés

Prediktor változó	Kimeneti változó		
	Csecsemőkori colica +	Csecsemőkori colica -	Totál
Dohányzó anya	15 (a)	167 (b)	182 (a + b)
Nem dohányzó anya	111 (c)	2,477 (d)	2,588 (c + d)
Totál	126 (a + c)	2,644 (b + d)	2,770 (a + b + c + d)

A colica prevalenciája dohányzó anyák esetében: $a/a + b$, 15/182, 8,2%
A colica prevalenciája nem dohányzó anyák esetében: $c/c + d$, 111/2,588, 4,3%
A colica prevalenciája a teljes populációra: $a + c/a + b + c + d$, 126/2,770, 4,5%
Relatív prevalencia $8,2\%/4,3\% = 1,9$
Többlet (excess) prevalencia: $8,2\% - 4,3\% = 3,9\%$

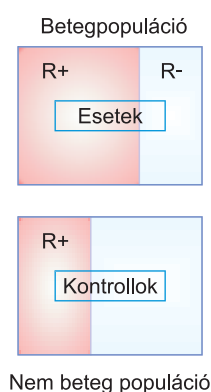
Az eredeti adatok Reijneveld, SA, Brugman, E, Hirasings, RA: Infantile colic maternal smoking as potential risk factor. Arch Dis Child 2000; 83: 302-303 tanulmányából valók, és az alábbi könyv fejezetében is példaként szerepelnek (Newman, TB, Browner, WS, Cummings, SR and Hulley, SB: Designing cross-sectional and case-control studies In Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG and Newman, TB (eds): Designing Clinical Research. Lippincott, Philadelphia PA, 109-126).

san több prediktor és következmény vizsgálható. Gyakori prediktorokra és következményekre (betegségekre) vonatkozó információk szerzése nem igényel túl nagy mintapopulációt, és ezért a vizsgálat nem túl költséges. Ritka prediktorokra (pl. ritka genetikai polimorfizmusokra) és ritkán előforduló következményekre (pl. ritka betegségekre) vonatkozó vizsgálat azonban csak igen nagy létszámú mintapopuláció esetén informatív, ami a vizsgálatot igen költségessé teszi. Ha mondjuk egy betegség prevalenciája 1:10000, akkor 150 beteg „begyűjtéséhez” 1 500 000 egyén vizsgálata szükséges, ennél sokkal egyszerűbb (és kevésbé költséges) egy speciális betegeket fogadó betegellátási intézményben összegyűjteni a 150 beteget, és hozzá 300 kontrollt egy esetkontroll-tanulmányhoz.

A ritka betegségekre vonatkozó vizsgálatra való alkalmatlanság mellett a keresztmetszeti tanulmányok további hátránya, hogy rövid időtartamú betegségek vizsgálatára sem alkalmas. A prevalencia az incidencia és a betegség időtartamának szorzatától függ, ezért pl. egy, az influenza prevalenciájára vonatkozó keresztmetszeti tanulmány félrevezető információkat szolgáltatna. A mintapopuláció kiválasztása is kritikus lehet. A tervezett mintapopulációból azok, akik megtagadják a részvételt, különbözhetnek azoktól, akik részt vesznek a tanulmányban. Utóbbiak általában relatíve jobban vigyáznak az egészségükre, míg pl. ismert a dohányosok kisebb részvételi hajlandósága. Ez a következményként vizsgált betegség vagy állapot prevalenciáját a valószínűságnál alacsonyabb irányba befolyásolhatja. Ha a vizsgálatban való részvételt visszautasítók aránya meghaladja a 20%-ot, ilyen problémával számolni kell. Végül ismételt felhívjuk a figyelmet arra, hogy a keresztmetszeti tanulmányok az esetek többségében csak összefüggéseket és nem ok-okozati relációt tárnak fel.

Esetkontroll-tanulmányok

Az összefüggéseket vizsgáló keresztmetszeti tanulmányokkal szemben, ahol egy adott populáción belül vizsgálják a prediktor (pl. kockázati tényező) és a kimenet (pl. betegség) előfordulását egy adott időpontban, az esetkontroll-tanulmány egy, a betegségben jelenleg szenvedő vagy a múltban szenvedett csoportban és egy, a betegségben nem szenvedő



3.2. ábra. Az eset-kontroll tanulmányok sémás struktúrája

Mind a kimeneti következményekkel bíró (pl. beteg), mind a kimeneti következményekkel nem bíró (pl. nem beteg) populációból kiválasztunk egy-egy mintacsoportot (esetek és kontrollok), és ezekben határozzuk meg a prediktor (rizikófaktor) jelenlétének (R+) és jelen nem létének (R-) az arányát.

Amennyiben az esetek és a kontrollok kiválasztása megfelelően történik, a kapott eredmények jól tükrözik az azon populációkban meglévő arányokat, melyekből a vizsgált kontroll- és esetcsoportokat kiválasztottuk.

szenvedett (kontroll) csoportban vizsgálja és hasonlítja össze a prediktor gyakoriságát. Az esetekben tehát előfordul(t) a betegség vagy egyéb következmény, míg a kontrollokban nem. Az esetkontroll-tanulmányok sémás struktúráját a 3.2. ábra szemlélteti.

Az esetkontroll-tanulmányok fő célja, hogy összefüggéseket (lehetőleg oki összefüggéseket) találjanak egy betegség vagy egyéb kimenet és egy vagy több feltételezett prediktor (kockázati tényező) között. Ez az összefüggés lehet pozitív és negatív irányú is, azaz a prediktor jelenthet fokozott és csökkent (védőhatás) esélyt is a vizsgált kimenet (betegség) bekövetkeztére. Az esetkontroll-tanulmányok kevésbé költségesek, mint a keresztmetszeti vagy kohorszstanulmányok, és az utóbbiaknál gyorsabban is kivitelezhetőek. Jóllehet a különböző okokból bekövetkező torzítás („bias”) veszélye nagyobb, mint az előbbi esetekben, az esetkontroll-tanulmányok számos fontos felismeréshez vezettek.

Az esetkontroll-tanulmányok előnyei:

1. A ritka kimenetek (betegségek) tanulmányozására gyakorlatilag ez az egyetlen lehetőség. Ha pl. egy betegség gyakorisága 0,2% egy kohorszstanulmányban, 15 700 kockázati (rizikó) faktorral rendelkező és 15 700 ilyen nem rendelkező egyénből álló kohorszra lenne szükség, hogy a kockázati faktorral rendelkező egyének esetében egy kétszeres rizikónövekedést detektálni tudjunk. Hasonlóan nagyszámú vizsgálati egyén bevonására lenne szükség egy keresztmetszeti tanulmányban is. Ugyanez egy esetkontroll-tanulmány esetén 188 esettel és

188 kontrollal elérhető, ami a vizsgálat költségét, az arra fordított időt és energiát lényegesen csökkenti.

2. Egyszerre több kockázati tényező is vizsgálható. Pl. egyszerre több véralvadási faktor polimorfizmusa és szintje is meghatározható, és felderíthető a vénás tromboembóliákkal való összefüggésük. Sőt megfelelő statisztikai módszerekkel az egyes feltételezett kockázati tényezők interakciói is vizsgálhatók. Ennek alapján igen erős lehet a tanulmány további vizsgálatokat indikáló, hipotézist generáló képessége. A Haitiben észlelt gyermekkori akut veseelégtelenség-epidémia oka is egy ilyen, sok lehetséges kockázati tényezőt vizsgáló tanulmány nyomán derült ki. A lokálisan előállított acetaminophen-sziruppal való kezelésre 5,3-as esélyhányadost mutattak ki a vizsgálatok. További elemzés kimutatta, hogy a szirup elkészítéséhez használt gliceriben található dietilén-glikol mérgező hatása felelős az epidémiáért.

3. Hosszú látenciaperiódus után jelentkező betegségekkel kapcsolatos vizsgálatokra is alkalmas. A peniscarcinoma kialakulásának medián ideje 67 év. Ha valaki pl. a körülméletésnek a peniscarcinoma gyakoriságával való összefüggését akarja tanulmányozni, egy experimentális tanulmányban (clinical trial) három generációra lenne szükség a tanulmány befejezéséhez. Esetkontroll-tanulmány esetében, ha megfelelő, többek között a peniscarcinoma ellátására specializálódott centrumban történik a beválasztás, itt a megfelelő statisztikai erő eléréséhez szükséges eset- és kontrollszám könnyen és gyorsan biztosítható.

4. Lehetővé teszi az esetek és kontrollok megfeleltetését (matching), ezáltal a kimenetet potenciálisan befolyásoló, a prediktor hatásával nem összefüggő egyes változó(k) (confounder, pl. nem, kor) zavaró hatásának a kiküszöbölését.

Az esetkontroll-tanulmányok hátrányai, ill. gyengeségei:

1. Sem incidenciát, sem prevalenciát nem határoz meg, és a relatív kockázatra (relative risk) is csak indirekt módon, az esélyhányados (odds ratio) segítségével lehet következtetni. Utóbbi azonban csak akkor ad jó tájékoztatást a relatív kockázatra, ha a kimenet viszonylag ritka, ellenkező esetben torzít (részleteiben lásd később).

2. Ha a prediktor és a kimenet között összefüggést találunk, annak validálására érdemes megvizsgálni a biológiai plauzabilitást, egyéb vonatkozó tanulmá-

nyokkal való egyezést, és esetenként, különösen, ha a vonatkozó tanulmányok eredményei nem egyeznek, a megjelent tanulmányok metaanalízise (13. fejezet) is szükséges a konklúziók levonásához.

3. A prediktor és a kimenet időbeli relációját sokszor nehéz dokumentálni. Genetikai eltérések hatásának vizsgálata esetén persze ez a probléma nem jön számításba.

4. Keresztmetszeti, kohorsz és intervenció tanulmányokkal szemben csak egy kimenet tanulmányozható (hiszen ennek megléte vagy hiánya alapján történik az esetek és a kontrollok kiválasztása).

5. A beválasztás torzító hatásának (sampling bias) kiküszöbölésére (csökkentésére) különös gondot kell fordítani.

6. Mérési torzítás (differential measurement bias) különösen akkor kerülhet előtérbe, ha a prediktor meghatározása retrospektív interjú alapszik, és emlékezeti torzítás (recall bias) befolyásolhatja az eredményeket.

Utóbbi kettőt a következőkben részletesebben tárgyaljuk.

Ad. 5. A beválasztási torzítással kapcsolatos problémák kétirányúak, mind az esetek, mind a kontrollok beválasztásánál jelentkezhetnek nehézségek.

a) Az esetek beválasztásával kapcsolatos problémák.

Nem mindig könnyű annak eldöntése, hogy kinél jelentkezik a vizsgálni kívánt kimenet (ki a beteg és ki nem), ill. hogy a beválasztott személyek jól tükrözik-e a populációban hasonló kimenettel rendelkezők (betegségben szenvedők) spektrumát. A nem diagnosztizált, félrediaosztizált és a tanulmányba nem vonható esetek torzíthatják a képet. Bár ezekre a torzítási lehetőségekre mindig oda kell figyelni, az esetek meghatározása legtöbbször egyértelmű, beválasztásuk viszonylag egyszerű. Ez persze nem jelenti azt, hogy a beválasztási és kizárási kritériumokat, a beválasztás módját, a diagnózis felállítását ne kellene részleteiben dokumentálni. Az olyan egyszerű esetekben is, mint pl. egy koronarográfiás vizsgálattal meghatározott koronáriszűkület alapján történő betegbeválasztás, pontosan dokumentálni kell a koronarográfiás és kiértékelési technikákat, a kiértékelő személyek számát, a köztük lévő egyezés mértékét, a beválasztási kritériumként elfogadott stenosis mértékét és az érintett nagyobb koronáriaágakat.

b) A kontrollok beválasztásával kapcsolatos problémák.

Ez a lépés az előbbinél sokkal több hibalehetőséget rejt magába. Négy különböző stratégiát követhetünk a kontrollok beválasztásánál.

1. Klinikai kontrollok

A vizsgálni kívánt kimeneti tényezővel rendelkező betegeket és az azzal nem rendelkező kontrollokat ugyanabból a klinikai környezetből választjuk. *Bereczky* és munkatársai a XIII-as véralvadási faktor egyik polimorfizmusa és a koronáriabetegség között kerestek összefüggést, a kimenet legalább az egyik koronáriaág 50%-os vagy azt meghaladó, koronarográfiával kimutatott szűkülete volt, és az egymást követő esetek kerültek beválasztásra. Ugyanakkor a koronarográfiás vizsgálatok során a betegek egy részéről kiderült, hogy nincs lényeges koronariaszűkülete. Ezek a betegek képezték a kontrollcsoportot. A klinikai kontrollok beválasztásánál azonban nem mindig vagyunk ilyen jó helyzetben. Sokszor meg kell elégednünk azzal, hogy egyéb betegségben szenvedő egyének képezik a kontrollcsoportot. Azt szükséges kizárni, hogy a prediktor nem hat-e arra a betegségre, melyben a kontrollegyen aktuálisan szenved. Ez azonban az esetek egy részében nem ismert, más részében pedig nehezen zárható ki. Mindenesetre, ha ilyen lehetőség felmerül, az adott klinikai kontrollcsoport nem alkalmazható a tanulmányban.

2. Megfeleltetés (*matching*)

A kontrollokat az esetek olyan karakterisztikumainak feleltetjük meg, melyekről tudjuk, hogy összefüggnek a kimenettel, de a vizsgálat célja további etiológiai faktorok identifikálása. A kor, a nem vagy pl. a dohányzás összefügg a myocardialis infarctus gyakoriságával, de ha további prediktorok (pl. az emelkedett fibrinogénszint) hatását akarjuk vizsgálni, és az esetek és kontrollok között a korban, a nemből vagy a dohányzás gyakoriságában különbség van, az lényegesen befolyásolhatja az eredményeket. Ennek kiküszöbölésére szolgál a megfeleltetés, azaz olyan kontrollokat választunk, akik az adott tulajdonságban megfelelnek az eseteknek. Pl. ha egy prediktor kimenetre gyakorolt, kortól független hatását akarjuk értékelni, minden esetet egy olyan kontrollal feleltetünk meg, melynek kora mondjuk ± 2 éven belül megegyezik az esetével. Ezt a folyamatot valamennyi esetkontroll-párnál elvégezzük. A statisztikai erő emelhető, ha egy esetre több megfeleltetett kontroll jut, de 3-4-szeres kontrolltúlsúly

felé nem érdemes menni. Alternatívaként frekvencia-megfeleltetést (*frequency matching*) is végezhetünk, amikor pl. azt biztosítjuk, hogy a férfiak és a nők aránya az eset- és a kontrollcsoportban egyenlő legyen. Természetesen a megfeleltetés két vagy több változóra is elvégezhető (pl. igen gyakori a korra és a nemre történő megfeleltetés). Így a vizsgált prediktor kimenetre gyakorolt hatását és a levont következtetéseket ezek a változók (pl. kor és nem) nem befolyásolják. Ugyanakkor a megfeleltetés hátránya, hogy a megfeleltetett paraméterek nem vonhatók be a statisztikai analízisbe, így esetleges módosító hatásuk nem vizsgálható.

3. Populációs alapú mintaválasztás

Esetenként lehetőség van populációs alapú esetkontroll-tanulmány végzésére. Ehhez az szükséges, hogy egy adott populációról és a populációban a betegség (kimenet) előfordulásáról regiszter legyen. A regiszterből random módon kiválasztott esetek megfelelően reprezentálják a betegség karakterisztikumait az adott populációban, és a populációból hozzájuk választott, esetleg megfeleltetett kontrollcsoport pedig a populációt. Ha rendelkezésre állnak megfelelő regiszterek, és a populáció meglehetősen stabil (nincs nagyarányú migráció), akkor feltehetően a populációs alapú esetkontroll-tanulmányban a legkisebb a beválasztással kapcsolatos torzítás a különböző esetkontroll-tanulmányok közül. Ez az elrendezés közelíti a kohorszstanulmányra vagy egy intervenció tanulmányra ráültetett esetkontroll-tanulmányhoz („nested case-control design”, lásd később).

4. Egészséges családtagok kontrollként történő beválasztása

Jóllehet kényelmes módszer, de genetikai vizsgálatok kivételével nem ajánlott. Különösen kontrollként kérdőíves vizsgálatokban a családtagok kontrollként történő beválasztása. A betegség ismerete ugyanis lényegesen befolyásolhatja viselkedésüket és emlékezetüket.

5. Több kontrollcsoporttal való összehasonlítás

Sokszor ajánlatos több kontrollcsoportot is használni az összehasonlításnál. Pl. egy klinikai kontrollcsoport és a populációból random módon szelektált kontrollcsoport, ha az eredmények egyező irányban mutatnak, megerősíti a hipotézist. Két kontrollcsoporttal kapott ellentétes eredmény viszont az adott kérdést vizsgáló esetkontroll-tanulmány bizonytalanságát mutatja.

Ad 6. Mérési torzítás (differential measurement bias)

Legtöbbször akkor áll fenn a veszélye, ha a prediktor meghatározását befolyásolja a kimenet ismerete. Ennek egyik példája a már említett „recall bias”. Amennyiben interjú alapuló, visszamenőleges adatgyűjtés történik, és a kimenet ismert, a kimenetet elszenvedők valószínűbben emlékeznek az esetleges prediktorra, mint az egészségesek. Az anyai gyógyszerfogyasztás és a csecsemőkori károsodás összefüggését vizsgálva, pl. a károsodott gyermekek szülei „jobban emlékeznek” a gyógyszerexponícóra, mint az egészségeseké. Az ilyen típusú hiba egyik, bár nem mindig lehetséges elkerülési módja, hogy a kimenet bekövetkezése előtt rögzített adatokat – ha ilyenek rendelkezésre állnak – használjunk a tanulmányban.

Egy másik, a mérési torzítás lehetőségét csökkentő stratégia a vizsgálat vakon történő végzése (blinding). Ennek több variációja lehetséges:

1. Interjú alapuló vizsgálat esetén a kérdező és/vagy az interjúvolt alany előtt rejtve marad, hogy ki tartozik az esetek és ki a kontrollok közé. Ez azonban sokszor nehézségekbe ütközhet, hiszen pl. egy betegség megjelenési formájából nyilvánvalóvá válhat mind a kérdező, mind a beteg számára, hogy hova tartozik. Amennyiben a kimenet nem betegség, ez könnyebben megvalósítható.
2. A prediktor, azaz a munkahipotézis marad rejtve a kérdező és/vagy az interjúvolt alany előtt, amit az előbbiekkal is lehet kombinálni. Ilyenkor beiktathatunk a vizsgálat szempontjából érdektelen, elterelő kérdéseket, pl. ha a mézfogyasztás hatását akarjuk kideríteni, rákérdezhetünk a joghurt, a banán, a tea stb. fogyasztására is, hogy elrejtjük a vizsgálni kívánt prediktort.
3. A vakon történő vizsgálat mindig alkalmazandó, ha a tanulmány laboratóriumi eredményeket vagy képalkotó vizsgálat eredményeit foglalja magába. A vizsgálatot végző személy(ek)nek nem szabad ismerni a vizsgált személy kimeneti státuszát.

Keresztezett esetkontroll-tanulmány

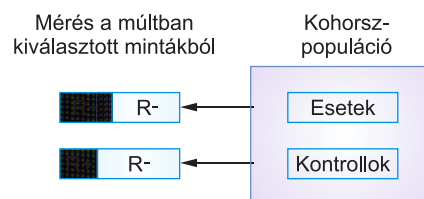
Az esetkontroll-tanulmány egy érdekes, ritka változata. A többi esetkontroll-tanulmányhoz hasonlóan ez is alapjaiban retrospektív, de itt az esetekként regisztrált személyek a saját kontrollukként is szolgálnak. Az egyszerűbb érthetőség kedvéért röviden ismertetjük McEvoy és munkatársai tanulmányát. A tanulmányba olyan közlekedési balesetet szenvedett személyeket választottak be, akik mobiltelefonnal rendelkeztek, és azt használták. A telefonszámság adatai alapján kiderítették, hogy ki használta a mobiltelefonját a balesetet megelőző 10 percben, ill. ugyanazon időperiódusban egy, három és hét nappal megelőzően. Az eredmény azt mutatta, hogy a mobiltelefon használatának a balesetet megelőző 10 percben 4-szer nagyobb volt az esélye, mint a balesetmentes időperiódusokban. Ebben az esetben a kontrollok és az esetek ugyanazon személyek voltak, csak különböző időperiódusokban.

Beágyazott esetkontroll-tanulmányok (nested case-control studies)

A beágyazott esetkontroll-tanulmány egy kohorsz (ritkábban experimentális) tanulmányba beválasztott populációt használ fel a vizsgálatokhoz. A kohorszba beválasztott populáció egy (kisebb) részében kialakult a kimenet (betegség), más (nagyobb) részében viszont nem. A beágyazott esetkontroll-tanulmány a kohorszban a vizsgálandó kimenetet mutató (pl. megbetegedett) egyéneket tekintik eseteknek, és ehhez választ a kohorszban kimenetet nem mutató egyének közül kontrollokat (lehetőleg megfeleltetett kontrollegyéneket, 3.3. ábra). A prediktor meghatározása – amennyiben laboratóriumi módszerrel mérhető – a múltban jól definiált körülmények között levett, biobankban tárolt mintákból történhet. Genetikai vizsgálatoknál a minta elvileg bármikor, akár a vizsgálat egyidőben is levehető, de ez azt jelenti, hogy az időközben elhaláltak kiesnek a vizsgálatból, ezért ez esetben is megfelelőbb biobankban tárolt mintákat (pl. DNS-t) használni a vizsgálathoz.

Beágyazott esetkontroll-tanulmányok (nested case-control studies)

A kohorszvizsgálatok befejeztével kiválasztjuk a kimenetet mutató eseteket, és ezekhez szintén a kohorszpopulációból választunk megfeleltetett, kimenetet nem mutató kontrollokat. A vizsgálatok kezdetén levett mintákból meghatározzuk a vizsgálni kívánt prediktor(oka)t, a kontrollok és az esetek



3.3. ábra. A beágyazott eset-kontroll tanulmány sémás struktúrája

csoportjában a feltételezett rizikófaktorral rendelkező (R+) és nem rendelkező (R-) egyének előfordulásának arányából végezzük el az elemzést.

Egy ilyen vizsgálatra példa annak eldöntése, hogy a gyulladást jelző CRP lehet-e a myocardialis infarctus fokozott veszélyének a biomarkere. Egy 5 éves prospektív kohorsz tanulmányban, ahol a kimenet a myocardialis infarctus bekövetkezte volt, a beválasztásnál valamennyi beválasztott személy szérumszámát egy biobankban helyezték el. Az 5 év lejártaival egy csoportba lehet gyűjteni a myocardialis infarctuson átesetteket (esetek), és hozzájuk myocardialis infarctuson át nem esett kohorsz tagok közül nemből és korban megfeleltetett kontrollegyéneket lehetett kiválasztani. A biobankba történő beválasztásnál valamennyi kohorszba beválasztott egyéntől összegyűjtött szérumszámok közül CRP-meghatározás céljára elő lehet venni azokat, akik a beágyazott esetkontroll-tanulmány kontroll-, ill. esetszámjába kerültek. Igen nagy előny egy kohorsz tanulmánnyal szemben, ahol e kérdés vizsgálatára, mondjuk egy 10000 főből álló kohorsz valamennyi tagjánál el kellett volna végezni a meghatározásokat, hogy itt csak a mintegy 300 eset- és a megfeleltetett 300 kontrollszámnál szükséges a meghatározások elvégzése. További jelentős előny, hogy olyan prediktorok is tanulmányozhatók, melyek meghatározására a kohorszvizsgálat kezdetén nem gondoltak, vagy a módszer utólag került kifejlesztésre.

A beágyazott esetkontroll-tanulmányok két nyilvánvaló előnnyel rendelkeznek a rendes esetkontroll-tanulmányokkal szemben. 1. Prospektív adatgyűjtés a retrospektívvel szemben (egy rendes esetkontroll-tanulmánynál pl. retrospektíven kell megállapítani, hogy az esetek közé beválasztott egyén valóban átesett-e myocardialis infarctuson, az utólagos adatgyűjtés minden nehézségével). 2. Beágyazott tanulmány esetén a kontrollok megfeleltetése sokkal könnyebb és biztonságosabb, mint rendes esetkontroll-tanulmányok esetén. Az esetek és kontrollok ugyanahhoz a kohorszpopulációhoz tartoznak. Az eset- és kontrollegyénektől az információk begyűjtése ugyanolyan módon és gyakorlatilag ugyanabban az időben történik, ami jelentős mértékben csökkenti a beválasztással kapcsolatos torzítás lehetőségét.

A fenti kedvező tulajdonságok ellenére a beágyazott esetkontroll-tanulmányoknak is vannak hátrányai. A tanulmány megkezdésével várni kell addig, amíg elegendő számú kimenet történik. Nem na-

gyon alkalmas hosszú látenciaperiódusú vagy alacsony frekvenciával jelentkező betegségek tanulmányozására. E mellett a valamennyi obszervációs tanulmányra jellemző, olyan problémák is jelentkezhetnek, mint a preklinikai stádiumban lévő betegségek vagy a nem mért zavaró tényezők.

Az adatok analízise, összefüggések megállapítása esetkontroll-tanulmányok esetén

Az adatok analízise legegyszerűbben egy 2×2 típusú táblázatban történik, ahol a prediktor jelenlétét sorokban, az eset- vagy kontrollstátuszt oszlopokban tüntetjük fel. Az adatok elemzését *Bereczky* és munkatársai egy esetkontroll-tanulmányán mutatjuk be. A kérdés az volt, hogy a véralvadás XIII-as faktora A alegységének 34. pozíciójában lévő valin > leucincseré (FXIII-A Val34Leu polimorfizmus) hogyan befolyásolja a myocardialis infarctus esélyét a vizsgált populációban. A vizsgálatba 307 myocardialis infarctuson átesett személyt vontak be, akiknél koronarográfiával a fő koronáriaartériákban vagy azok fő ágaiiban 50%-os vagy annál nagyobb szűkület volt kimutatható. Klinikai kontrollként azok szerepeltek, akik különböző panaszok miatt koronarográfiára kerültek, de ilyen szűkület nem volt kimutatható. Az eredményeket, a jobb érthetőség kedvéért, szimplifikálva a 3.3. táblázat mutatja.

A 0,92 esélyhányados és a statisztikai program által hozzáadott 95% konfidencia-intervallum (0,69–1,19) arra utal, hogy a polimorfizmus nem befolyásolja a myocardialis infarctus esélyét. A szerzők egy másik, az általános populációból randomszerűen ki-

3.3. táblázat. Az eset-kontroll tanulmány értékelésének bemutatása egy példán (a FXIII-A genotípus és a myocardialis infarctus esélye) keresztül.

FXIII-A genotípus	Klinikai kontroll	Myocardialis infarctus
FXIII-A vad típus (Val34)	167 (a)	176 (b)
FXIII-A Leu34 hordozó	135 (c)	131 (d)
Totál	302	307

A fenti adatokból az alábbi módon számítjuk ki az esélyhányadost (odds ratio; OR):

$$OR = a \times d / b \times c = 167 \times 131 / 176 \times 135 = 21877 / 23760 = 0,92$$

választott, több mint ezer főből álló kontrollcsoporttal is elvégezték a vizsgálatokat, az esélyhányados ez esetben 0,93-nak bizonyult (konfidencia-intervallum: 0,63–1,37). A két különböző kontrollcsoporttal végzett vizsgálat megerősítette egymást.

A szerzők az irodalmi adatok alapján azt feltételezték, hogy a FXIII-Val34Leu polimorfizmus hatását befolyásolhatja a fibrinogén koncentráció. Ezért az analízist a kontroll- és betegpopuláció azon hányadán is elvégezték, akik a fibrinogén koncentrációtartomány legmagasabb 25%-ába estek. Az eredmények ez esetben a 3.4. táblázat szerint alakultak:

Az esélyhányados ez esetben 0,53 és a konfidencia-intervallum felső határa sem érte el az 1,0-et, azaz magas fibrinogén koncentráció esetén a polimorfizmus csökkentette a myocardialis infarctus bekövetkeztének az esélyét. Megjegyezzük, hogy az eredeti publikációban közölt adatok kissé eltérnek az itt bemutatottaktól, mert a közleményben logisztikus regressziós modell segítségével meghatározott változókra korrigált eredmények szerepelnek, ennek ismertetése azonban meghaladja e fejezet kereteit.

A fenti analízis kissé változik, ha illesztett kontrollokat használunk. Erre példaként egy olyan vizs-

3.4. táblázat. A FXIII-A genotípus összefüggése a myocardialis infarctus esélyével magas fibrinogén koncentráció esetén

FXIII-A genotípus	Klinikai kontroll	Myocardialis infarctus
FXIII-A vad típus (Val34)	28 (a)	51 (b)
FXIII-A Leu34 hordozó	30 (c)	29 (d)
Totál	58	80

3.5. táblázat. A mobiltelefon használata és a közlekedési balesetek összefüggésének tanulmányozása illesztett kontrollokból és esetekből kialakított párokat használó eset-kontroll tanulmányban

Illesztett kontrollok	Balesetet szenvedtek		
	Telefont használók	Telefont nem használók	Totál
Telefont használók	110	40	150
Telefont nem használók	90	60	150
Totál	200	100	300

gálatot hozunk fel, melyben a mobiltelefon vezetés közben történő használatát és a gépkocsibalesetek közti összefüggést kívánják felderíteni. 300 gépkocsibalesetet elszenvedett egyént tekintettek esetnek, míg a 300 korban, nemben és mobiltelefon használatában illesztett, balesetet nem szenvedett egyén képezte a kontrollcsoportot, azaz 300 pár alakult ki. Ez esetben a vezetés közben mobiltelefont nem használók és használók 2×2 táblázata is másképpen néz ki, mert itt a párokat tüntetjük fel (3.5. táblázat).

Tehát 110 olyan pár volt, ahol a gépkocsibalesetben szenvedők és nem szenvedők egyaránt használtak mobiltelefont vezetés közben, és 60 olyan pár, ahol egyikük sem. 90 olyan pár volt, ahol a balesetet nem szenvedtek nem használtak mobiltelefont vezetés közben, de a balesetet szenvedett tagjai a pároknak igen. Végül mindössze 40 olyan pár volt, ahol a balesetet elkerülők használták a mobiltelefonjukat vezetés közben, míg a balesetet szenvedtek nem. Ez esetben az esélyhányados szimplán az utóbbi két kategória hányadosa: $90/40 = 2,25$

Az esélyhányados és a relatív kockázat viszonya az esetkontroll-tanulmányokban

Az obszervációs tanulmányokban, mint azt már bemutattuk, általában a következő 2×2 táblázatot használjuk az esélyhányados kiszámítására (3.6. táblázat):

Ha ez a teljes populációra (vagy egy kohorszra) vonatkozna, a kockázat a kockázati tényezővel ren-

3.6. táblázat. Az esélyhányados kiszámítása 2×2 táblázatban

	Beteg	Kontroll
Prediktor van	a	b
Prediktor nincs	c	d

delkező csoportban $a/(a + b)$, a kockázati tényezővel

nem rendelkező csoportban $c/(c+d)$. A relatív kockázat („relative risk”):

$$RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$$

Ezt az összefüggést csak akkor használhatjuk, ha a betegek és a kontrollok együttese felöleli a teljes populációt, ill. a teljes kohorszt, azaz $(a+b+c+d)$ megegyezik a teljes populáció vagy kohorszt létszámával. Esetkontroll-tanulmánynál ez nincs így, hiszen a betegek és a kontrollok két különböző populációból kerülnek beválasztásra. Ezért a relatív kockázat nem számítható, helyette az esélyhányadossal („odds ratio”; OR) jellemezzük a prediktor hatását, ami a következőképpen számolható:

$$OR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$$

Jóllehet az esélyhányados nem egyezik meg a relatív kockázattal, mégis, meghatározott feltételek mellett jól megközelíti azt. Tételezzük fel, mint ahogy leg-

többször valóban ez a helyzet, hogy a betegek a populációban jóval kisebb számban fordulnak elő, mint a nem betegek, azaz az $a/(a+b)$ hányadosban a „b” sokkal nagyobb szám mint az „a”, és az „a” a nevezőben alig befolyásolja a tört értékét. Hasonló a helyzet a $c/(c+d)$ törtben a „c”-vel, ez is sokkal kisebb, mint a „d”, és a nevezőben alig befolyásolja a tört értékét. A relatív kockázat egyenletét a nevezőben elhanyagolva az „a” és a „c” értékét az alábbiak szerint is felírhatjuk:

$$RR \approx (a/b)/(c/d) = ad/bc$$

A fentiek alapján az esetkontroll-tanulmányokban meghatározott esélyhányados jól közelíti a populációban a prediktor jelentette relatív kockázatot, feltéve, hogy az esetek (betegség) a populáció teljes létszámához viszonyítva valóban ritkán fordulnak elő a populációban, ill., hogy mind az esetek, mind a kontrollok reprezentatívak.

Kohorsztanulmányok

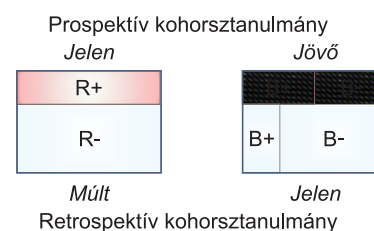
A kohorszt („cohort”) eredetileg a római légiókban együtt menetelő katonák csoportját jelentette, a klinikai kutatásban a kohorszt azon egyének csoportja, akiken meghatározott ideig követjük a kimenetek kialakulását (a betegség bekövetkeztét). Megjegyezzük, hogy a kohorsztanulmány elvileg lehet pusztán deskriptív is, az esetek döntő többségében azonban összefüggések feltárása a cél, ezért az analitikus tanulmányok között tárgyaljuk. A kohorsztanulmányoknak két fő csoportját, a prospektív (longitudinális) és a retrospektív (hisztorikus) tanulmányokat az alábbiakban külön tárgyaljuk.

Prospektív kohorsztanulmányok

A prospektív kohorsztanulmány esetén a vizsgáló kijelöl egy csoportot, s a csoport valamennyi tagjánál meghatározzák azokat a prediktorokat (kockázati tényezőket), melyekről úgy gondolják, hogy a vizsgálni kívánt kimenettel összefügghetnek. Ettől kezdve meghatározott ideig követik a kohorsztba tartozók sorsát, mindenekelőtt a kimenet (betegség) bekövetkeztét (3.4. ábra) $b=r$. A tanulmány időtartama a kimenettől függ, néhány hónaptól akár évtizedekig is tarthat. A legtöbbször egy földrajzi terület, foglalkozási kör stb. alapján történik a beválasztás,

és egy sor kockázati tényező kerül meghatározásra, ami lehetővé teszi a különböző kockázati tényezők párhuzamos vizsgálatát.

A prospektív kohorsztanulmányban az eredmények analízise incidenciarányokat eredményez,



3.4. ábra. A kohorszt tanulmányok struktúrájának sémás ábrázolása

A bemeneti kockázati tényező(k) (risk factor, R) meglétének (R+) vagy meg nem létének (R-) a meghatározása mindig megelőzi a kimenet (betegség; B) kialakulásának az értékelését. A kockázati tényezők meghatározása retrospektív tanulmány esetén már a múltban megtörtént, prospektív tanulmány esetén a vizsgálat kezdetekor végezzük el. A kimenetet, pl. a betegség meglétét (B+) vagy meg nem létét (B-) retrospektív tanulmány esetén a jelenben, prospektív tanulmány esetében a jövőben értékeljük.

melyből a relatív kockázat számolható. Az incidenciát a megfigyelés idejére (ún. „patient year”) standardizáljuk. Ha pl. egy 200-as létszámú kohorszból 50 rendelkezik kockázati tényezővel, és 4 éves a követési periódus, a követési év összesen 200. Ha ez alatt a 4 év alatt az 50 kockázati tényezővel rendelkező egyén közül 40-nél alakult ki betegség, akkor az incidencia $40/200 = 0,2$ betegség/követési év. Ha a maradék 150, kockázati tényezővel nem rendelkező személy közül 4×150 követési év alatt 15 esetben alakult ki betegség, ebben a csoportban az incidencia $15/600 = 0,025$ betegség/követési év. Az abszolút kockázattövedés tehát $0,175$ betegség/követési év. A relatív kockázat (relative risk; RR) a két incidenciaránya, azaz esetünkben: $0,02/0,025 = 8,0$

A hosszú ideig tartó, nagy létszámú kohorszon történő vizsgálatra jó példa az Egyesült Államokban végzett Ápolónők Egészségügyi Tanulmánya (Nurses' Health Study). Ez az 1976-ban indult kérdőív tanulmány az USA 10 legnépesebb államában regisztrált ápolónőket (összesen 121 700) vont be a vizsgálatba. A kérdőívben információt kértek számos potenciális kockázati tényezőről, majd további, periodikusan küldött kérdőív segítségével tájékoztak a megbetegedésekről, a kockázati tényezők változásáról (pl. súlygyarapodás), ill., ha szükségesnek látszott, további kockázati tényezőkre is rákérdeztek. Pl. a kérdőívben szerepelt a vizsgálatba bevontak 18 éves korában mért súlya, és követték a későbbi súlygyarapodást. A bevontak 95%-át lehetett követni, és 12 év alatt 1517 emlőcarcinomát regisztráltak a kohorszban. Az adatok analízise során kiderült, hogy a súlyosabb hölgyeknél a menopausa után nagyobb volt az emlőcarcinoma kialakulásának kockázata, és a 18. évben mérthez viszonyított több mint 20 kg-os súlygyarapodás megduplázta ennek a betegségnek a kockázatát.

A prospektív kohorsztanulmánynál vigyázni kell arra, hogy a kockázati tényezők időben változhatnak (ez természetesen a genetikai kockázati tényezőkre nem vonatkozik). Pl. a beválasztásnál feljegyzett dohányzó, nem dohányzó státusz komoly változásoknak van kitéve (rászokás, leszokás, ismételt rászokás). Ezeket a változásokat, amennyiben regisztráljuk, statisztikai módszerekkel (longitudinális adat analízis) kezelni lehet.

Egy másik, a prospektív tanulmányok értékelése során jelentkező probléma lehet egy adott betegség diagnosztikai kritériumainak a változása a tanulmány időintervallumában. A myocardialis infarctus

kórisméjében pl. a szívspecifikus troponinok meghatározása új diagnosztikai kritériumokat hozott be. Hasonlóképpen a stroke-diagnosztikában az új képalkotó technikák jelentős változást eredményeztek. Ezek egyrészt megbízhatóbbá tették a betegség definiálását, másrészt – érzékenységük folytán – enyhébb lefolyású, korábban fel nem ismert formákat is diagnosztizálnak. Az új diagnosztikai lehetőségek alkalmazásától természetesen a tanulmány egysége érdekében sem lehet eltekinteni, mint lehetőség felmerül, hogy az új algoritmusok mellett megtartjuk a régieket is, és a két lehetőség együttes alkalmazása biztosítja a megfelelően értékelhető adatok nyeresét.

A kimenet definiálása és meghatározásának reprodukálhatósága alapvető követelmény (ez természetesen ugyanolyan fontos a retrospektív tanulmányok esetében is). Vannak egyértelmű kimenetek, pl. az elhalálozás, de számos esetben bizonytalanságok is felmerülhetnek a kimenet meghatározásánál. A reprodukálhatóság biztosítása különösen akkor fontos, ha nagy volumenű, multicentrikus tanulmány esetén több különböző centrumban folyik a kiértékelés. Ilyenkor ajánlatos a reprodukálhatóságot megvizsgálni, esetenként lehetőség van több személy által vakon (az eset ismeretének hiányában) történő kiértékelésre vagy ismételt vakon történő vizsgálatra.

A prospektív kohorszvizsgálatoknak számos előnye van.

1. Alkalmassak az incidencia (új esetek előfordulása egy meghatározott időintervallum alatt, az eseménytől addig mentes populációban) mérésére.

2. Meghatározható, és nem csak megközelítőleg, mint az esetkontroll-tanulmányokban, a relatív kockázat.

3. E vizsgálatípussal eredményesen lehet ok-okozati összefüggéseket feltárni, többek között azért, mert a kimenet időben követi a prediktor meglétét.

4. Mivel a prediktor mérése a kimenet meghatározása előtt történik, annak ismerete nem befolyásolhatja a mérések eredményét.

5. A retrospektív kohorszvizsgálattal szemben előnye, hogy a prediktorok mérése sokkal tervezettebb, módszertanilag megfelelőbb lehet. Pl. ha a prediktor táplálkozási szokás, sokkal alaposabb képet nyerhetünk a jelenben történő kikérdezés során, mint retrospektív adatgyűjtéssel.

6. A prediktorokat mi tervezzük meg, nem egy, a múltban készült, már nem befolyásolható adatbázisból nyerjük.

7. Egy tanulmányban több kimenet is vizsgálható.

Ugyanakkor a prospektív kohorsztanulmányoknak vannak gyengeségei is:

1. Ha a kimenet incidenciája alacsony, akkor a bevontak nagy száma és/vagy a vizsgálat hosszú időtartama szükséges értékelhető eredmények nyeréséhez, ami a költségeket is jelentősen megemelheti. Valójában ritka betegségek vizsgálatára a prospektív kohorszvizsgálat kevésbé alkalmas.

2. A követés sokszor számos nehézségbe ütközik. Elhalálozás, migráció, a kohorszból más okok miatt történő kiesés mind kedvezőtlenül befolyásolhatják a tanulmány értékelhetőségét. A completezés biztosítása, azaz, hogy a beválasztottak közül minél többen vállalják a vizsgálatot, ill., hogy akik vállalták, azok közül minél kevesebben esznek ki a vizsgálat folyamán, igen fontos tényező a prospektív kohorszvizsgálatoknál.

Retrospektív kohorsztanulmányok

Attól eltekintve, hogy a prospektivitás itt is viszszamenőleg, a múltban érvényesül, azaz regiszterekből, kórlapokból korábban készült dokumentumokból történik a prediktorok gyűjtése, és a kimenettel rendelkezők/nem rendelkezők kiválasztása a jelen időben zajlik, a retrospektív kohorsztanulmány számos részletében megegyezik a prospektívval. Ez esetben is erőssége a tanulmánynak, hogy incidenciarányt, relatív kockázatot határozunk meg. Előnye a prospektív kohorsztanulmánnyal szemben, hogy nem kell hosszú időintervallumban várni a kimenet bekövetkeztére, ami időt és költséget takarít meg. Hátránya, hogy vizsgálónak nincs befolyása a prediktorok kiválasztására, mérésére, abból kell gazdálkodnia, ami a múltbeli vizsgálatok alapján rendelkezésére áll. Nem ritka viszont, hogy a vizsgáló egy más célból tervezett prospektív kohorsztanulmányt talál, ahol a beválasztás, adatgyűjtés stb. nem hagy kívánni valót maga után, és az ott fellehető adatok alapján tervezi meg a retrospektív kohorsztanulmányt. Pl. 1948 és 1952 között 5209 framinghami, massachusetts-i lakost választottak be prospektív kohorsztanulmányba, és ezek sorsát évente követték. Az adatokat és a beválasztott egyénektől levett biológiai mintákat több száz olyan retrospektív kohorsztanulmányban használták fel, amelyekre az eredeti tanulmány megtervezésénél nem is gondoltak.

Forrásirodalom

- Bereczky Zs., Balogh E., Katona É. és mtsai: Modulation of the risk of coronary sclerosis/myocardial infarction by the interaction between factor XIII subunit. A Val34Leu polymorphism and fibrinogen concentration in the high risk Hungarian population. *Thomb Res* 2007; 120: 567–73.
- Cummings, SR, Newman, TB, Hulley, SB: Designing a cohort study. In Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, TB (eds): *Designing Clinical Research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007; 9–107.
- Gage, BF: Observational study designs. In Schuster, DP, Powers, WJ (eds): *Translational and Experimental Clinical Research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005; 73–83.
- Guralnik, JM, Manolio, TA: Design and conduct of observational studies and clinical trials. In Gallin, JI, Ognibene, FP (eds): *Principles and Practice of Clinical Research*. 2nd ed. Academic Press of Elsevier, MA, 2007; 197–217.
- Huang, Z, Hankinson, SE, Golditz, GA et al.: Dual effect of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278: 1407–1411.
- Kochen, M, McCurdy, S: Circumcision and the risk of cancer of the penis. A life-table analysis. *Am J Dis Child*, 1980; 134: 484–486.
- McEvoy, SP, Stevenson, MR, McCartt, AT et al.: Role of mobile phones in motor vehicle crashes resulting in hospital attendance: a case crossover study. *BMJ* 2005; 331: 428.
- Newman, TB, Browner, WS, Cummings, SR, Hulley, SB: Designing cross-sectional and case-control studies. In Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, TB (eds): *Designing Clinical Research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007; 109–125.
- Newman, TB, Browner, WS, Hulley, SB: Enhancing causal inference in observational studies. In Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, TB (eds): *Designing Clinical Research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007; 127–146.
- O'Brien, KI, Selanikio, JD, Hecdivert, C et al.: Epidemic of pediatric death from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *JAMA*, 1998. 279: 1175–1180.
- Reineveld, et al.: *Arch Dis Child* 2000; 83: 302–303.
- Schuster, DP: Experimental study designs. In Schuster, DP, Powers, WJ (eds): *Translational and Experimental Clinical Research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005; 84–96.

4. A megfigyelésen alapuló (obszervációs) tanulmányok és a közlésük javítására irányuló törekvések

Muszbek László, Bereczky Zsuzsanna

A megfigyelésen alapuló tanulmányok fő célja valódi ok-okozati összefüggések feltárása. A tanulmány tervezése és kivitelezése során azonban figyelni kell számos olyan lehetséges hiba elkerülésére, amelyek befolyásolhatják a korrekt következtetést, és félrevezető információkat eredményeznek. A hibalehetőségek két fő csoportba sorolhatók:

1. A kimutatott összefüggések hamisak („spurious associations”),

2. A kimutatott összefüggések valódiak, de a kimenet (okozat) nem a prediktor (ok) következménye.

A továbbiakban e két hibalehetőséggel, ill. ezek elkerülésével foglalkozunk részletesebben. *Newman* és munkatársai az egyes lehetőségeket egy, a fekete-kávé-fogyasztás és a myocardialis infarctus közötti összefüggés vizsgálatának lehetséges kimeneteivel szemléltették. Tekintettel a felhozott példa valóban szemléletes voltára, mi is ezt használjuk a lehetőséges variánsok jobb megmagyarázása céljából.

1. Hamis összefüggések és elkerülésük lehetőségei

A hamis összefüggések lehetnek véletlen (chance, random error) vagy szisztémás hibák következményei. A két lehetőség valószínűségének csökkentése különböző stratégiák szerint történik.

a) random hiba

Tételezzük fel, hogy a kávéfogyasztás és a myocardialis infarctus között lévő összefüggés vizsgálatába 20 myocardialis infarctust elszenvedett és 20 olyan egyént vonunk be, akiknek nem volt infarktusa. Ha az előbbi csoportba 19 kávéfogyasztó kerül be, az utóbbiba pedig csak 10, akkor azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a kávéfogyasztás és a myocardialis infarctus között összefüggés áll fenn. Előfordulhat azonban, hogy mind az esetek, mind

a kontrollok között 60%-os a kávéfogyasztás és ennél nagyobb, ill. kisebb arányban csak véletlenül kerültek be kávéfogyasztók a beteg, ill. a kontrollcsoportokba. Egy következő beválasztás esetén egész más eredményeket kapnánk, azaz a kapott összefüggés nem valódi, hamis. A hamis következtetés levonása ez esetben random hiba következménye. A példából is nyilvánvaló, hogy a mintaszám emelésével csökkenteni lehet a véletlenszerű eltérést a minta és teljes populáció átlaga között. Egy másik módja a random hiba csökkentésének a pontosság fokozása, a kávéfogyasztás jobb definiálása. Lehet ugyanis nagy a mintaszámunk, ha a magyarázó változónk, azaz a prediktor nincs pontosan meghatározva, a prediktor bizonytalanná válik, ami növelheti a random hiba lehetőségét.

b) torzítás

A kimutatott összefüggések hamis voltát szisztémás hiba, torzítás (bias) is okozhatja, ami a tervezés és az analízis fázisában egyaránt elkövethető, ill. észlelhető. Ilyen hiba lehet, hogy a mintapopuláció nem reprezentálja azt a populációt, amelyre következtetést akarunk levonni. Pl. ha a fent említett vizsgálat kórházi betegeken történik, ezeknél a kávéfogyasztás rendszerint redukált, és nem tükrözi a myocardialis infarctust elszenvedett populáció átlagát, ami hamis eredményhez vezető torzítást okoz. Egy másik lehetőség a prediktor meghatározásából eredő szisztémás hiba. Ha pl. a kávéfogyasztást kérdőívvel mérjük fel, lehet, hogy a válaszok nem reprezentálják az aktuális kávéfogyasztás mértékét. Végül a kimenet szintjén is történhet szisztémás hiba. Pl. a kávéfogyasztás egyes esetekben tüneteit tekintve myocardialis infarctust utánzó cardiaspasmust idéz elő, ami – ha a myocardialis infarctus diagnosztikája

nem a WHO-kritériumoknak megfelelően történik – a kimeneti események valószínűleg nagyobb számát eredményezi a kávéfogyasztók csoportjában.

Ha az eredmények analízise során merül fel a torzítás lehetősége, további információk begyűjtése válhat szükségessé. Ha pl. nem myocardialis infarctust elszenvedett betegpopuláció szolgál a kávéfogyasztás szempontjából kontrollcsoportként, felmerülhet, hogy a bevont személyek egy része valamilyen krónikus betegség miatt csökkentette a kávéfogyasztást. Ilyen esetben a kontrollcsoportba tartozó betegek diagnózisait áttekintve két alcsoportot képezhetünk, az egyikbe azok tartoznak, akiknél úgy ítéljük meg, hogy a betegség befolyásolhatja a kávéfogyasztást, a másikba azok, akiknél ez nem valószínű. Ha mindkét csoport esetében kisebb a kávéfogyasztás, mint a myocardialis infarctust elszenvedetteknél, a torzítás nem valószínű. Az analízis során a prediktor és a kimenet szintjén is felmerülhet a torzítás lehetősége. Ez esetben szükséges ellenőrizni a prediktor, ill. a kimenet meghatározását.

2. Valódi, de nem ok-okozati összefüggések és elkerülésük lehetőségei

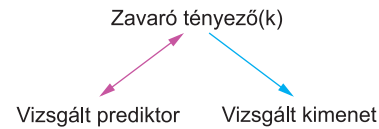
Ez esetben, jóllehet valódi összefüggést mutatunk ki, a következtetés mégis hibás lesz, ami két különböző okból is előfordulhat.

a) *A kimenet az oka a prediktornak*

Ezt a lehetőséget legtöbbször a keresztmetszeti és az esetkontroll-tanulmányoknál kell megfontolni, kohorsztanulmányok esetében ritkábban fordul elő. Sokszor a biológiai plauzabilitás alapján is kizárható az, hogy a kimenet okozza a kockázati tényezőt (prediktort). A dohányzás (prediktor) és a bronchuscarcinoma (kimenet) előfordulása közti összefüggés esetén kizárható, hogy a bronchuscarcinoma idézné elő a gyakori dohányzást. Hasonlóan könnyű a helyzetünk genetikai prediktorok esetén. Más esetekben a helyzet komplikáltabb (pl. a mozgásszegény életmód és az elhízás összefüggésének vizsgálata esetében). Ilyen esetekben a prediktornak és a kimenetnek gondolt változók időbeli alakulásának vizsgálata segíthet (az ok időben megelőzi az okozatot).

b) *Zavaró tényezők (confounders)*

Zavaró tényezők olyan külső tényezők, amelyek kapcsolatban vannak a vizsgált kockázati tényezővel, és önmaga is kockázati tényezője a kimenetnek, ugyanakkor nem eleme a vizsgált kockázati tényezőnek és a kimenetnek összekötő ok-okozati láncnak (nem



4.1. ábra. A zavaró tényezők, a prediktor és a kimenet kapcsolatának sémás ábrázolása

közbülső tényező, a prediktortól függetlenül is hat a kimenetre, lásd 4.1. ábra).

A már alkalmazott példát használva, a dohányzás feltehetően zavaró tényező lehet a kávéfogyasztás myocardialis infarctus gyakoriságára kifejtett hatásának vizsgálatában. A kávéfogyasztás (prediktor) és a dohányzás (zavaró tényező) gyakran összefügg, és elképzelhető, hogy ez esetben a dohányzás az oka a myocardialis infarctus gyakoriságának a kávéfogyasztók között, nem a kávéfogyasztás maga. A zavaró tényezők jelenthetik a legnagyobb problémát a vizsgált prediktor és a kimenet közti ok-okozati összefüggés megállapításában, ezért a következőkben kiküszöbölésük lehetőségeivel bővebben foglalkozunk.

A zavaró tényezők kiküszöbölése

Mind a tervezés, mind az analízis fázisában gondolnunk kell a zavaró tényezők felismerésére és kiküszöbölésére.

a) **A tervezés fázisában** legjobb, ha szisztematikusan számba vesszük és leírjuk a lehetséges zavaró tényezőket. Kiküszöbölésükre két fő stratégiát alkalmazhatunk, a specifikációt (specification), amit korlátozásnak is szoktak fordítani, és a megfeleltetést (matching). A **specifikáció** során kizárjuk azokat az egyéneket, akik zavaró tényezőkkel rendelkeznek. A fenti példát használva, csak a nem dohányzókon vizsgáljuk a kávéfogyasztás myocardialis infarctusra kifejtett hatását. Ennek egyik hátránya, hogy csökken a megállapítás általánosíthatósága (elképzelhető ugyanis, hogy a kávéfogyasztás csak a dohányzókon befolyásolja a kimenet gyakoriságát). Másik probléma, ha a vizsgálatot nagyon lekorlátozzuk, azaz túl sok potenciálisan zavaró tényezőt zárunk ki, ilyen esetben nehéz lesz a vizsgálatához szükséges, megfelelő számú egyén beválasztása.

A **megfeleltetést** (matching) mint beválasztási stratégiát az előző fejezetben már részletesen tárgyaltuk. Itt inkább e technika előnyeit és hátrányait taglaljuk.

Előnyök:

1. Hatékony technika az olyan zavaró konstitucionális faktorok (pl. kor, nem) hatásának kiküszöbölésére, melyek erősen összefügghetnek a kimenettel.

2. Egyes esetekben egypetéjű ikrek vizsgálatával számos olyan zavaró tényezőt ki lehet zárni, amelyekről nem is tudunk, s melyek együttesét nem is tudnánk mérni.

3. A megfeleltetés általában növeli a tanulmány pontosságát, ez a hatás azonban legtöbbször csak mérsekelt, és nem ez a fő oka e technika választásának.

Hátrányok:

1. A megfeleltetés növelheti a tanulmány költségeit és a bevásárláshoz szükséges időt. Minél több kritérium alapján akarjuk a kontrollokat az eseteknek megfeleltetni, annál nagyobb csoport kell a bevásárláshoz. Az olyan esetek, amelyekhez nem találunk megfeleltetett kontrollt, elvesznek a tanulmány számára.

2. A megfeleltetés a bevásárláskor történik, a későbbiek során nincs mód a változtatásra, és elvesz annak a lehetősége, hogy a megfeleltetett paraméter hatását analizáljuk. Ha a megfeleltetett paraméter egy nem konstitucionális közbeeső prediktor, akkor a prediktorunk ezen keresztül kifejtett hatása elvesz.

3. A páronként megfeleltetett esetek és a kontrollok statisztikai feldolgozása magasabb rendű statisztikai módszereket igényel, melyek nem mindig találhatóak meg a statisztikai programokban.

4. Ha olyan változóra is történik megfeleltetés, amelyeknek nincs összefüggése a kimenettel (csak a prediktorral), akkor ún. „overmatching”, azaz „túlmegeleltetés” lép fel, amely rontja a statisztikai szignifikanciát.

Egy további, de nem minden esetre alkalmazható lehetőség a **közreműködő változó** (instrumental variable) használata. Ez egy olyan változó, mely összefügg a prediktorral, és ettől függően a kimenettel is. Pl. a hétvégi kórházba kerülés összefügg az emelkedett mortalitással, de nem direkt módon, hanem a hétvégi szolgálat csökkent létszáma miatt. Azaz a hétvégi kórházi felvétel egy közreműködő változónak tekinthető.

b) Az **analitikai fázisban** is több lehetőség kínálkozik a zavaró tényezők kiküszöbölésére. Sokszor több kockázati tényező is hat, és ezek mindegyike lehet a többihez viszonyított zavaró tényező. El kell dönteni, hogy melyek a kimenetre a vizsgált kockázati tényezőtől függetlenül ható zavaró tényezők, és melyek azok, amelyek indirekt módon egy másik változón keresztül hatnak.

Az alábbiakban az erre szolgáló módszereket részletezzük.

Az egyik ilyen viszonylag egyszerű módszer a **rétegezés** (stratification). Ez esetben a feltételezett zavaró tényező szerint rétegezzük a vizsgált populációt. A már említett példánál maradva, ha feltételezzük, hogy a dohányzás zavaró tényező a kávéfogyasztás és a myocardialis infarctus összefüggésének vizsgálatában, „két réteget képezve” külön analizáljuk a dohányzókat és a nem dohányzókat. Ha a két csoportban és a közös, nem stratifikált csoportban a kávéfogyasztás és a myocardialis infarctus között ugyanazt az összefüggést találjuk, akkor a dohányzás zavaró hatását kizárhatjuk, ha az eredmények szignifikánsan különböznek, akkor a dohányzás módosítja a kávéfogyasztás myocardialis infarctus rizikójára kifejtett hatását.

A rétegezés előnye, hogy könnyen áttekinthető és módosítható, a vizsgáló az analitikai fázisban többször is eldöntheti, melyik változóra végzi el rétegeztetést. A rétegek száma limitált. Ha pl. az előbbi példánál maradva, a dohányzáson kívül a korra, a HDL-koleszterin-szintre, a magas vérnyomásra és a fibrinogén koncentrációra is stratifikálni akarunk, és minden esetben 3 réteget képeznénk, $3^5 = 243$ réteggel kellene számolnunk, ami már csak az egyes rétegekbe kerülő megfelelő számú minta biztosításának lehetetlensége miatt is kezelhetetlen. Emiatt sokszor csak két réteget különböztetnek meg. Ez esetben azonban a rétegek túl szélesek lehetnek a zavaró tényezők adekvát kontrolljára. Ha pl. korra akarunk stratifikálni, és csak két réteget, mondjuk <50 éves és ≥ 50 éves réteget különböztetünk meg, előfordulhat, hogy a két réteg kávéfogyasztása között nincs ugyan különbség, de egyik vagy mindkét rétegben belül észlelhető korfüggő hatás.

Egy másik, igen gyakran használt módszer a **zavaró tényezőkre történő korrekció**. E módszerek tulajdonképpen szeparálják a prediktor és a kockázati tényezők hatását. Pl. ha a véralvadás XIII-as faktorszintjének és a myocardialis infarctus kockázatának az összefüggését vizsgáljuk, számolnunk kell a korrall, mint zavaró tényezővel, tekintve, hogy a kor előrehaladásával lineárisan változik a XIII-as faktorszintje, és a kor a myocardialis infarctus kockázati tényezője is. A kornak a XIII-as faktorszintre kifejtett hatását a megfelelő statisztikai módszerrel korrigálni tudjuk, és elemezhetjük a kortól független hatást. Hasonló korrekció egyszerre több változóra is elvégezhető többváltozós analízis segítségével.

A többváltozós korrekciós analízis előnye, hogy párhuzamosan jó néhány zavaró tényező vizsgálható, és a folyamatos változókat nem kell rétegezni az analízishez. E technikának azonban vannak hátrányai is. Az alkalmazott modell lehet, hogy nem megfelelő, ha az előbbi példában a kor és a XIII-as faktorszintek összefüggése nem lineáris lenne (erről meg kell bizonyosodnunk), a lineáris analízissel történő korrekció eredménye inkorrekt lehet. Ilyen esetekben bonyolult statisztikai módszereket kell alkalmaznunk, és az eredmények megértése komoly nehézségeket okozhat.

A harmadik, esetenként alkalmazható eljárás a zavaró tényezők kiküszöbölésére a **súlyossági pontozás („propensity score”)** technikája. Ez a technika elsősorban gyógyszerhatás-tanulmányok esetén a gyógyszer szedését indikáló tényezők zavaró hatásának a kiküszöbölésére szolgál. Feltételezhető, hogy azok esetében, akiknél a gyógyszer szedését előírták, a betegség kialakulásának kockázata magasabb, mint azoknál, akiknél nem indikálták a gyógyszer szedését. Ha a gyógyszert szedőkön és nem szedőkön a kimenet kialakulásának kockázatát vizsgáljuk, ez a körülmény nyilvánvalóan meghamisíthatja a gyógyszer hatékonyságának értékelését. Ha pl. az Aszpirint szedő és nem szedő szívbetegek esetében a mortalitást hasonlítjuk össze, nem kapunk lényeges különbséget, ha azonban a két populációból kiválasztjuk az ugyanolyan kockázati hajlammal („propensity score”-ral) rendelkezőket, és ezeken a csoportokon végezzük el az összehasonlítást az Aszpirin kedvező hatása jól bizonyítható.

Ennek a technikának az az előnye, hogy a kezelés indikációján keresztül ható potenciális zavaró tényezők száma lényegesen nagyobb és könnyebben megállapítható, kezelhető, mint a kimenet szintjén ható zavaró tényezők. A kezelés indikációjára ható tényezőket egyetlen propensity score-ba tömöríthetjük. A módszer limitációja, hogy nem ad felvilágosítást a zavaró tényezők és a kimenet kapcsolatáról. Ugyanakkor, mivel ez a technika az analitikai fázisban alkalmazható, nincs annak akadálya, hogy elvégezzük az adatok többváltozós analízisét is.

A fenti, a tervezés és az analízis fázisaiban elkövethető hibákat és az elkerülésükre alkalmazott technikákat elsősorban a fals pozitív eredmények (fals pozitív asszociációk, ill. nem ok-okozati asszociációk) elkerülése szempontjából tárgyaltuk. Fel kell azonban arra is hívni a figyelmet, hogy fennáll **a fals negatív eredmények veszélye** is, amikor egy valódi ok-okozati összefüggés a fenti típusú hibák miatt nem kerül felismerésre. Véletlen, torzítás és zavaró tényezők egyaránt eredményezhetnek ilyen típusú hibát is. Itt csak az utóbbira hozunk fel példát. Ha feltesszük, hogy a kávéfogyasztás védene a myocardialis infarctus ellen, és a dohányzást, mint zavaró tényezőt nem küszöbölnénk ki, az az analízis során semlegesítené a kávéfogyasztás kedvező hatását, és egy valódi összefüggés nem kerülne felismerésre.

Végül néhány szóval kitérnénk azokra a tényezőkre, melyek megerősíthetik, hogy valódi ok-okozati összefüggést ismertünk fel.

1. Ha különböző, más terv szerint és módszerekkel végzett tanulmányokból ugyanaz vagy hasonló eredmény jön ki. Itt azonban meg kell jegyeznünk, hogy a valódi, de a prediktor és a kimenet közötti nem ok-okozati összefüggések (a kimenet okozza a prediktort vagy a zavaró hatások okozta összefüggések) is lehetnek konzisztensek.

2. Minél erősebb az asszociáció (minél kisebb a szignifikancia p-értéke), annál valószínűbb a valódi ok-okozati összefüggés. A zavaró tényezők által okozott összefüggések szignifikanciája általában gyengébb, mint az ok-okozati összefüggéseké.

3. A dózishatás-összefüggés – például a dohányzás erőssége és a bronchuscarcinoma gyakorisága között fennálló korreláció – alátámasztja a valódi ok-okozati összefüggés fennállását.

4. A biológiai plauzabilitás, azaz, ha ismert biológiai mechanizmusok alapján az eredmény magyarázható, szintén erősíti a tanulmány alapján levont következtetések valóságát. Itt azonban óvatosságnak kell lennünk, a szerzők sokszor nyakatekert magyarázataira nem mindig lehet hagyatkozni.

A klinikai tanulmányok közlésének javítására irányuló törekvések, STROBE-kritériumok

Általános elvárás a kutatóval szemben, hogy eredményeit világosan, érthetően publikálja. A közleményből derüljön ki a kutatás célja, módszertana, az adatok elemzésének mikéntje, és végül a közlemény írója logikus következtetéseket vonjon le az eredményeiből. A világos, a tanulmánnyal kapcsolatos minden részletre kiterjedő közlés az adott közlemény metaanalízisben való szerepeltetésének is előfeltétele. A gyakorlatban azonban számtalanszor találkozunk homályosan megfogalmazott pontokat is tartalmazó közleményekkel. Gyakran nem közlik világosan a beválogatási kritériumokat vagy a zavaró tényezők figyelembe vételének szempontjait, vagy az alkalmazott statisztikai módszereket stb. Ez a felismerés vezetett annak az igénynek a megfogalmazásához, hogy szükség van valamilyen egységes szempontrendszer kialakítására, amely segít a kutatóknak tanulmányuk világos, érthető formában való közlésében. E szempontrendszer nem csak a közleményíróknak nyújthat segítséget, hanem a közlemények elbírálóinak, vagy éppen metaanalízist készítőknak is. Nem a semmiből indult ez a kezdeményezés, az intervenciós tanulmányok esetében már 1996-ban megfogalmaztak egy egységes iránymutatást, ez a Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) irányelv. Az obszervációs tanulmányokra vonatkozó irányelv kialakítását 2004-ben kezdték el egy kétnapos ülés keretében Bristolban, az Egyesült Királyságban. Ezen a tanácskozáson vezető folyóiratok (JAMA, Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Bulletin of the World Health Organization, International Journal of Epidemiology, Preventive Medicine, Lancet), szerkesztőbizottsági tagjai, epidemiológusok, statisztikusok, gyakorló orvosok és kutatók vettek részt. Elkészült egy előzetes lista a legfontosabb követelményekről, illetve megszületett a készülő irányelv elnevezése: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, azaz STROBE. Az előzetes változathoz végül külső szakértők bevonásával és számos konzultációs lépést követően elkészült az irányelv, melyet 2007-ben a Lancet-ben közzétettek. Az irányelv valójában egy 22 elemből álló ellenőrző lista, amihez az érthetőséget és a megvalósítást segítő magyarázó közleményeket is készítettek az irány-

elv megformálói. Ezek a PLoS Medicine (www.plosmedicine.org), az Annals of Internal Medicine (www.annals.org) és az Epidemiology (www.epidem.com) című folyóiratok honlapján szabadon elérhetőek. A 22 elemből álló lista első tagja a közlemény címe és az absztraktra vonatkozik, a közlemény bevezetésének megfogalmazására ad útmutatást a 2. és 3. elem, a módszertani rész megírását irányítják a 4–12. elemek, az eredmények fejezet elkészítését segítik a 13–17. elemek, a 18–21. elemek a következtetések megírását irányítják, az utolsó elem a pályázatokra és egyéb feltüntetendő információkra vonatkozik. Az egyes elemeket úgy fogalmazták meg, hogy mindhárom alaptípusú obszervációs tanulmányra vonatkozzon, azonban a háromféle tanulmány különbözősége miatt négy elem (6., 12., 14. és 15. elemek) esetében külön-külön utasítás vonatkozik a háromféle tanulmányra. A STROBE-kritériumokat, bár kimondottan a közlemények megírásának elősegítését tűzték ki célul, érdemes már a tanulmány tervezésének fázisában is megismerni, hiszen ha nem gondolunk rá előre, a listának számos eleme a közlemény megírásakor már pótolhatatlan. A listán szereplő elemek mindegyikét szerepeltetni kell tehát a közleményben, azonban azt, hogy formailag ezt hogyan teszi meg a szerző, nem kötik szigorú szabályokhoz. Ma már a folyóiratok túlnyomó többsége megköveteli a STROBE-kritériumok alkalmazását a publikációkban, ezek betartásának hiányában nem közlik a cikket, még akkor sem, ha az eredmények rendkívül érdekesnek tűnnek. A folyóiratok egy része nemcsak a listán szereplő kritériumok betartását várja el, de azt is kéri, hogy a szerző tüntesse fel, hogy az adott elem hol található meg a kéziratában (pl. oldalszám megadásával).

A következőkben ismertetjük a STROBE-lista elemeit, ahol szükséges, némi magyarázattal ellátva. A bővebb magyarázat és technikai segítség vonatkozásában utalunk a fent említett magyarázó közleményekre.

1. elem (cím és absztrakt):

- a) Tüntesse fel a tanulmány típusát (eset-kontroll, keresztmetszeti vagy kohorsz) a kézirat címében vagy az absztraktban!

- b) Az absztrakt foglalja össze, hogy mit csináltak a tanulmányban, és milyen eredményre jutottak!
2. elem (bevezetés, tudományos háttér): magyarázza el a tudományos háttérrel, és indokolja meg, hogy miért készítette el az adott tanulmányt!
 3. elem (bevezetés, célkitűzés): írja le világosan a tanulmány célkitűzését, és fogalmazza meg a munkahipotézist!
 4. elem (módszerek, a tanulmány típusa): adja meg a tanulmány tervezésének kulcselemeit már a közlemény elején!
 5. elem (módszerek, elrendezés): írja le a tanulmány elrendezésére vonatkozó információkat, a helyszíneket, a releváns időpontokat, időtartamokat, a beválogatás időtartamát, a követés és az adatgyűjtés körülményeit!
 6. elem (módszerek, résztvevők):
 I/A, kohorszvizsgálat esetén: adja meg a beválogatási kritériumokat és a résztvevők beválogatásának a körülményeit, majd írja le a követés módszereit!
 I/B, esetkontroll-vizsgálat esetén: adja meg a beválogatási kritériumokat, az „eset” csoportba sorolás kritériumait és az „esetek” leőhelyét (pl. adott betegellátó osztályra felvett Doppler-ultrahang alapján igazolt, alsó végtagi mélyvénás thrombosisal rendelkező betegek)! Adja meg a kontrollcsoportba sorolás feltételeit és a kontrollszemélyek beválogatásának körülményeit!
 I/C, keresztmetszeti tanulmány esetén: adja meg a beválogatási kritériumokat és a résztvevők beválogatásának a körülményeit!
 II/A, kohorszvizsgálat esetén: „matched”, azaz megfeleltetett vagy illesztett tanulmány esetén adja meg a megfeleltetés kritériumait (pl. kor és nem) és az expozíciónak kitett és nem kitett személyek számát!
 II/B, esetkontroll-vizsgálat esetén: „matched”, azaz megfeleltetett (illesztett) tanulmány esetén adja meg a megfeleltetés kritériumait (pl. kor és nem) és az „esetekre” jutó kontrollok számát!
 7. elem (módszerek, változók): definiálja az összes kimeneteli változót, magyarázó változót, expozíciót, feltételezett zavaró tényezőt és hatásmódosító faktort! Adja meg a diagnosztikus kritériumokat, amennyiben az releváns!
 8. elem (módszerek, adatok forrása/mérések): minden változóra adja meg azok forrását (klinikai és laboratóriumi adatok), írja le a mérések kivitelezését!
 9. elem (módszerek, torzítás): adja meg a torzítás lehetséges formáit és az azok csökkentésére tett intézkedéseket!
 10. elem (módszerek, mintanagyság): adja meg, hogy mi alapján választotta meg a mintanagyságot!
 11. elem (módszerek, mennyiségi változók): magyarázza el, hogy miként kezelte a kvantitatív változókat az elemzések során! Ha végzett adatscsoportosítást, magyarázza el, hogy mi alapján és hogyan végezte azt!
 12. elem (módszerek, statisztikai módszerek): írja le az összes statisztikai módszert, a zavaró tényezők kiküszöbölésére irányuló módszereket is! Írja le az alcsoportok és az interakciók vizsgálatára végzett módszereket! Ismertesse, hogy hogyan kezelte a hiányzó adatokat!
 Kohorszvizsgálat esetén: adja meg, hogy miként járt el a követés során elvesztett adatokkal (ha releváns)!
 Esetkontroll-vizsgálat esetén: adja meg, hogyan történt a kontrollok és esetek megfeleltetése (ha releváns)!
 Keresztmetszeti vizsgálat esetén: írja le, hogy milyen mintavétellel kapcsolatos analitikai módszereket vett figyelembe! (ha releváns). Írja le a szenzitivitási vizsgálatokat!
 13. elem (eredmények, résztvevők): adja meg a résztvevők számát a tanulmány minden egyes fázisában! (Itt kell leírni azt, hogy kezdetben hány résztvevőt vontak be, időközben kiesett-e valaki a vizsgálatból, ha igen, milyen okból). Meg kell adni azt a végső elemszámot, amin a statisztikai elemzés történt. Érdemes diagramon ábrázolni a résztvevők számának alakulását a tanulmány során.
 14. elem (eredmények, leíró jellegű adatok): adja meg a tanulmány résztvevőinek jellegzetességeit (demográfiai, klinikai, szociális stb.)! Adja meg minden egyes változóra, hogy voltak-e olyan személyek, és ha igen, hányan, akiknek nem volt az adott változóval kapcsolatos elérhető adatuk! Kohorszvizsgálat esetén: foglalja össze a követés időtartamát!

15. elem (eredmények, kimeneteli adatok):
Kohorszantanulmány esetén: írja le a kimeneteli események számát vagy foglalja össze a követési idő alatt végzett intézkedéseket!
Esetkontroll-tanulmány esetén: írja le az eset-számot minden egyes kategóriában!
Keresztmetszeti vizsgálat esetén: írja le a kimeneteli események számát!
16. elem (eredmények, fő eredmények): adja meg a korrigálatlan eredményeket és a zavaró tényezőkre korrigált eredményeket is, azok pontosságára vonatkozó adatokkal együtt (pl. Odds Ratio és 95%-os konfidencia intervalluma)! Ha a folytonos változókat kategorizálta, adja meg a kategorizálás határértékeit! (Ha releváns, a relatív kockázat értékét lefordíthatja abszolút kockázatra egy értelmezhető időtartamra vonatkoztatva.)
17. elem (eredmények, egyéb elemzések): itt adja meg az egyéb statisztikai elemzések eredményeit (pl. alcsoportok, interakciók vizsgálata)
18. elem (következtetések, fő következtetések): foglalja össze a vizsgálat legfőbb eredményeit!
19. elem (következtetések, korlátok): írja le a tanulmány gyenge pontjait, a torzítást és a pontatlanságot is beleértve!
20. elem (következtetések, eredmények értelmezése): adjon egy körültekintő értékelést az eredményekről, beleértve a célkitűzések megvalósulását, az eredmények értelmezésével kapcsolatos korlátokat, hasonló tanulmányok adataival történő összevetést stb.!
21. elem (következtetések, általánosíthatóság): értékelje a tanulmány eredményeinek általánosíthatóságát!
22. elem (egyéb információ): itt adjon felvilágosítást a tanulmányt támogató pályázatokról, vagy az eredeti tanulmányról, ha a jelen tanulmány egy korábban már közzétett vizsgálaton alapul stb.!

A STROBE-kritériumok alapvető hiányossága az, hogy csak a három leggyakoribb tanulmánytípusra

vonatkozik. A STROBE első továbbfejlesztése a STREGA (STROBE Extension to Genetic Association studies) volt 2009-ben. Ez az irányelv a génbetegség-összefüggéseket feltáró tanulmányok közlésére vonatkozik. A jövőben további, a STROBE alapján kidolgozott közlési protokollok megjelenése várható.

Forrásirodalom

- Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, Moher D, Gagnon F, von Elm E et al.: Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA) – An extension of the STROBE statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000022.
- Newman TB, Browner WS, Hulley SB: Enhancing causal influence in observational studies. In Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB (eds): *Designing Clinical Research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007; 127–148.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M for the STROBE initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4: e297.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. for the STROBE initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*, 2007; 147: W163–94.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. for the STROBE initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*, 2007; 18: 805–835.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*, 2007; 370: 1453–1457.

5. Klinikai gyógyszervizsgálatok

Kovács Péter

Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben alakult ki az a gyakorlat, hogy csak olyan terápiás/gyógyszeres eljárások használata elfogadható, amelyek bizonyítékon alapulnak. Ez a bizonyítékon alapuló orvoslás (Evidence Based Medicine), ami azt jelenti, hogy új gyógyszer csak hatásosságának megfelelő bizonyítékkal történő igazolása után kerülhet forgalomba. Bizonyítékként pedig csak egy jól tervezett és szabályosan elvégzett klinikai vizsgálat szolgálhat. Emiatt végeznek egyre több, az empirikus gyógyítás egyedi felfedezésein túllépő, célirányosan tervezett, nagy létszámú és homogén populáción végrehajtott, statisztikai bizonyítékokat felvonultató klinikai vizsgálatokat. Ezek lényege a minőség, az eredmények összehasonlíthatósága, reprodukálhatósága, mivel csak a világszerte egységesedő, törvényesen előírt klinikai módszertanok (GCP, azaz Good Clinical Practice) szerint elvégzettek fogadhatók el.

A gyógyszerfejlesztés egy koncentrált ipari kutatási-fejlesztési tevékenység, amelyet a multinacionális globalizálódó tendenciák, az egyre szigorúbb és egységesebb nemzetközi elvárások és ellenőrzések jellemznek. Ma már általában a 20 éves szabadalmi védettségű gyógyszerjelöltek életciklusa a felfedezéstől a gyógyszerterápiáig 10–15 éves folyamat. A gyógyszerfejlesztés főbb szakaszai: a) a molekula felfedezése, azonosítása; b) preklinikai vizsgálatok (in vitro és in vivo toxikológiai és farmakológiai állatkísérletes, illetve humán sejt/szövetkultúramodellek); c) a humán

fázis I-II-III vizsgálatok; d) a törzskönyvi benyújtás és elbírálás; e) a fázis IV. és egyéb vizsgálatok.

A gyógyszerfejlesztés költségei robbanásszerű növekedésen mentek át, ismertek olyan adatok, hogy az USA-ban 25–50 ezer szűrt molekulából 1250 kerül preklinikai vizsgálatra, ezekből 25 klinikai vizsgálatra, 5 törzskönyvezésre és mindössze 1 lesz profittermelő. Ma már csak a legnagyobb világcégek képesek egy originális (eredeti, új molekulát jelentő) készítmény teljes fejlesztésére az anyagi terhek miatt, a hosszú folyamat sokszor egymilliárd dollárt is meghaladó költségekkel jár. Ennél lényegesen egyszerűbb és olcsóbb az úgynevezett generikus gyógyszerek fejlesztése, amikor is a lejárt szabadalmú gyógyszer ismert hatóanyagának felhasználásával mindössze az eredeti készítményhez való hasonlóságot, egyenértékűséget kell bizonyítani egy bioekvivalencia-vizsgálattal. Ugyancsak kisebb idő- és anyagi ráfordítással jár egy már ismert hatóanyag szerkezetén kisebb-nagyobb változtatással kedvezőbb hatást mutató készítmény előállítás.

Mindig a „klinikai vizsgálat” kifejezést tanácsos használnunk, a „gyógyszerkísérlet” teljesen és lehetőleg a „gyógyszerkipróbálás” fogalma is kerülendő, hiszen a klinikai vizsgálat emberen végzett orvosi biológiai kutatást jelent, így az emberen végzett „kísérlet” vagy „kipróbálás” helytelen történelmi asszociációkat kelthet.

A klinikai gyógyszervizsgálatok rövid története

Avicenna 1025-ben fogalmazta meg a gyógyszerfeldozés és hatásosság igazolásának alapszabályait,

amelyek furcsa módon több mint ezer év múlva is helytállóak. Ismertek a skorbut megelőzésével kap-

csolatos humán vizsgálatok az angol tengerészetnél a 18. században. Az 1940-es években végezték az első aktív kontrollós, randomizált, egyes vak vizsgálatokat. Sokáig elsősorban az egyetemi intézményekben került sor klinikai gyógyszervizsgálatokra, később egyre inkább kórházi, sőt háziorvosi területen is rendszeressé váltak. Sokáig a gyógyszerfejlesztők, gyógyszergyárak kizárólag saját maguk szervezték és irányították e vizsgálatokat. A vizsgálatokra vonatkozó szabályok bonyolultságának növekedésével az addigi szereplők (megbízó–szponzor gyógyszergyárak–vizsgálók–engedélyező, illetve kiértékelő gyógyszerhatóság) közé bekerültek a gyógyszervizsgálatokat professzionálisan szervező CRO-k (szerződéses kutatási szervezetek), amelyek mostanra szinte teljesen átvették a vizsgálatok megszervezését.

Ugyancsak megfigyelhető a vizsgálatok egy jelentős részének az USA-ból először Nyugat-Európába, majd Kelet-Európába, az utóbbi években Indiába és Kínába történő eltolódása. Egyrészt anyagi okok (kisebb költségek) állnak a háttérben, másrészt az egyszerűbb engedélyezési eljárások, valamint a jóval nagyobb rendelkezésre álló (sokszor ellátatlan) beteganyag jelenti a vonzerőt.

A klinikai vizsgálatok mára a világszerte egységsült szabályozás és kölcsönös elfogadhatóság miatt egy teljesen globalizált iparág részeivé váltak, ami a gyógyszerfejlesztés elméleti-experimentális szakaszát a klinikummal-gyógyítással hídként kapcsolja össze, biztosítva az alap kutatás eredményeinek (új gyógyszerjelölt) a gyógyításban történő felhasználhatóságának elbírálását, igazolását.

A klinikai farmakológiában a gyógyszervizsgálatokban használatos, az irányelvekben és rendeletekben is meghatározott definíciók, rövidítések

A klinikai farmakológia nagyon sok szabványossá vált fogalommal, rövidítéssel dolgozik, a vonatkozó magyar rendeletek és a GCP-irányelvek általában ezek pontos meghatározását is megadják. A globalizálódott gyógyszeripar és különösen a klinikai farmakológia nagyrészt az angol nyelvet használja, a legtöbb szakkifejezés szinte kizárólag angol használatos. Az alábbiakban ismertetjük a legfontosabbakat – az angol változatot/eredetét és a rövidítést is megadva.

Audit: a klinikai vizsgálattal összefüggő tevékenységek és dokumentáció rendszerszerű, független vizsgálata (vagy a megbízó felkérésére vagy hatóság által elvégezve). Célja annak megállapítása, hogy a teljes vizsgálat, az adatrögzítés valamennyi lépése, az elkészített jelentés megfelelt-e a vizsgálati tervnek, a vonatkozó szabványművelti és hatósági előírásoknak. Az auditot végző személy megnevezése: **auditor**. Az auditor által elkészített írásos jelentés az **Audit Report**, az auditor az ellenőrzés tényét nyilatkozatban, az úgynevezett **Audit Certificate**-ben rögzíti.

Beavatkozással nem járó vizsgálat (non-interventional trial): nem minősül klinikai vizsgálatnak,

amelyben a gyógyszer rendelése nem a vizsgálat céljából történik, és a klinikai gyakorlatban szokásos módon a használati utasításnak megfelelően rendelik, a beteg kezelési stratégiába való bevonását nem határozzák meg előzetesen egy vizsgálati tervben, a szokásos klinikai gyakorlaton túlmenően kiegészítő diagnosztikai vagy monitoring eljárásra nem kerül sor, és az összegyűjtött adatok elemzésére kizárólag epidemiológiai módszereket alkalmaznak.

Beleegyező nyilatkozat (informed consent): a vizsgálatban való részvételre felkért cselekvőképes személynek beleegyező nyilatkozata, hogy önként részt kíván venni a vizsgálatban.

Dokumentáció: a vizsgálat során keletkező valamennyi írásos, elektronikus, mágneses vagy optikai feljegyzést, a képalkotó eljárások felvételeit, az EKG-kat, a laboratóriumi és egyéb leleteket, a vizsgálat során végzett eljárások leírását, a statisztikai feldolgozást, a jelentések során keletkező iratokat/feljegyzéseket jelenti. Ezek közül az **Egyéni adatlap (Case Report Form – CRF)** minden egyes vizsgált személyről a vizsgálati tervnek megfelelően rögzítendő adatok gyűjtésére szolgál (lehet hagyományos és elektronikus formában is). Az eredeti dokumen-

tumok, iratok, leletek (kórlap, lázlap, laboratóriumi leletek, nyilvántartások stb.) **forrásdokumentumoknak (source documents)** számítanak, ezek összehasonlítása a CRF-be írtakkal az úgynevezett **source document verification (SDV)**.

Egyenértékűségi vizsgálat (equivalence study): a vizsgálati készítmény más gyógyszerrel való bioegyenértékűségének (farmakokinetikai eredmények alapján), farmakodinámiás vagy terápiás egyenértékűségének összehasonlító vizsgálata.

Etikai bizottság: független bizottság, amelynek feladata a klinikai vizsgálat engedélyezése etikai szakmai szempontból, klinikai vizsgálat gyógyszerrel csak etikai bizottság egyetértése esetén végezhető. Magyarországon erre csak az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága (ETT KFEB) jogosult.

Helyes gyógyszergyártási gyakorlat (Good Manufacturing Practice – GMP): a gyógyszergyártás során alkalmazott, nemzetközileg elfogadott minőségbiztosítási rendszer.

Helyes klinikai gyakorlat (Good Clinical Practice – GCP): azon nemzetközi irányelvekben, egyezményekben és törvényi szabályozásokban is megtestesülő előírások összessége, amelyek szerint a klinikai vizsgálatokat tervezni, végrehajtani, ellenőrizni és jelenteni kell, ez biztosítja az adatok hitelességét, emellett a betegek jogainak és érdekeinek védelmét is.

Helyes laboratóriumi gyakorlat (Good Laboratory Practice – GLP): a laboratóriumi vizsgálatokra alkalmazott nemzetközileg elfogadott minőségbiztosítási rendszer.

Klinikai vizsgálat (clinical trial): olyan, emberen végzett orvostudományi kutatásnak minősülő, egy vagy több vizsgálati helyen végzett vizsgálat, amelynek célja egy vagy több vizsgálati készítmény klinikai, farmakológiai, illetve farmakodinámiás hatásainak feltárása, az általa kiváltott nem kívánatos gyógyszerhatás azonosítása, felszívódásának, eloszlásának, metabolizmusának és kiválasztódásának tanulmányozása, a készítmény ártalmatlanságának, hatékonyságának, előny/kockázat arányának igazolása céljából, ide nem értve a beavatkozással nem járó vizsgálatokat.

Klinikai vizsgálati jelentés (Clinical Trial/Study Report): emberen végzett bármilyen klinikai vizsgálat részletes írásos leírása/összefoglalása, amelyben a klinikai és statisztikai leírások és analízisek teljes mértékben integráltak egy egységes jelentésbe.

Klinikai vizsgálati munkatárs (Clinical Research Associate – CRA): a klinikai farmakológiai vizsgálatokat szervező cég vagy gyógyszergyár szakembere.

Megbízó (Sponsor): bármely természetes vagy jogi személy, jogi személyiséggel nem rendelkező gazdasági társaság, aki vagy amely a klinikai vizsgálatot kezdeményezi, vezeti, illetve finanszírozza. A vizsgáló és a megbízó lehet ugyanaz a személy is.

Meghatalmazott személy (Qualified Person – QP): az a kijelölt személy, aki a gyártás és a minőségellenőrzési adatok ismeretében a gyártási tétel megfelelőségéről dönthet, azt igazolja. Az EU-n kívül gyártott vizsgálati készítmény/gyógyszer csak valamelyik EU-s hatóság helyszíni GMP ellenőrzésének dokumentálásával szállítható és használható fel az EU-s országok vizsgálataiban, vagy egy QP-nek kell igazolnia, hogy a készítmény gyártása a GMP elveinek megfelelően történt, ez az EU-s felszabadítás.

Mellékhatás (Adverse Reaction – AR): a vizsgálati készítmény bármely adagjának alkalmazása mellett bekövetkező minden kedvezőtlen és nem kívánt reakció, amely összefüggésben áll a vizsgálati készítménnyel.

Minőségbiztosítás (Quality Assurance – QA): azon tervezett ellenőrzési rendszer, amely biztosítja, hogy a klinikai vizsgálat végzése, az adatfeldolgozás, a dokumentálás, a jelentések elkészítése megfeleljen a GCP-nek és a hatályos szabályozásnak. Alapja a minőség-ellenőrzés (Quality Control – QC), ez kiegészítve a helyesbítő tevékenységekkel adja a minőség szabályozás fogalmát. Ehhez hozzáadva a megelőzéseket kapjuk a minőségbiztosítást – QA. A minőségbiztosítás kiegészítve az előzetes minőségtervezéssel majd a minőségfejlesztésekkel adják az úgynevezett minőségirányítás rendszerét (fogalmát). Manapság a gyógyszerkutatásban, gyógyszervizsgálatokban a teljes körű minőségirányítás biztosítása minden egyéb megfontolást felülír.

Monitorozás (Monitoring): a klinikai vizsgálat menetének a megbízó nevében történő rendszeres ellenőrzése, jelentése, annak igazolására, hogy a vizsgálat az előírt vizsgálati terv, a szabványműveleti előíratok, a GCP és a vonatkozó irányelvek hatósági előírások és jogszabályok szerint történik. A monitorozást végző személy a monitor, aki tartja a kapcsolatot a megbízó és a vizsgáló között.

Multicentrikus klinikai vizsgálat (Multicentre Clinical Trial): azonos vizsgálati terv szerint, de egynél több vizsgálati helyszínen, egynél több vizsgáló által elvégzett klinikai vizsgálat.

Nem kereskedelmi vizsgálat (Non-Commercial Clinical Trial): nem kereskedelmi jellegű vizsgálat, amelyet a gyógyszeripartól független kutatók folytatnak le a gyógyszeripar részvétele nélkül (nem minősül gyógyszeripari részvételnak, ha a forgalmazó gyógyszert térítésmentesen bocsátja rendelkezésre, de a vizsgálatban más módon nem vesz részt, és azt nem támogatja).

Nem kívánatos esemény (Adverse Event – AE): a vizsgálati készítménnyel kezelt beteg vagy a vizsgálati alany egészségi állapotában bekövetkező kedvezőtlen változás, amely nem áll szükségszerűen oki összefüggésben az alkalmazott kezeléssel.

Nem várt mellékhatás (Unexpected Adverse Reaction): olyan mellékhatás, amely jellegét vagy súlyosságát tekintve eltér a megfelelő termékismertetőben található mellékhatástól, így vizsgálati készítmény esetén a vizsgáló részére összeállított ismertetőtől, illetve gyógyszer esetén az alkalmazási előírástól.

Papírvény (Audit Trail): a vizsgálat eseményeinek teljes körű lefolyását, rekonstruálását biztosító dokumentumok hiánytalan gyűjteménye.

Súlyos mellékhatás vagy súlyos nemkívánatos esemény (Serious Adverse Reaction – SAR or Serious Adverse Event – SAE): a mellékhatás, illetve a nemkívánatos esemény akkor súlyos, ha a vizsgálati készítmény bármilyen adagjának alkalmazását a vizsgálati alany halála, életveszélybe kerülése, kórházi kezelése, folyamatban lévő kórházi ellátásának meghosszabbodása, maradandó vagy jelentős egészségkárosodása, fogyatékosága követi, illetve veleszületett rendellenesség, születési hiba fordul elő.

SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction – SUSAR): feltételezett, nem várt súlyos mellékhatás.

Szabványműveleti utasítás/előirat – SZMU/SZME (Standard Operating Procedure – SOP): a gyógyszervizsgálatot (vagy bármilyen más tevékenységet) végző vagy abban közreműködő szervezet felépítésének, tevékenységeinek, működésének egyes tevékenységeit pontosan leíró, megfogalmazó, egységes formális keretben megjelenített leírása. Ezeket rendszeresen felújítani, karbantartani, pontosítani kell, mindig a tényleges, valós helyzetet kell tükrözni, és a tevékenységeket csak ennek megfelelően szabad végezni, előre meghatározott időpontokban (például két évente) mindenképpen felül kell vizsgálni az SOP-kat. (Betartásának célja egyebek között az is, hogy utólag – akár évekkel, évtizedek-

kel később is – pontosan azonosítható legyen, hogy valamilyen tevékenységet milyen módszerrel/essz-közzel végeztünk).

Szerződéses kutatási szervezet (Contract Research Organization – CRO): olyan vállalkozás, amelyre a megbízó egy gyógyszervizsgálat során átruhazza kötelességei/feladatai egy meghatározott részét. Ez a vizsgálati terv elkészítését, az engedélyeztetési eljárást, a vizsgálat megszervezését, a vizsgálóhelyek kiválasztását, a monitorozást, az adatkezelést, a statisztikai feldolgozást, a jelentések elkészítését, az auditálást is jelentheti.

Vizsgálati alany (Subject): a klinikai vizsgálatban részt vevő olyan személy (egészséges önkéntes vagy beteg), akin a vizsgálati készítményt alkalmazzák, illetve aki a vizsgálatban kontrollszemélyként vesz részt.

Vizsgálati készítmény (Investigational Medicinal Product – IMP): aktív hatóanyag vagy placebo, gyógyszerformában elkészítve (esetleg már törzskönyveztetett gyógyszer), amelyet klinikai vizsgálatban vizsgálnak vagy referencia (összehasonlító) készítményként használnak.

Vizsgálati terv (Protocol): a vizsgálat célját, elrendezését, módszertanát, statisztikai megfontolásait és megszervezését tartalmazó okirat, amely tartalmazza a vizsgálati alanyok bevonási és kizárási kritériumait, a monitorozási és a publikációs elveket, beleértve a vizsgálati terv esetleges egymást követő változatait és azok módosításait is. Az új verziószámú *Vizsgálati terv módosítása (Protocol Amendment)* új írásbeli változatot vagy értelmezési pontosítást jelent.

Vizsgálatvezető (Principal Investigator – PI): a csoport felelős vezetője egy adott vizsgálati helyen, ha a klinikai vizsgálatot több vizsgálóból álló csoport végzi.

Vizsgáló (Investigator): orvosi vagy fogorvosi képesítéssel rendelkező olyan személy, akinek a feladata a klinikai vizsgálat elvégzése a vizsgálati helyen.

Vizsgáló részére összeállított ismertető (Investigator's Brochure – IB): azoknak a vizsgálati készítménnyel vagy készítményekkel kapcsolatos klinikai, illetve nem klinikai adatoknak az összefoglalása, amelyek jelentőséggel bírnak a vizsgálati készítmény vagy készítmények tanulmányozása szempontjából, illetve lehetővé teszik az orvos és a vizsgálatot ellenőrző számára a klinikai vizsgálatot kapcsolatos előny/kockázat tárgyilagos értékelését. Az ismertetőt a megbízónak legalább évente frissítenie kell.

A klinikai gyógyszervizsgálatok típusai, felosztása

A gyógyszerfejlesztés emberen végzett részét (a klinikai vizsgálatokat) hagyományosan négy fázisra osztják (kiegészítésként megjelentek új vizsgálati fázisok, például a 0. és az V. fázis is). Értelemszerűen az egyes fejlesztési fázisok sorrendje nem változtatható (bár erre ismételtlen történnek próbálkozások), mert alapvetően ez biztosítja a gyógyszerfejlesztés biztonságát.

Az alapvető fázisokat (I–IV.) a következőképpen határozza meg az érvényes magyar rendelet és jellemzőit az alábbiakban ismertetjük:

I. fázisú vizsgálat: a vizsgálati készítmény tolerálhatóságának, biztonságosságának, farmakokinetikájának, farmakodinámiás hatásának vizsgálata egészséges önkénteseken vagy speciális betegcsoportokon.

Általában felosztjuk fázis I/a. vizsgálatra, ami egyseri, növekvő dózisú adagolást jelent, és fázis I/b. vizsgálatra, ahol ismétlődő (többször), növekvő dózisú az adagolás. Az előzetes preklinikai vizsgálatok alapján rendelkezésre álló adatok alapján kiválasztott dózistartományban itt vizsgálhatnak először egy új hatóanyagot/készítményt emberen (ez az úgynevezett „first in man” vizsgálat). I. fázisú vizsgálat ezért csak felkészült és akkreditált, úgynevezett I. fázisú klinikai farmakológiai vizsgálóhelyen lehetséges, ahol a megfelelő szakmai jártasság rendelkezésre áll. A követelményeket a nemzeti hatóságok határozzák meg, az érvényes magyar rendelet melléklete előírja a személyi és tárgyi feltételeket. A vizsgálóhely vezetőjének klinikai farmakológia szakvizsgával és klinikai szakmából szakorvosi képesítéssel, a vizsgálóorvosoknak klinikai szakvizsgával és legalább érvényes GCP tanfolyamigazolással kell rendelkezniük.

Az itt használt dózistartomány kijelölése ezeknek a vizsgálatoknak a legkényesebb pontja, a használt fogalmak a maximálisan tolerált dózis (MTD), az ajánlott maximális kezdődózis (MRSD), a legnagyobb jelentős mellékhatás-növekedést nem okozó dózis (NOEL). Az „egyéni tolerálható maximális dózis” az a dózis, amikor azonos dózisszinten alkalmazva két önkéntesnél ugyanaz a „mellékhatás” érvényesül. Ezek alapján számítják ki a humán ekvivalens dózist (HED). Az alkalmazott dózislépcsőket többféleképpen lehet kivitelezni. Általában egészséges férfi önkéntesek ideálisak a vizsgálatokra, azonban a relatív ártalmatlanság szempontjából ked-

vezőtlen vizsgálati készítmény esetén (például citosztatikumok) a készítményre feltehetőleg jól reagáló betegcsoportot kell választani. Természetesen a szponzorok már az első vizsgálati fázisban is törekednek minél több adat megszerzésére (például az esetleges hatásosságról). Csak a tolerabilitási és biztonsági vizsgálat értékelése után lehetséges a következő vizsgálati fázis megkezdése a betegek bevonásával.

II. fázisú vizsgálat: a vizsgálati készítménynek a farmakológiai hatás alapján kiválasztott indikációban végzett vizsgálata, amelynek célja a vizsgálati készítmény hatásosságának igazolása, a dózis-hatás összefüggés megállapítása, az optimálisnak tartható terápiás dózis meghatározása, a biztonságosság és a tolerálhatóság vizsgálata.

Ezek általában kisebb, jól meghatározott, célzott betegcsoporton végzett vizsgálatok, ahol a feltételezett terápiás hatást kell vizsgálni, lehetőleg az optimális dózisban, valamint a mellékhatásokat megfigyelni. Ezt is feloszthatjuk fázis II/a, illetve fázis II/b vizsgálatra. Használjuk a „proof of concept” klinikai vizsgálat fogalmát, ami alatt azt értjük, hogy magát a feltételezett terápiás hatás meglétét érinti. Szokták „go-no go” vizsgálatnak is nevezni, hiszen eldönti, hogy érdemes-e a gyógyszer további vizsgálatát folytatni, azaz a készítmény gyógyszerre fejlesztése lehetséges-e vagy sem.

A vizsgálatok lehetnek nyíltak, illetve kontrollált, randomizált, nyílt vagy vak csoportosak. Nehéz feladat a II. fázisú vizsgálatba bevonandó betegek válogatása, mert az ideális beteg csak a készítmény szempontjából fontos betegségben szenved, stabil állapotú, gyakorlatilag más gyógyszert nem szed. Természetesen az ilyen beteganyag nagyon homogén lenne, azonban nem tükrözi a valóságban ismert, gyakran más betegségekben és állapotokban szenvedő, gyakran sokféle gyógyszert szedő, változó állapotú, tényleges beteganyagot. (Ezért is ismertek olyan esetek, amikor valamely betegcsoport kezelésében kiváló intézményben – az idealist megközelítő kisebb beteganyagot – a vizsgálat során az új gyógyszerjelölt kiválóan szerepel, azonban a mindennapos orvosi gyakorlatban, az átlagos betegek esetében nem bizonyul hatásosnak).

II. fázisú vizsgálatot az úgynevezett „klinikai vizsgálóhely II. fázisú vizsgálatokhoz” minősítést elnyert

fekvőbetegosztályok, szakambulanciák, szakorvosi rendelők végezhetnek, amennyiben megfelelnek az egészségügyi szolgálatokra előírt minimumfeltételeknek és rendelkeznek a szükséges szaktudással és jártassággal. Gyakorlatilag ez azt jelenti, hogy ezeket a vizsgálatokat az adott betegeket rutinszerűen kezelő és ellátó szakorvosok végezhetik, a vizsgálatvezetőnek rendelkeznie kell a megfelelő klinikai szakvizsgálással, illetőleg vagy klinikai farmakológiai szakvizsgálással, vagy 5 évnél nem régebbi GCP tanfolyami végzettséggel.

Összevont fázis I/II. vizsgálat: különösen a daganatellenes és az antiretrovirális szerek esetében a jelentős mellékhatás-potenciál miatt egészséges önkénteseknél a szerek alkalmazása etikai okból nem lehetséges. Itt az I. fázisban a II. fázisra jellemző betegek bevonásával kerül sor, lényegében egy vizsgálatban történik az I. és a II. fázis. Gyakran az I. fázis biztonságossági és tolerabilitási részének lezárása után közvetlenül folytatódik a kiválasztott dózissal a II. fázisú vizsgálat.

III. fázisú vizsgálat: a vizsgálati készítmény hatásosságának, biztonságosságának és tolerálhatóságának igazolására, nagyobb számú betegen, kontrollált, randomizált, összehasonlító vizsgálati elrendezésben végzett vizsgálat.

Ebben a fázisban a vizsgálatok nagyszámú betegcsoport bevonásával történnek, legfőbb feladatuk a II. fázisban nyert, megismert terápiás eredmények megerősítése, a dózis-hatás összefüggés elemzése, a biztonságos alkalmazhatóság megállapítása. A klinikai gyógyszervizsgálatok több mint kétharmada történik ebben a fázisban. Általában több külön vizsgálatból tevődik össze, jelentős számú beteganyagot érint, és ezért általában sok vizsgálóhelyen végzik. Az úgynevezett „III. klinikai vizsgálóhely egyéb klinikai vizsgálatához” néven gyakorlatilag az intézmények és szakorvosi rendelők mellett háziorvosi rendelőkben is történhet, egyedül a vizsgálatvezetőnek kell GCP tanfolyamigazolással rendelkeznie.

Ezeket a vizsgálatokat nevezik „pivotal” vagy „konfirmatív” vizsgálatoknak is. Fontos, hogy a hatékonyságot és a biztonságosságot kontrollált, randomizált, kettősvak vizsgálatok bizonyítsák, megerősítsék. A kontrollcsoportban placebo és már ismert, hasonló indikációban alkalmazott készítményeket kell használni.

A III. fázis sikeres befejezése után állítják össze azt a valamennyi preklinikai eredményt összegző és tartalmazó dokumentációt, amellyel a gyógyszer fejlesztője/gyártója a gyógyszerhatóságoknál kérvényezi a gyógyszer törzskönyvezését, azaz regisztrációját, ami a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét jelenti. A törzskönyvezésig tulajdonképpen csak készítményről vagy gyógyszerjelöltről beszélhetünk, mert a szer csak a törzskönyvezéssel válik hivatalosan is gyógyszerre. A gyógyszerek törzskönyvezésére a nemzeti hatóságok jogosultak, de létezik már és egyre terjed az Európai Unióban a centralizált eljárással történő törzskönyvezés, ilyen esetben az eljárást az EMA-CHMP végzi, az engedélyt az Európai Bizottság adja ki. Ezen felül ismert még a decentralizált eljárás és a kölcsönös elismerési eljárás is.

IV. fázisú vizsgálat: a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező vizsgálati készítményt az alkalmazási előírásnak megfelelően felhasználó vizsgálat, melynek célja az előny/kockázat arány, a biztonságosság és a tolerálhatóság további vizsgálata.

A törzskönyvezés során még nyilvánvalóan csak a II. és III. fázisban bevont betegeknél végzett megfigyelések, adatok állnak rendelkezésre. A regisztrációt követően nagyságrenddel nagyobb beteganyag használja az adott gyógyszert, és olyan ritkábban előforduló mellékhatások, interakciók jelentkezhetnek, amelyek addig rejtve maradtak. Fontos hangsúlyozni, hogy a IV. fázisú vizsgálatokban a szert az elfogadott indikációban és dózistartományban kell alkalmazni (amennyiben új, eltérő indikáció merül fel a tapasztalatok alapján, akkor már a forgalomban lévő készítménnyel is a II., III. fázisnak megfelelő vizsgálatokat kell elvégezni). A IV. fázisú vizsgálatok célja az indikáció, az ajánlott dózisok, a dozírozás, a mellékhatások, a kölcsönhatások további pontosítása. Emellett természetesen történnek „marketing” célú, úgynevezett „postmarket” vizsgálatok is a már forgalomban lévő gyógyszerekkel.

A hagyományos négy fázison kívül még találkozhatunk két újabb fázisnevezéssel is.

0. fázisú vizsgálatok (mikrodózírozó vagy explorációs) a feltételezett hatásos gyógyszeradag kevesebb, mint 1%-ának alkalmazásával történnek, az első engedélyt az FDA (az USA gyógyszerhatósága) 2005-ben adta ki. Kiszámú önkéntesen rövid, általában a PET-izotó-

pok és a kapcsolódó képalkotó eljárások, valamint a gyógyszerjelölt mikrodózisának alkalmazását jelenti. Így már az I. fázis előtt humán farmakokinetikai adatok szerezhetők, ezzel pontosítani lehet az I. fázisvizsgálat dózistartalmát. A hatásosság kérdésében azonban ez a vizsgálat adatot nem ad. Nagyon lényeges, hogy a rendkívül alacsony, hatástanilag inert dózistartomány használata miatt a szokásos fázis I. vizsgálatokhoz megkövetelnél kevesebb preklinikai és állatkísérletes adatra van szükség az engedélyezéshez. A jelentős technikai igények miatt világszerte kevés intézmény vállalkozhat ilyen vizsgálatokra.

V. fázisú vizsgálat: nincs egységes meghatározás, különböző szerzők más-más értelmezést adnak, és különböző vizsgálatokra használják, egyáltalán nem elterjedt a használata.

Külön kezelik általában a *bioekvivalencia-bioegyenértékűség vizsgálatokat (Bioequivalence)*, Magyarországon általában az I. fázishoz sorolják: *a vizsgálati készítmény más gyógyszerrel való bioegyenértékűségének (farmakokinetikai eredmények alapján), farmakodinámiás vagy terápiás egyenértékűségének összehasonlító vizsgálata*. Elsősorban a lejárt szabadalmú, úgynevezett originális készítmények generikus változatának engedélyezéséhez használják, összehasonlítják és bizonyítják az új, általában másik gyógyszergyár által fejlesztett és gyártott úgyne-

vezett generikus (azonos hatóanyagú) készítmény egyenértékűségét az eredeti, originális (innovatív) készítménnyel. A vizsgálat alapján a gyógyszerhatóság törzskönyvezi az új generikus készítményt. Bioekvivalencia-vizsgálatot egyszeri vagy többszöri dózis alkalmazásával, éhgyomorral vagy standard étkezést követően, általában egészséges önkéntesen végeznek. A tesztkészítmény bevitelét követően a kijelölt időpontokban vérmintavételek történnek, a meghatározott kimosási időt („wash-out”) követően a referenciakészítmény bevétele után ugyanazon időpontokban vérmintavételek következnek. A két készítménnyel meghatározott vérszintgörbe és az ezek alapján elvégzett farmakokinetikai, statisztikai számítások igazolhatják a két készítmény egyenértékűségét. *Bioavailability (biohasznosulás)* vizsgálatokról beszélünk, amikor nem bioekvivalencia igazolása céljából folytatunk vizsgálatot, hanem egyszerűen a vérszintgörbék alakulását vizsgáljuk valamilyen készítményre vonatkoztatva. A klinikai hatékonyság összehasonlítása lehetséges csak *biosimilaritás vizsgálatok során*, olyan szereknél, ahol bonyolult szerkezetüknel fogva (fehérjék, copolymerok, biológiai DMARD-gyógyszerek stb.) nem lehetséges pontosan ugyanolyan molekulaszervezetű követő (generikus) előállítás.

A különböző fázisvizsgálatok jellemzőit, az átlagos önkéntes, illetőleg beteglétszámot az 5.1. táblázatban foglaljuk össze.

5.1. táblázat. A klinikai farmakológiai vizsgálatok főbb jellemzői

Fázis megnevezése	Vizsgálati alanyok (önkéntes/beteg)*	Jellemzők és elsődleges cél	Időigény (átlagos)
Preklinikai	–	Állatkísérletek (toxikológia és egyéb)	Különböző
0. fázis	Kisszámú	Kis dózis (<1%). PET izotóp és képalkotó eljárások – humán farmakokinetikai adatok.	
I. fázis	24–36	Új vegyület első humán vizsgálata, vitális paraméterek regisztrálása, tolerabilitási és biztonsági, lehetőleg önkéntesen végzett vizsgálat, MTD meghatározása.	1 év
II. fázis	24–200	Klinikai vizsgálat kisebb beteganyagon, hatás, dózis, terápiás profil, mellékhatás, biztonságosság.	2 év
III. fázis	200–3000	Klinikai vizsgálat nagyobb beteganyagon hatás vizsgálat (placebo vagy referencia) gyógyszerrel összehasonlítva, mellékhatásprofil.	4-7 év
IV. fázis	10–10 000	Törzskönyvezett gyógyszer vizsgálata. Hatás, dózis pontosítása, mellékhatásprofil.	Teljes forgalmazási idő alatt

* A megadott önkéntes/betegszámok inkább csak a nagyságrendeket jellemzik, ezektől lényegesen eltérhetnek.

A klinikai vizsgálatok célja

A klinikai vizsgálatok fő célja tulajdonképpen annak értékelése, hogy egy gyógyszer hasznos-e az adott betegség vagy állapot kezelésében, megelőzésében, valamint a kezeléssel járó mellékhatások és kockázat értékelése.

A klinikai vizsgálatok végzésére kialakult szabályok (irányelvek, határozatok, rendeletek és törvények) részben általános érvényűek (GCP-ICH), részben adott szerekre (gyógyszerosztályokra) a korábbi vizsgálatok tapasztalatait felhasználva individuálisan is rendelkezésre állnak (például az FDA vagy az EMA honlapján).

Az új vegyületekre azonban nem feltétlenül alkalmazhatók változtatások nélkül esetleges korábbi vizsgálatok irányelvei, így minden vizsgálatra vonatkozóan egyedileg kell meghatározni a követendő eljárásokat (a gyógyszer adagolásának módját, dozírozását, a szükséges ellenőrző vizsgálatok típusát, rendjét, valamint egyebeket), minden esetben szem előtt tartva a vizsgálati alany (önkéntes/beteg) biztonságát, érdekét.

A klinikai vizsgálatok lefolytatásában érdekelt felek (szponzor, vizsgálók, hatóságok) számára lényeges, hogy a gyógyszervizsgálatok végzése során egyrészt objektív és helytálló eredményekhez jutva helyes döntés születhessen a vizsgált készítmények alkalmazhatóságáról, másrészt elengedhetetlen annak biztosítása, hogy a vizsgálati személyek egészségét, biztonságát, személyiségi jogait károsodás, hátrány ne érje. (Helsinki deklaráció és módosításai.) Annak ellenére, hogy a klinikai gyógyszervizsgálatokra vonatkozó szabályok épp a biztonságosság garantálására (is) irányulnak, bizonyos kockázat mindig fennáll a vizsgálati készítmények alkalmazása kapcsán, azaz 100%-os biztonság soha nem garantálható. A klinikai vizsgálatok egyes fázisainak elkülönítése (I-IV.) és egymást követő sorrendje azért is szükséges, mivel a korábbi fázisvizsgálatok eredményei befolyásolják az újabb vizsgálatok tervezését, lefolytatását is.

A klinikai vizsgálatok eredményes lefolytatásának feltételei

A vizsgálat céljának világos megfogalmazása, a bevonási és kizárási kritériumok betartása, a vizsgált populáció kapcsolatának tisztázása a majdani kezelésben részesülő populációval (target/beteg populáció), a randomizált bevonás, a vizsgált populáció nagyságának meghatározása (mely függ a vizsgálni kívánt válasz nagyságától, a fals pozitív és negatív reakciók mértékétől, kontrollsoport (placebo vagy aktív kontroll) használata. A vizsgálatokat lehetőség szerint „vakon” kell végezni (egyves vagy kettősvak), ezzel elkerülhetjük a vizsgáló és a beteg részéről is az elfogultsági hibát. Objektív mérőmódszereket szükséges alkalmazni. Pontosan definiálni kell a követendő vizsgált paramétereket, melyekkel a változásokat követni kívánjuk, egyáltalán a mérés és a kvantitálás objektivizálása szükséges.

A humán vizsgálatokat vezérlő legfőbb elv mindenkor a kockázatok minimalizálása

I. és II. fázisvizsgálatokban ezt azzal tudjuk biztosítani, ha az egészséges önkéntesek/betegek valóban megfelelnek a vizsgálatban való részvétel kritériumainak, az orvosi/nővéri felügyelet folyamatosan biztosított, a személyzet létszáma és ismeretei/informáltsága megfelelő, a gyógyszer adagolása ellenőrzött, a preklinikai és klinikai adatok alapján az I. fázisban az induló dózis és a dóziseszkaláció megválasztása megfelelő. Szükséges, hogy megfelelő legyen a vitális paraméterek ellenőrzésének gyakorisága, biztosított a nem várt események felismerése és a biztonsági rendszabályok alkalmazása, a nem várt események elhárítása és az újabbak felléptének elkerülése. Fontos, hogy lehetőség legyen a vizsgálat

során nyert adatok időközi elemzésére, az utánkövetési periódusban az ellenőrző orvosi és laboratóriumi vizsgálatok biztosítására. III. és IV. fázisú vizsgálatokban pedig a leg gondosabb, a szokványos egészségügyi ellátást meghaladó szintű törődést és odafigyelést kell biztosítani.

Fogamzó képes korú nők bevonása klinikai vizsgálatokba

Fogamzó képes korú nők bevonása I., illetve korai II. fázisú vizsgálatba lehetőleg kerülendő, csak amennyiben rendelkezésre állnak a reprodukció toxicitási vizsgálatok (mutagenitás, genotoxicitás, foetotoxicitás, teratogenitás), akkor lehetséges. Amennyiben fogamzó képes korú női betegek is bevonásra kerülnek, terhességi teszt végzése javasolt a gyógyszer adagolásának megkezdése előtt, valamint felvilágosítás a nem kívánatos terhesség elkerülésének módjairól, az alkalmazandó fogamzásgátlásról. A gyógyszeradagolás befejezésekor (a vizsgálat végén) mindenképpen ellenőrző terhességi tesztet kell végezni. A szisztémásan felszívódó szerek esetében feltételezni kell a placentán történő átjutást, illetve az anyatejjel történő kiválasztódást mindaddig, míg az ellenkezője nem bizonyított, ezért általában a szoptató nők bevonása eleve nem javasolt.

A gyermekek bevonása a klinikai vizsgálatokba

A gyermekeken végzett vizsgálatokra külön szabályok vonatkoznak. A szülői (törvényes képviselő) beleegyezés elengedhetetlen. Gyermekeken többnyire akkor végeznek vizsgálatokat, ha a felnőtt fázis II., III. vizsgálatokban kellő mennyiségű adat áll rendelkezésre. A vizsgálatok először inkább az idősebb gyermekeken végzendők, csak azt követően a fiatalabb életkorúakon, csecsemőkön, esetleg koraszülötteken.

A régi gyakorlat szerint egyszerűen a testsúlyra (testtömegre) vonatkoztatva átszámították a gyógyszeradagokat a gyermekgyógyászati használatra. Azonban azt tudnunk kell, hogy „a gyermek nem kis felnőtt”, és a legtöbb gyógyszerrel kapcsolatban nem történtek gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatok. Az emiatt történő „off label” alkalmazásra kényszerülő gyermekgyógyászok az általuk használt gyógyszerek mintegy 60%-át így kénytelenek használni, bár a nemzetközi irányelvek szerint növelni kell az új és a már ismert gyógyszerek gyermekkori biztonságos (vizsgálatokon alapuló) használatát. Gyermekgyógyász bevonása a klinikai vizsgálatok közé gyermekeken végzett vizsgálatoknál mindenképpen kötelező.

A klinikai vizsgálatok etikai kérdései

A II. világháború alatt a német és a japán haláltáborokban és a fogolytáborokban az embereken végzett orvosi kísérletek miatt előtérbe kerültek az orvosi vizsgálatok végzésének etikai kérdései. Emiatt alkották meg 1948-ban az úgynevezett Nürnbergi kódexet, mely már meghatározta a tájékozott beleegyezés, a tudományos megalapozottság, a kockázat-haszon elemzés szükségességét, megfogalmazta a legfontosabb alapelveket. Ugyancsak erről szólt a Genfi fogadalom, az Emberi jogok egyetemes nyilatkozata. Mérföldkő volt a Helsinkai deklaráció, amelyet 1964-ben a World Medical Association jelentett meg, ezt Tokióban (1975-ben), Velencében (1983), Hongkongban (1989), Sommerset Westben (1996), Edinburgh-ben (2000) és utoljára Szóulban

(2008) módosították. Ennek az alapvető, az emberen végzett orvosbiológiai kutatások etikai és szakmai alapelveit megfogalmazó dokumentumnak a jelentőségét az is bizonyítja, hogy mindmáig minden vizsgálati protokoll mellékleteként annak integráns részét képezi. Ismételten azonban botrányokat kiváltó vizsgálatokra derült fény, például az USA-ban (Tuskegee), az 1932-ben elkezdett, szegény afro-amerikaiakon végzett szifiliszvizsgálatokat a hatásos terápia (penicillin) 1944-es megjelenése ellenére, egészen 1972-ig folytatták, anélkül, hogy a beteget a megfelelő kezelésben részesítették volna. Csak 1976-ban tiltották be a börtönkísérleteket, és elég sok humán vizsgálatra került sor a résztvevők teljes körű tájékoztatása és beleegyezése nélkül. 1979-ben

fogalmazták meg az ezekről szóló Belmont-jelentést, amely ismét rávilágított az etikai alaptételek, mint például az emberi méltóság, a jótékonyság és az igazságosság tiszteletben tartásának követelményére. Ezek legfontosabb kérdése a tájékoztatás és a beleegyezés elnyerése minden vizsgálat megkezdése előtt.

A klinikai vizsgálatok alapján a gyógyszer-törzskönyvező hatóságnak bizonyítottan kell látnia a készítmény minőségét, hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát. Szükséges, hogy biztosítva legyen a vizsgálók alkalmassága, a klinikai adatok megbízhatósága, szükség esetén reprodukálhatósá-

ga, az alkalmazott minőségbiztosítási rendszerek megfelelősége, a papírösvény követhetősége. Minden humán klinikai vizsgálat azonban embereken végzett orvosbiológiai kutatásnak számít, és ezek során vizsgálni kell, hogy nem sérült-e a betegre vonatkozó önkéntesség elve, a személyiségi jogok és emberi méltóság, valamint a beteg joga a legmegfelelőbb orvosi kezeléshez. A vizsgálatok szakmai és etikai szempontjainak összeegyeztetésére, a szigorú követelmények pontos megfogalmazására alkotta meg az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) 1978-ban a GCP első változatát.

A GCP (Good Clinical Practice), a helyes klinikai gyakorlat

A Nürnbergi kódex, a Helsinki deklaráció, a CIOMS (International Guidelines of Biomedical Research Involving Human Subjects) elvei beépítésével a klinikai vizsgálatok gyakorlatának nyelvére „lefordított” irányelvként kialakultak a világ különböző régióiban használt GCP-k. Ezek közül a jelentősebbek az US GCP, WHO GCP, a skandináv országok által használt Nordic GCP, az EU GCP, az ausztrál GCP és a japán GCP. A sokféle előírás, szabvány megléte önmagában is nehezítette a vizsgálatok kölcsönös, világszerte történő elismerését, a hatósági és a gyógyszerfejlesztő munka hatékonyságát. Erre a felismerésre alapozva 1989-1990-ben az ICH (International Conference on Harmonisation) egyik munkabizottsága kidolgozta az egész világra egységes GCP-t, az úgynevezett ICH-GCP-t. Ez sikeresen teljesítette célját, lehetővé tette a klinikai adatok kölcsönös hatósági elfogadását, a gyakorlatban ezt érvényben lévő irányelvek és tervezetek formájában megvalósítva. Az ICH-GCP az emberen végzett vizsgálatokra vonatkozó nemzetközi etikai és tudományos minőségi szabvány, azon előírások gyűjteménye, amelynek megfelelően a klinikai vizsgálatokat megtervezni, végrehajtani és jelenteni kell. Biztosítja az adatok hitelességét, és garantálja a vizsgálatban résztvevők (önkéntesek, betegek) jogait, érdekeit, védelmét. Legnagyobb gyakorlati lehetősége abban áll, hogy a világon bárhol a GCP szerint végzett gyógyszervizsgálat jelentése egyértelműen elfogadható bármelyik gyógyszerhatóság részére, hiszen a GCP a je-

lentés tartalmára és formájára is egységes előírásokat tartalmaz, például a mellékhatásokra vonatkozó rész ugyanazon pont alatt tárgyalandó, még a táblázatok formáját és adattartalmát is pontosan előírja.

Az ICH-GCP rendszere különböző munkacsoportok és konferenciák során terebélyesedett ki. Az úgynevezett ICH Efficacy Guidelines, azaz az E-jelű hatékonysági irányelvek a következők: az E1 és az E2 a biztonságosság ellenőrzésére, az E3 a vizsgálati jelentések struktúrájára és tartalmára, az E4-gyel jelöltek a dózishatás-vizsgálatokra, az E5-ös az etnikai tényezők figyelembevételére (külföldi adatok elfogadása esetén) vonatkozik. Az E6 GCP maga a helyes klinikai gyakorlat. Az E7 a geriátriai és speciális populációkon végzett vizsgálatokra, az E8 és az E9 a klinikai vizsgálatok általános elveire, az E10 a statisztikai megfontolásokra, az E11 a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatokra, az E12 a terápiás kategóriák szerinti klinikai értékelésekre, az E13 és az E14 a klinikai értékelésekre, az E15 a farmakoökonomiára vonatkozik.

Az E-jelű irányelvek mellett megjelent a Q (Quality) vonatkozó követelményrendszer (Q1-Q10), az S-jelű (Safety) biztonsági követelményrendszer (S1-S8), az M-jelű (Medical), azaz az orvosi követelményrendszer (M1-M5). Az S-jelű Safety-előírások tulajdonképpen a preklinikai vizsgálatokra vonatkozó követelményeket írják le, és foglalják össze, az M-jelű a vizsgálatok során az orvosi terminológiákra és az adatkezelésre vonatkozik.

1997-ben született meg az Oviedói egyezmény az emberi lény jogainak és méltóságának védelméről a biológiai és orvostudomány alkalmazása során.

Az Európai Unió a harmonizációs törekvések jogi relevanciájának biztosítására megalkotta a 2001/20/EK-direktívát, amely kötelező útmutató a tagállamok részére az emberi használatra szülő gyógyszertermékek vizsgálata során betartandó GCP törvényi, regulációs és adminisztratív implementációjára. A direktíva harmonizálja a klinikai vizsgálatok szabályozását, illetőleg a követendő adminisztratív eljárásokat, jogi alapot biztosít a hatóságok, az etikai bizottságok működéséhez és a GMP/GCP elveinek maradéktalan érvényesítéséhez.

A GCP két oldala egyrészt az etikai, amelyik védi a vizsgálati alany jogait, egészségét, méltóságát, másrészt a minőségi, amellyel biztosítja a vizsgálat során nyert adatok minőségét, megbízhatóságát és ellenőrizhetőségét.

Magyarországon az OGYI P50-1992-es szakmai irányelve már szabályozta a GCP használatát a klinikai vizsgálatokban, 1994-től az OGYI kötelezően előírta alkalmazását a fázis I–III. vizsgálatokban. 2002-ben lépett hatályba a 23/2002 (V. 9.) EüM-rendelet az emberen végzett orvostudományi kutatásokról, ez valamennyi, nem gyógyszerrel végzett humán orvosbiológiai kutatásra vonatkozik. Ugyancsak 2002-ben lett hatályos a 24/2002 (V. 9.) EüM-rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról, ez a gyógyszerrel végzett vizsgálatokra vonatkozott, és jogszabályszerűen

kötelezővé tette a GCP használatát. Megalkotásukkor már figyelembe vették valamennyi erre vonatkozó nemzetközi etikai és jogi szabályt, irányelvet és egyezményt (Oviedói egyezmény, Helsinki deklaráció, 2001/20/EK direktíva, ICH-GCP), ennek köszönhetően Magyarország EU-csatlakozásakor, 2004-ben, ezek a rendelkezések teljesen megfeleltek az EU-szabályozásnak.

A rendelet alkalmazásával szerzett hároméves tapasztalat megfontolásai után került sor a „35/2005 (VIII. 26.) EüM-rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról” rendelet elfogadására, amelyik lényegében a 24/2002 EüM-rendeletre épül, azt pontosítja. További változásokat jelentett a „235/2009 (X. 20.) kormányrendelet az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálat, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól”. A kormányrendelet egységes keretbe foglalta a humán orvostudományi kutatások, a gyógyszerkészítményekkel végzett klinikai vizsgálatok, valamint az orvostechnikai eszközös klinikai vizsgálatok engedélyezési eljárását, ezzel párhuzamosan jelentősen módosították a 35/2005-ös EüM-rendeletet is. A módosítások célja a rendelet „áramvonalasítása”, a klinikai vizsgálatok szabályozásának olyan változtatása volt, amelyik csökkenti a bürokratikus elemeket, de nem csökkenti a vizsgálati alanyok védelmét.

ICH-GCP E6

A klinikai vizsgálatot végzők részére a legfontosabb az ICH-GCP E6, amelyik a Helyes klinikai gyakorlat követelményeit részletezi. Az ICH-GCP (E6) nyolc fejezetre oszlik.

Bevezetés és alapelvek

A rövid bevezető után hatvankét fogalom pontos meghatározását adja meg (ezek egy részét a magyar rendeletek, valamint mi is ismertetjük A klinikai farmakológiában, a gyógyszervizsgálatokban használatos, az irányelvekben és rendeletekben is meghatározott definíciók, rövidítések című fejezetrészben).

Alapelvek

A következő fejezet az ICH-GCP alapelveit rögzíti, tizenhárom alapelvet megnevezve:

- A klinikai vizsgálatok végzésénél be kell tartani a Helsinki deklarációból következő etikai alapelveket, az ICH-GCP irányelveit és a nemzeti hatóság előírásait (Magyarországon az Országos Gyógyszerészeti Intézet – OGYI tölti be a felügyeleti hatóság szerepét) (E).
- A vizsgálat megkezdése előtt az előrelátható kockázat-haszon arányt mérlegelni kell mind a vizsgálati alany, mind a társadalom vonatkozásában (E).

- A vizsgálati alany (önkéntes/beteg) személyi jogai, biztonsága és jólléte elsődleges, megelőzve a tudomány és a társadalom érdekeit is (E).
- A javasolt klinikai vizsgálat elvégzését az előzetesen rendelkezésre álló preklinikai és klinikai adatoknak megfelelően alá kell támasztaniuk (Sz).
- A klinikai vizsgálatoknak tudományosan megalapozottnak és érthetően részletezett vizsgálati tervben megfogalmazottnak kell lenniük (Sz).
- A klinikai vizsgálatot olyan vizsgálati terv alapján kell lefolytatni, amelyet előzetesen független etikai bizottság engedélyezett, vagy kedvezően javasolt (E).
- A szükséges orvosi ellátást és orvosi döntéseket csak szakképzett orvos vagy fogorvos nyújthatja, illetőleg hozhatja meg (Sz).
- A vizsgálatban résztvevő valamennyi személyt megfelelő betanításban, gyakorlatban és oktatásban kell részesíteni, hogy feladatát megfelelően elláthassa (Sz).
- A klinikai vizsgálat előtt valamennyi résztvevő alanytól (önkéntes/beteg) be kell szerezni a szabad elhatározásán alapuló beleegyező nyilatkozatot (E).
- Valamennyi, a klinikai vizsgálatra vonatkozó adatot olyan formában kell rögzíteni, kezelni és tárolni, hogy lehetséges legyen annak pontos jelentése, értelmezése és igazolása (Sz).
- A vizsgálat személyek adatait bizalmasan kell kezelni, az adatvédelmi szabályoknak megfelelően (E).
- A vizsgálati anyagok gyártása, kezelése és tárolása során be kell tartani a helyes gyógyszergyártási gyakorlat (GMP) szabályait. A vizsgálati készítményeket a vizsgálati terv előírásai szerint kell felhasználni (Sz).
- A vizsgálatok során minden tevékenységre kell szervezni a megfelelő minőségbiztosítást (Sz).

Az etikai és szakmai alapelvek nem választhatók el élesen, mégis E, illetőleg Sz betűvel jelöltük, hogy a két nagy csoportból inkább melyikbe sorolhatók.

A független etikai bizottság

A magyar terminológiában az Intézményi Kutatás-Értékelési Bizottság (IKEB) terjedt el, az ICH-GCP az „Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC)” megnevezéseket használja ugyanerre.

Az ICH-GCP vonatkozó fejezete meghatározza az etikai bizottság feladatait a vizsgálati alanyok érdekei védelmében, meghatározza azokat a dokumentumokat, amit az etikai bizottságoknak áttekinteni és ellenőrizni kell, az etikai áttekintés véleményezési lehetőségeit. Ugyancsak meg kell ítélnie a vizsgálók kvalifikációit, rendszeres időközönként (legalább évente egyszer) a futó vizsgálatokat, joga van további kérdéseket feltenni, a pénzügyi vonatkozásokat megvizsgálni. Meghatározza az etikai bizottság összetételének főbb irányelveit (legalább öt tag megfelelő tudományos és szakmai képzettséggel, legalább egy laikus tag, legalább egy, nem a vizsgáló intézményben dolgozó, csak a szponzortól, vizsgálóktól és a vizsgálóhelytől független tag szavazhat, a tagok névsorát és kvalifikációját vezetni kell, írásos formában kell rögzíteni és jegyzőkönyvezni az eljárásokat, meghívhatnak szakértőket az ülésekre). Rögzíteni kell a bizottság eljárási rendjét (a tagok értesítésétől kezdve az ülések gyakoriságáig). Valamennyi releváns dokumentációt legalább három évig (a vizsgálat lezárását követően) meg kell őrizni.

Magyarországon a klinikai vizsgálatok etikai véleményezését/elbírálását egyedül az ETT KFEB végezheti. A jelenleg érvényben lévő szabályozás az IKEB-eknek a klinikai vizsgálatokban csak marginális szerepet ad (szemben a nem gyógyszeres humán orvostudományi kutatásokkal, ahol továbbra is jelentős hatásköreik vannak az IKEB-eknek). Az érvényben lévő 35/2005-ös EüM-rendelet és a 235/2009-es kormányrendelet szerint a magyar engedélyezési hatósági jogkörrel az OGYI rendelkezik, csak ő engedélyezheti a klinikai vizsgálatokat. Az ETT KFEB szakhatósági állásfoglalást ad ki a vizsgálatról etikai-szakmai véleményként, és ezt az OGYI köteles figyelembe venni (elutasító ETT KFEB határozat esetén az OGYI nem adhatja ki az engedélyt). Jelenleg az ETT KFEB 27 tagból áll (orvosok, farmakológusok, laikusok/teológus és jogászok). Háromhetente üléseznek. Különösen figyelemmel kísérik a magyar nyelvű tájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot, eléggé érthető-e az önkéntesek/betegek részére, tartalmaz-e minden szükséges felvilágosítást, megfelel-e a formai követelményeknek.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI), mint nemzeti szakhatóság végzi a klinikai vizsgálatok teljes körű engedélyezését és ügyintézését. A honlapjukon szereplő dokumentációkat (kérelem, EudraCT formanyomtatvány, kémiai-farmakológiai

dokumentáció stb.) két példányban, akár elektronikus úton (CD-n) az OGYI-hoz kell beadni, az egyik példány alapján az OGYI különböző részlegei, osztályai szakmailag vizsgálják a beadványt. A másik példányt az OGYI továbbítja az ETT KFEB részére, majd az onnan beérkező szakhatósági állásfoglalás figyelembevételével hozza meg az engedély kiadását vagy elutasító döntését. Az EU-irányelvek értelmében erre 60 nap áll rendelkezésre. Mivel nálunk ez a duális rendszer működik, sajnos a legnagyobb erőfeszítések ellenére is, általában az engedélyezési eljárás (a beadástól a határozat kézbesítéséig) kitölti ezt a 60 napot. Egyre inkább versenyelőnybe kerülnek azok az országok, ahol garantálják a 30 napon belüli vagy még rövidebb döntést. Az engedélyező határozatról értesíteni kell a kérelmező vizsgálatvezetőt, az intézményt és az IKEB-et. A magyar jogszabályok az engedélyezés feltételül szabják, hogy a vizsgálóhely mint betegellátó intézmény rendelkezzen felelősségbiztosítással, és magára a vizsgálatra is legyen érvényes külön biztosítás. Az OGYI és az ETT KFEB engedélyezési eljárás hatósági díja jelenleg 450 000 Ft, amit előre kell befizetni, ehhez járul még a külön biztosítás költsége. Az IKEB-ek külön engedélyezésének 2009-es megszüntetését követően, sajnos a magyar egészségügyi intézmények az addigi hatósági eljárási díjat teljesen indokolatlanul, „Start-up fee” vagy más hasonló elnevezéssel (125 000–250 000 Ft), esetleg még növelve is azt, átmentették, és továbbra is külön számlázzák. A nagy nemzetközi vizsgálatsszervező cégek és a megbízók többféle okból is elég erőteljesen (első sorban etikai megfontolásokból) kifogásolják ezt, bár nekik külön terhet annyiban nem jelent, hogy egyszerűen levonják a vizsgálatért fizetendő díjból-áránlatból. Összességében egy gyógyszervizsgálati engedélyezési beadvány-kérelem elkészítése és díjtételei általában lényegesen meghaladják az 1 000 000 Ft-ot.

A vizsgálók

Az ICH-GCP negyedik fejezete 57 alpontban sorolja fel a vizsgálókra vonatkozó követelményeket és feladatokat.

A vizsgálók (vizsgálatvezető és vizsgáló orvos) Magyarországon orvosi vagy fogorvosi végzettséggel kell, hogy rendelkezzenek, ezen felül szükség esetén további szakorvosi képzettségek, gyakorlat, klinikai farmakológiai szakvizsga, GCP tanfolyami végzettség megkövetelhető. A vizsgálóknak ismerniük kell

a vizsgálati tervet, a készítményre vonatkozó előírásokat, el kell fogadniuk a vizsgálat monitorozását és auditálását. Vizsgálatvezető az a személy, aki a vizsgálóhelyen felelős a klinikai vizsgálat lefolytatásáért. Amennyiben a vizsgálatot többen végzik, akkor a vizsgáló a team felelős vezetője, és vizsgálatvezetőnek nevezhető (Principal Investigator – PI).

A klinikai vizsgálatot végző team bármelyik tagját „Subinvestigator-nak” vagy „Co-Investigator-nak” nevezzük. Ők a vizsgálatban a klinikai vizsgálathoz kapcsolódó eljárásokban vesznek részt, vagy a klinikai vizsgálathoz kapcsolódó döntéseket hoznak (beosztott orvosok, rezidensek stb.).

A vizsgálók felelősek a klinikai vizsgálat előkészítéséért, lebonyolításáért, a betegek vagy önkéntesek kezeléséért, az etikai és szakmai döntésekért, az ezekkel kapcsolatos gazdasági kérdésekért, a keletkezett dokumentumok megfelelő kitöltéséért, őrzéséért, archiválásáért.

A vizsgálóknak igazolniuk kell a végzettséget, a tapasztalatot, a szakképesítéseket és a hatóságilag előírt követelmények teljesítését. Ezt megfelelően egy önéletrajz (curriculum vitae – CV) bemutatásával lehet elvégezni. Az amerikai stílusú CV 1-2 oldal, főbb adatok a végzettségre, a szakképesítésekre, az eddigi és a jelenlegi munkahelyekre, a tudományos tevékenységekre, a tudományos társasági tagságok, a scientiometriai paraméterek és a mellékletként a jelentősebb publikációk (bár ma már a szponzorok általában a Pub-Medben vagy más adatbázisban úgymint ellenőrzik az illető publikációs tevékenységét).

A vizsgálónak írásos dokumentumban kell nyilvántartania azon megfelelően képzett személyek listáját, akik részére a vizsgálatot kapcsolatos feladatokat, jogköröket delegál (név, feladatkör, jogkör, aláírás, időpontok, valamint a helyettesítési lista). A vizsgálónak bizonyítania kell: rendelkezik azon lehetőséggel, hogy megfelelő számú személyt (beteget vagy önkéntest) tud bevonni a vizsgálatba az egyeztetett időszakban. A vizsgálónak bizonyítania kell, hogy elegendő idővel rendelkezik ahhoz, hogy megfelelően elvégezze és befejezze a vizsgálatot az előírt időszak alatt. A vizsgálónak bizonyítania kell, hogy megfelelő személyzet áll rendelkezésére és megfelelő klinikai háttérrel rendelkezik a vizsgálat időtartama alatt.

A munkatársak tájékoztatásával a vizsgálónak el kell érnie, hogy a közreműködő személyek megfelelően tájékozottak legyenek a vizsgálati tervről, a vizsgálati készítményről, a vizsgálatot kapcsolatos

feladataikról. (Leggyakrabban csak egy vagy két vizsgáló vesz részt az úgynevezett vizsgálói értekezleten, ahol mindent részletesen ismertetnek, ezért a vizsgálóhelyen a teljes személyzet részére tanácsos átadni ezeket az ismereteket).

A vizsgálat során megfelelően képzett orvosnak (a vizsgálatvezetőnek vagy a vizsgálónak) kell a vizsgálatmal kapcsolatos orvosi döntéseket meghozni. A felelősséget előre tisztázni kell (biztonsági kártya, ügyeleti szolgálat, helyettesítés, telefonszámok). A vizsgálat során és azt követően a vizsgálónak, ill. a vizsgálóhelynek a megfelelő egészségügyi ellátást biztosítani kell, különös tekintettel a nem várt mellékhatások (AE) kezelésére. A vizsgálatban résztvevőt tájékoztatni kell minden szükségessé váló kezelésről. A beteg háziorvosát tájékoztatni kell páciensének a vizsgálatba történő bevonásáról (amennyiben a beteg rendelkezik háziorvossal, és beleegyezik e tájékoztatás megadásába). Ideális az előre elkészített tájékoztató levél (vagy telefonos tájékoztatás). A vizsgált személy nem köteles megindokolni, hogy miért kívánja megszakítani részvételét a vizsgálatban. Ennek ellenére a vizsgálónak erőfeszítéseket kell tennie ezen indokok megismerésére (olyan formában, hogy a beteg jogait ne sértse).

A vizsgálatvezetőnek és a vizsgálóhelynek kapcsolatot kell tartania az etikai bizottságokkal, a vizsgálat az OGYI írásos engedélye nélkül nem kezdhető meg, és csak annak megfelelően végezhető. Az illetékes etikai bizottság kérésére az egész vizsgálat alatt vagy azt követően is rendelkezésre kell bocsátani a dokumentációt. A vizsgálat megkezdése előtt a vizsgálónak (vizsgálóhelynek) rendelkeznie kell az előírt engedélyező etikai bizottsági engedélyekkel. Írásos, dátumozott, aláírt okiratban kell engedélyezni az adott protokollt, az IC-t, az Amendmenteket, a vizsgálatban résztvevő személyek toborzási rendjét és minden egyéb írásos információt. A vizsgálatengedélyezési kérelemhez csatolni kell az Investigator's Brochure-t. Az IB-t a vizsgálat során rendszeresen fel kell frissíteni az újabb ismertté vált eredményekkel, ezeket meg kell küldeni az engedélyező etikai bizottságoknak. A vizsgálat során minden újabb dokumentumot be kell nyújtani az illetékes etikai bizottságnak.

A vizsgálati terv betartása igen fontos követelmény: a vizsgálónak az engedélyezett protokoll szerint kell eljárnia az egész vizsgálat során. A vizsgálónak, a vizsgálóhelynek és a szponzornak alá kell írnia a vizsgálati tervet (vagy egy külön nyilatkoza-

tot). A vizsgáló nem térhet el az engedélyezett protokolltól, nem hajthat végre változtatásokat a szponzor beleegyezése és az engedélyező hatóság-etikai bizottság írásos beleegyezése nélkül. Kivétel: valamilyen veszély elhárítása vagy technikai jellegű változtatás (pl. a monitor nevének, telefonszámának változása). A vizsgáló (vagy az általa kijelölt személy) köteles minden eltérést a protokolltól megfelelően dokumentálni, az eltérés indokát rögzíteni. A vizsgáló jogosult a protokolltól eltérni vagy azt megváltoztatni sürgős esetben, valamilyen veszély elhárítása érdekében. Köteles ennek leírását és esetleges változtatási javaslatát jóváhagyás céljából később előterjeszteni az engedélyező etikai bizottság, a szponzor és az engedélyező hatóság részére.

A vizsgálati készítmény tárolásával, elszámolásával kapcsolatos felelősséget a vizsgáló (vizsgálóhely) viseli. Lehetőség szerint ezen feladatokat gyógyszerésznek vagy megfelelő szakszemélyzetnek kell ellátnia. A vizsgáló, ill. a vizsgálóhely kötelessége, hogy megfelelően dokumentálja a vizsgálati készítmény beérkezését, tárolását, kiadását a vizsgáló részére, illetve a vizsgálati személyeknek. Ugyancsak dokumentálni kell a visszahozott vizsgálati készítményeket. Darabszámba kell a készletet és alakulását nyilvántartani – tablettánként, kapszulákként, ampullánként – majd egy az úgynevezett gyógyszerelszámolásban ezt rögzíteni. Nem megmagyarázható hiány (akár néhány tablettá is vagy fölös maradék) komoly kételyeket ébreszthet az auditorokban a vizsgálat minőségét és elfogadhatóságát illetően, volt olyan, hogy ilyen eset miatt az egész vizsgálatot nem fogadták el.

A dokumentációnak tartalmaznia kell a megnevezést, a darabszámot, a chargeszámot, a lejáratit, a kódolást, az időpontokat. Hazai rendelkezések szerint csak az intézeti gyógyszerertárba kerülhet a vizsgálati készítmény, ahonnan azonban megfelelően dokumentálva akár azonnal kihelyezhető a vizsgálóhelyre, ezt az ÁNTSZ ellenőrzi. A vizsgálati készítményt az utasításoknak megfelelően kell tárolni (hőmérséklet, fény, oldószerek, procedúrák, infúziókészítés stb.). A szállításért, a tárolási körülmények vizsgálóhelyen való megfelelő lehetőségéről, a kódolásról a szponzor köteles gondoskodni. A vizsgálónak kell biztosítani, hogy csak az engedélyezett protokoll szerint kerüljenek felhasználásra a vizsgálati készítmények. A betegeket részletesen tájékoztatni kell a készítmények megfelelő használatáról, az előírásokról, ezeket ellenőrizni is kell. Sok-

szor előírás, hogy a beteg minden vizitre hozza vissza a megmaradó gyógyszert, így a compliance is ellenőrizhető.

A randomizációs előírások betartásáért a vizsgáló felel. A kód feltörésének is a protokollban leírt módon kell történnie, ilyenkor dokumentálni szükséges a korai kódfeltörés indokát (tévedés, SAE stb.). Régebben kizárólag a lezárt borítékos módszer volt használatban, ma már nagyon gyakran ez csak telefonos/elektronikus módon végezhető.

A betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozat aláírásakor valamennyi etikai és GCP-előírást be kell tartani, ez a klinikai vizsgálatok jogi szempontból talán legfontosabb és legjobban ellenőrzött része. Az írásos betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozat szövegét előzetesen az etikai bizottságnak, ill. az engedélyező hatóságnak kell jóváhagynia. Az illetékes engedélyező szerv beleegyezése és megfelelő tájékoztatás után alá lehet íratni a vizsgálati személyekkel. A vizsgált személyeknek ezen információk birtokában kell döntésüket meghozniuk. A betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozat lehetőleg csak anyanyelven használható, nem tartalmazhat semmilyen megfogalmazást, amellyel a beteg vagy képviselője lemond bármilyen jogáról, vagy amelyik mentesítené a vizsgálatot, a vizsgálóhelyet vagy a szponzort a gondatlanságból bekövetkező események iránti felelősségtől. A vizsgáló vagy megbízottja köteles részletesen tájékoztatni a vizsgálandó személyt a vizsgálat valamennyi lényeges kérdéséről. Az írásos szöveg és a szóbeli tájékoztatás olyan megfogalmazásokat használhat csak, amelyek érthetőek a tájékoztatott személy vagy képviselője és a tanú részére, ez azt jelenti, hogy orvosi szakszavakat, megfogalmazásokat kerülni kell. A beleegyezés megszerzése előtt megfelelő időt kell biztosítani a döntés meghozatalához, a tájékoztatás megértéséhez, a kérdések feltevéséhez. (Szakértők szerint ez legalább fél óra). Általában nem kötelező, de ajánlott elfogulatlan tanúkkal is igazoltatni, hogy a tájékoztatás, aláírás megtörtént. A vizsgálati személy sajátkezű aláírása és dátumozása szükséges, ennek meglétét igen alaposan ellenőrzik (gyakori hiba, hogy az önkéntes vagy a beteg eltéveszti a dátumot, és akkor a papírforma szerint esetleg hamarabb alkalmaztuk a kezelést, mint ahogy a beteg beleegyezett a vizsgálatba – ez igen súlyos szabálysértés). Mindig tanácsos ellenőrizni, hogy a beteg az aláírása mellé megfelelő dátumot írt, nem szabad a beteg helyett bárkinek – gyakran a beteg kérésére – a dátu-

mot beírni. A monitorokat, az auditorokat külön kiképzik az ilyen esetek felismerésére. Amennyiben a beteg vagy törvényes képviselője nem tud olvasni vagy írni, elfogulatlan tanúknak kell aláírásukkal igazolni a tájékoztatás és a beleegyezés tényét és körülményeit. (Például gyakran elhangzik: „Nincs itt a szemüvegem”). A betegtájékoztatásnak és a beleegyező nyilatkozatnak tartalmaznia kell, hogy kutatásról van szó, a vizsgálat célját, a kezeléseket és a randomizáció lehetőségét, a procedúrákat, a beteg kötelességeit, a kísérleti jellegű részeket külön, a veszélyeket és kockázatokat, az elvárható hasznot, az alternatív kezelési lehetőségeket, a kompenzációt, az esetleges költségtérítést. A részvétel önkéntességét, a jogot, hogy bármikor, minden magyarázat nélkül is visszavonhatja a beleegyezését, hogy ennek nem lehet számára semmilyen „büntető” következménye, hogy a monitor, az auditor és a hatóság megtekintheti az eredeti klinikai dokumentációját, az orvosi titoktartás betartásának kötelezettségét, a további információk beszerzésének lehetőségét, a vizsgálat tervezett időtartamát, a bevontak számát. Nagyon lényeges, hogy a tájékoztatást adó vizsgáló orvosnak is saját kezűleg kell aláírnia és dátumoznia a dokumentumot. A vizsgálatba bevont személy részére át kell adni a betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat egy példányát, valamennyi későbbi változatát. Olyan vizsgálati személyek esetén, akik csak törvényes képviselőjük aláírása után vonhatók be (kiskorúak, gondnokság alatt állók), lehetőség szerint a vizsgálati személyeket is megfelelően kell tájékoztatni, és az ő írásos beleegyezésüket is szükséges elnyerni. (Az ICH-GCP irányelv 21 pontban sorolja fel a tartalmi követelményeket, a magyar 35/2005-ös EüM-rendelet is pontosan részletezi a tartalmi és a formai követelményeket, csak ezek teljesítése esetén engedélyezhető a vizsgálat). A betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozat szövegét az újabb információk beérkezésekor megfelelően át kell alakítani. Ismert olyan vizsgálat, ahol néhány év alatt a betegtájékoztató 8-10 újabb és újabb verzióját kellett engedélyeztetni – néha csak egy-két újabb mondat miatt vagy az időközben megismert előnyös tényekről – és a betegekkel ismételten alá kellett íratni a beleegyező nyilatkozatot.

Az adatkezelés és a jelentések területén a vizsgálóknak biztosítani szükséges az egyedi adatlapokban (CRF) beírt és a szponzor részére átadott adatok pontosságát, teljességét, időbeliségét és olvashatóságát. A vizsgáló kötelessége a dokumentáció pontos,

teljes, olvasható kitöltése. A CRF-be kerülő adatoknak meg kell egyezni az „forrásadatokkal” (SD). Minden változtatást, javítást a CRF-ben megfelelően dátumozva és aláírva lehet csak elvégezni, az eredeti láthatóan hagyásával. Az egészségügyben szokásos hibás bejegyzések lefestése – például Tipp-Ex használata – a legszigorúbban tilos a klinikai vizsgálati dokumentációban. A vizsgálónak (vizsgálóhelynek) a vizsgálat dokumentációját megfelelően kell tárolnia, és meg kell akadályozni megsemmisülésüket. Általában 15 évig – vagy az előírt ideig – tanácsos az alapidokumentumokat és a CRF-ek másolatát tárolni a vizsgálóhelyen. A nemzeti és EU gyógyszerhatóságok bármikor (gyakran évekkel később is) jogosultak a forrásadatok megtekintésére, bekérésére. A finansziális megállapodásokat a szponzor és a vizsgáló (vizsgálóhely) között rögzíteni kell. A dokumentációt szabványos archívumban őrizzük. (Ez ablak nélküli, csöveket, fűtőtesteket, elektromos berendezéseket nem tartalmazó, fémajtóval zárható, temperált hőmérsékletű és páratartalmú, tűz-víz és füstjelzővel biztosított helyiség, ahol minden belépést dokumentálni, a hőmérsékletet és a páratartalmat rendszeresen regisztrálni szükséges, a tárolt dokumentumokról pedig pontos nyilvántartást kell vezetni).

A vizsgálat állásáról évente összefoglaló tájékoztatást kell adni az etikai bizottság részére. Sok vizsgálatban előírás, hogy minden újabb beteg bevonását, gyógyszerelését stb. jelenteni kell, erre vannak telefonos, internetes megoldások.

A vizsgálóknak és vizsgálóhelynek minden súlyos, nemkívánatos eseményt haladéktalanul jelezni kell a megbízónak és az IKEB-nek (kivéve a vizsgálati terv vagy az IB által nem jelentendőnek minősített eseteket). Ezt követően részletesen, írásban is meg kell küldeni a jelentést, ezekben az önkéntes/beteg csak azonosító kóddal szerepelhet. Általában a CRF-ek tartalmazznak külön jelentési formulát a nem várt események jelentésére, valamint külön a SAE (súlyos nemkívánatos események) jelentésére. A rendeletek a megbízó kötelességévé teszi a magyar és az EU-hatóságok részére valamennyi SAE jelentését, ezek listázását. A nem SUSAR-t és nem SAE-t jelentő AE-eket a vizsgálók rögzítik, és a vizsgálati jelentésben jelentik a megbízó részére, aki köteles ezekről is nyilvántartást vezetni.

A megbízó (szponzor)

Az ICH-GCP ebben a fejezetben több mint hetven alponthoz részletezi a klinikai vizsgálatok során

a megbízóra háruló kötelezettségeket és felelősségeket.

A szponzor kötelessége megfelelő minőségbiztosítási rendszert üzemeltetni, a vizsgálat minden szakaszára. A megbízó feladatait részben vagy mindenre kiterjedően átruházhatja CRO-ra, de a végső és teljes felelősség mégis a megbízót terheli. Felelőssége, hogy olyan egészségügyi vizsgálószervezetet jelöljön ki, aki a vizsgálat megfelelő elvégzését biztosítja, ugyancsak felel a vizsgálat tervezéséért, a vizsgálati terv elkészítéséért. Felel a vizsgálat teljes menedzseléséért, az adatkezelésért, a vizsgálati alanyok és a vizsgálók pénzügyi kompenzálásáért, a finansziális részletek dokumentálásáért, a gyógyszerhatóságokkal való kapcsolatért. Az ő felelőssége a vizsgálati termékkel kapcsolatos információk eljuttatása, ezek előállítás, csomagolása, címkézése és kódolása.

A monitorozás megszervezése a szponzor kötelessége, a monitor a szponzor megbízottja, akit megfelelő kiképzés alapján választ ki erre a feladatra. A monitor kötelessége, hogy őrökjön afelett, hogy a vizsgálatot a vizsgálati tervnek és a törvényes előírásoknak (GCP-nek) megfelelően végezzék. A monitor jelenti az összeköttetést a vizsgálók és a megbízó között, előzetes monitorozási tervben kell meghatározni azokat az eseményeket, dokumentumokat, amit ellenőrizni kíván. A monitorozást megfelelő SOP-ok szerint kell végezni, általában a saját SOP-ok által előírt checklisták kitöltésével járnak el. Minden, a vizsgálati helyen végzett megjelenésről, valamint kommunikációról monitorjelentésnek kell készülnie, a legjelentősebb talált tényekről, az eltérésekről és a hiányosságokról, a levont konklúziókról és a szükséges javításokról. Magyarországon a monitorok orvosi vagy gyógyszerészdiplomával, illetőleg egyéb természettudományos felsőfokú végzettséggel kell, hogy rendelkezzenek. (Ezzel szemben az USA-ban és Nyugat-Európában ez szinte elképzelhetetlen, gyakran nővérek vagy akár könyvelésben jártas személyek is végeznek monitorozást megfelelő képzés után). A monitor szerepe a gyakorlatban: segít a nehézségek megoldásában, figyelemmel kíséri a vizsgálatot, az eredményeket megvitatja, az egyéni adatlapok kitöltését ellenőrzi, a hibák kijavításáról gondoskodik, elvégzi az SDV-t.

A szponzor is köteles auditálni a vizsgálatot, ehhez ugyancsak megfelelően végzett személyzetet kell kiküldenie. Mindig el kell végezni a vizsgálat indítása előtt az úgynevezett rendszerauditot, amely a teljes minőségirányítási rendszer hatékonyságát,

a GCP és a jogszabályok betartását, a SOP-ban előírt követelmények alkalmazását, a személyi anyagokat, a rendszeres tréningekről szóló jegyzőkönyveket, a tárgyi feltételeket (a műszerpark megfelelőségét bizonyító kalibrálási, hitelesítési és validálási dokumentumokat) ellenőrzi. A laboratóriumokban és az archívumokban a minták és dokumentumok kezelése, a hőmérséklet és a páratartalom rendszeres regisztrálása, a tűz-, a víz-, a füst- és a rágszálóvédelem biztosítása, a fagyasztók, hűtők riasztóberendezése mind idetartozik. A vizsgálataudit valamelyik konkrét vizsgálat ellenőrzése. Mindig előre elküldik az audittervet a vizsgálóhelynek, majd egy nyitó megbeszélést követően a dokumentáció ellenőrzése mellett személyes interjúkra kerül sor a vizsgálat résztvevőivel. Végezetül a záró megbeszélésen összefoglalják és megbeszélik a tapasztalatokat, kijelölik a szükséges javító intézkedéseket és ezek elvégzésének ütemtervét. Az auditjelentésben szereplő hibajegyzék hibáit kategorizálják (súlyos, közepes és enyhe hiba).

A hatósági auditot inkább inspekciónak is szokták nevezni, lényegében hasonlít a vizsgálati auditra, csak a tétje sokkal nagyobb, mivel bizonyos számú súlyos hiba esetén a hatóság nem fogadja el a vizsgálat eredményeit.

Az auditorok szűrőpróbaszerűen ellenőrzik a vizsgálatot, egyes eljárásokat azonban (beleegyező nyilatkozatok aláírása stb.) mindig teljes egészében megvizsgálják. A vizsgálati auditjelentéssel-bizonylattal (certificate-tel) a hatóságok előtt a megbízó teljes felelősséget vállal a vizsgálatért. A teljes dokumentációt, az eredményeket és a statisztikát feldolgozva készül el a „Final Clinical Study Report” (az úgynevezett végső klinikai vizsgálati jelentés), amelynek része az Audit Certificate. (A jelentés részleteit a legaprólékosabban szabályozza az ICH-GCP Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports.)

A multicentrikus vizsgálatokkal kapcsolatban külön kötelessége a megbízónak biztosítani, hogy a több vizsgálóhely okozta nehézségek ellenére egyenesen kerüljenek betartásra a vizsgálati terv előírásai, valamint a gyógyszerellátás és a kommunikációs kérdések megoldása.

A klinikai vizsgálati terv és módosításai (Protocol and Protocol Amendment)

A vizsgálati terv minden vizsgálat alapdokumentumának számít, megfelelő kialakítása és tudományos

integritása teszi lehetővé a sikeres klinikai vizsgálatot. A vizsgálati tervtől csak nagyon indokolt esetben lehet eltérni, módosítással, amit engedélyeztetni kell, vagy valamilyen vészhelyzet esetében. Az ICH-GCP szerint a következő a felépítése, bár természetesen vizsgálat-specifikus eltérések mindig lehetségesek:

Az általános információk egy része már a címlapon megtalálható, a vizsgálat címe, azonosító számai (kódszáma és külön az EudraCT szám). A vizsgálati fázis megnevezése, a vizsgálóhely és a vizsgálatvezető neve, pontos címe, telefon- és faxszáma, e-mail címe. A megbízó vizsgálatért felelős orvos vezetőjének neve, pontos címe, telefon- és faxszáma, e-mail címe. Az élőfej és az élőláb valamennyi oldalon elhelyezendő, ezeken a vizsgálat kódszáma, a vizsgálati készítmény megnevezése, a vizsgálóhely megnevezése, címe, elérhetőségei, a verziószám (dátummal) és az oldalszámolás szinte kötelező. A következő oldalakon, maximum három-négy oldalas szinopszisban kerül összefoglalásra a vizsgálat lényege (aki ezt elolvassa, az gyakorlatilag megismeri, hogy miről szól a vizsgálat). Ezután mindig egy táblázatos vagy grafikus Flow Chart (folyamatábra) következik, utána az aláírási oldal, egy vizsgálatvezetői nyilatkozat, arról, hogy vállalják a vizsgálat GCP szerinti elvégzését, majd a tartalomjegyzék és a rövidítések jegyzéke. Gyakran ezt követi egy, a vizsgáló intézeteket, a vizsgálatban résztvevő személyzetet, a laboratóriumot, az analitikai, a biometriai felelősök, a szponzor projektvezetőjének és a klinikai monitornak nevét, címét, elérhetőségét, valamint röviden a felelőségek megoszlását tartalmazó lista.

A háttérinformációk között ismertetik a bevezetőt, ebben a vizsgálati készítmény megnevezését, leírását, az előző preklinikai, és ha már vannak, klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalóját, amelyek a vizsgálatban jelentősek lehetnek, a készítmény rövid farmakokinetikai jellemzését, a potenciális mellékhatásokat és kockázatokat, a kockázat-haszon értékelését, azokat az irodalmi adatokat, amelyek jelentősek a vizsgálat szempontjából, és annak hátterét biztosítják.

Részletezik a vizsgálat céljait és értelmét.

A vizsgálati módszert és konstrukciót részletesen leírják, meghatározzák az elsődleges és másodlagos végpontokat, megadják a típust (például kettős- vagy placebokontrollált, paralel), és ezt egy sematikus diagrammal is ábrázolják.

A következő fejezet a vizsgálatban résztvevők kiválasztása. Pontosan fel kell sorolni a beválasztási

kritériumokat (Inclusion Criteria), valamint a kizárási kritériumokat (Exclusion Criteria), ezek behatárolják a bevonható önkéntesek/betegek körét. Tulajdonképpen ezek döntenek el, hogy mennyire lesz könnyű vagy nehéz a vizsgálati alanyok bevonása. Ugyancsak meg kell fogalmazni a vizsgálatból való visszavonási kritériumokat (azaz hogyan és mikor lehet a vizsgálatból/kezelésből egy beteget kivonni, milyen vizsgálatokat kell ilyenkor elvégezni, pótolni kell-e a kieső alanyt, és milyen követést írunk elő a vizsgálatból kivontak részére).

A vizsgálatban résztvevők kezeléséhez a vizsgálati terv tartalmazza az alkalmazásra kerülő kezeléseket/gyógyszereket, valamennyi készítmény nevét, dózisát, az adagolás menetét, a vizsgálati és követési periódusokat. Valamennyi megengedett vagy meg nem engedett kezelést/gyógyszert a vizsgálat előtt vagy közben, valamint azokat a módszereket, amellyel megítélhetjük a vizsgálatban résztvevő compliance-t. Ugyancsak meg kell adni a tárolási körülményeket, a gyógyszerelszámolás módját, a vizsgálati készítmények csomagolását és címkézését.

A vizsgálat hatékonyságának megítéléséhez meg kell adni a hatásossági paraméterek specifikációit, valamint a módszereket és időpontokat a hatásossági paraméter megítélésére, rögzítésére és elemzésére. Meg kell határozni a laboratóriumi és farmakokinetikai paraméterekhez a gyógyszer-koncentrációk mérését, a módszert, a validációt, a minták feldolgozását.

Fontos a tervezett statisztikai módszerek leírása, az esetleges köztes elemzés időpontjának megadásával, a tervezett esetszám megadása, a mintanagyságra elvégzett számítások, a tervezett szignifikanciaszintek, a vizsgálat befejezésének kritériumai, a hiányzó vagy felhasználásra nem kerülő adatok meghatározása, az eltérés a statisztikai tervtől.

A minőségbiztosítás és minőség-ellenőrzés során a vizsgálat etikai megfontolásait ismertetni kell. A tolerabilitási és biztonságossági értékeknek mindig szerepelni kell, a nem várt események meghatározása, a súlyos, nem várt események meghatározása, a mellékhatások kategorizálása, megítélése, a jelentési kötelezettségek megadása kötelező.

Meg kell határozni az adatkezelést és az adatok tárolását, a finansziális és biztosítási kérdéseket, a publikációs irányelveket.

Az irodalomjegyzék mellett a Helsinki deklaráció utolsó változatának teljes szövege mellékletként mindig szerepel a vizsgálati tervben.

A vizsgálói kézikönyv (Investigators Brochure – IB):

A kézikönyvnek tartalmaznia kell valamennyi, a vizsgálati készítményre vonatkozó klinikai és nem klinikai adatot, amely a tervezett vizsgálat szempontjából lényeges, beleértve az eddigi preklinikai és klinikai vizsgálatok rövid összefoglalásait. Az irányelv szerint mindig egy rövid, két oldalas nem meghaladó összefoglalás szükséges, majd egy bevezető, a fizikai, kémiai és farmakológiai tulajdonságok és a formuláció megadása. Ezt követi valamennyi eddig elvégzett releváns preklinikai (farmakológiai, toxikológiai és metabolizmus) vizsgálat rövid összefoglalója, lehetőség szerint táblázatos formák felsorolásával és használatával. Utána az emberre gyakorolt hatások tárgyalása (amennyiben ilyen vizsgálatok történtek) következik. Ennek során részletezni kell a humán farmakokinetikai és metabolikus adatokat, valamint a biztonságossági és a hatásossági vizsgálatokat, az esetleges ismert kockázatokat és mellékhatásokat (az előző vizsgálatok során észlelt tapasztalatok alapján). Ugyancsak meg kell adni, hogy mely országokban törzskönyvezett és forgalmazott a szer, és összefoglalni a forgalmazás során nyert tapasztalatokat.

A lezáró részben az adatok összegzése és a vizsgálók részére adott irányítás következik, itt szükséges valamennyi preklinikai és klinikai adat megbeszélése és ezek összefoglalása. Az irányelv megadja egy IB javasolt tartalomjegyzékét.

Nélkülözhetetlen dokumentumok

Azok a dokumentumok, amely egyenként vagy együttesen lehetővé teszi a vizsgálat menetének megítélését, értékelését, a keletkezett adatok minőségét. Az irányelv meghatározza a nélkülözhetetlen dokumentumok minimumát, és felosztja a vizsgálat klinikai fázisait megelőző, a klinikai vizsgálat során keletkező és a vizsgálat befejezése után keletkező dokumentumokra. Az irányelvben táblázatos formában felsorolja a dokumentumok címét, célját, és hogy hol kell azokat tárolni (a vizsgáló/vizsgálati hely vagy a szponzor archívumában). A megbízó (szponzor) tárolja az úgynevezett Trial Master File-t (a teljes vizsgálat fődossziáját). A vizsgálóhelyen kell összeállítani és tárolni a Site Master File-t (a vizsgálóhelyi iratgyűjteményt). A monitorok, az auditorok és a hatóságok jogosultak ezeket a dokumentumokat a helyszínen ellenőrizni vagy bekérni.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a GCP tulajdonképpen „egy fogaskerékszerű rendszer”,

amely értelmében szabályozott módon készül a vizsgálati tervtől kezdve a végső jelentésig minden. Valamennyi műszer és mérőeszköz hitelesítésétől a mindenre kiterjedő minőségbiztosításig felöleli

a klinikai vizsgálat teljes folyamatát, a hipotézis felállításától egészen a törzskönyvezés folyamatáig. Tulajdonképpen egy hihetetlenül bürokratikus, de a céljait elérő rendszer alakult ki.

Gyakorlati tanácsok vizsgálohelyek részére

Alapvető valamennyi szakmai és előírt törvényes rendelkezés betartása a klinikai vizsgálat során a gyógyító orvosként elfogadott terápiás és diagnosztikus szabadság elve itt nem érvényesül. Itt szigorúan a vizsgálati terv és a rendelkezések szerint kell eljárni. A beteg tájékoztatása és beleegyezésének elnyerése is sokkal szigorúbb követelmény az egészségügyben a betegellátás során megszokottnál.

A vizsgálatok végzésének lehetősége nagyon csábító az orvosok és az egészségügyi intézmények számára, mert külön bevételt, forrásnövekedést ígér a szokásos finanszírozási csatornákon kívül. Azonban a költségek (labor, diagnosztikus eljárások, külön befekvések, vizitek stb.) a társadalombiztosítás terhére semmiképp sem számolhatók fel. Tisztában kell lennünk azzal, hogy a megbízó érdeke néha éppen ez lenne, a szerződés során a pénzügyi feltételek kialakításában mindig számolnunk kell az ilyen kiadásokkal is. Csak a vizsgálati terv nagyon részletes tanulmányozása után tudjuk összeállítani a tényleges ráfordításokat, költségeket, így sokszor az összegszerűen jelentős felajánlott díjazás nem, vagy csak alig fedezi a tényleges költségeket. Mindig tisztázni kell, hogy vállalja-e a megbízó a drágább beavatkozások vagy diagnosztikus eljárások (például labor, CT stb.) költségeinek külön megtérítését, vagy úgy gondolja, hogy az benne foglaltatik az ajánlott díjazásban. Elsősorban a nem közvetlenül a megbízóval kötendő szerződések esetén előfordulhat, hogy a vizsgálat szervező cégek jelentős költségei nagyon lecsökkentik a vizsgálóknak fizetendő összeget. Ugyancsak helyes a fizetések ütemezését is végiggondolni, mert egy hosszabb idejű vizsgálatnál az utólagos fizetés csak esetleg évek múlva válik esetlegessé, míg az intézményre háruló költségek már az elején is jelentkezhetnek. Sokak tapasztalata az, hogy a klinikai vizsgálatokban nem igazán jártas intézményi jogászok, gazdasági emberek bevonása gyakran inkább nehezíti a megfelelő megegyezést, de éppen a fenti veszélyeket nem hárítja el. A kiváló szakember

vizsgálóknak (orvosoknak) gyakran szokatlan a szerződéses és pénzügyi kérdések ilyen jellegű előzetes végiggondolása és az ezekről folytatandó nehézkes tárgyalások.

A szerződéstervezetet mondatról mondatra tanácsos végigolvasni és végiggondolni, hogy mit jelentenek az abban foglaltak. Soha ne feledjük, hogy a megbízók által javasolt szerződéstervezetet nagy gyakorlatú, igen jelentős ügyvédi irodák fogalmazzák meg, természetesen az ő érdekeiknek megfelelően. Gyakori, hogy olyan megfogalmazások szerepelnek, amelyek minél több felelősséget hárítanak át a vizsgálohelyekre, ezért különösen óvakodjunk a valamilyen célok el nem érése esetére kikötött levonások-bírságok vállalásától. Ráadásul gyakran külföldi (például angol) jogi formulákat-megfogalmazásokat használnak, különösen a felelősség kérdésében.

Nehéz kérdés az elvállalható esetszámok és a teljesítési időhatárok előzetes meghatározása-vállalása. Nagyon gyakori, hogy jelentős beteganyagunkra gondolva könnyen elérhetőnek látjuk az elvállalt betegszámokat, azonban a tapasztalat az, hogy általában a bevonási/kizárási kritériumok nagyon megosztják a lehetséges résztvevőket, ráadásul sokszor éppen az alkalmas betegek nem kívánnak részt venni a – megterhelő vagy időigényes – vizsgálatokban.

A vizsgálohelynek előzetesen törekednie kell a GCP-nek megfelelő körülmények biztosítására, mindig érdemes az ebben jártas szakemberekkel (klinikai farmakológus szakorvosokkal, minőségbiztosítókkal) konzultálni, mert ők előre felhívhatják a figyelmet a „gyenge” pontokra.

A vizsgálat során a teljes írásbeliséget, a megfelelő dokumentációt végig biztosítani kell, a CRF-ek, dokumentumok utólagos kitöltése rövid időn belül káoszhoz vezet, így nem lehetséges elfogadható minőséget biztosítani. A rendszeresen megjelenő monitorok, auditorok részére mindig alkalmas munkakörülményeket (külön helyiséget stb.) kell biztosítani.

tani, és javító szándékú javaslatokat mindig tanácsos követni.

A klinikai vizsgálatok jelentős bevételek mellett a teljes személyzetet fegyelemre, nagyon pontos munkavégzésre szorítják, ez általában később a szokványos betegellátásban is javítja a minőséget.

Forrásirodalom

Az egészségügyi miniszter 35/2005 (VIII.26.) EüM rendelete az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról. *Magyar Közlöny*, 2005/116, 6272–6287.

A 235/2009. (X. 20.) kormányrendelet az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostech-
nikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési el-

járásának szabályairól. *Magyar Közlöny*, 2009/148, 38475–38940.

The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research. <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>

Gachályi B, Lakner G, Borvendég J (szerk.): *Klinikai farmakológia a gyakorlatban*. Budapest, 2002. Springer.

Lakner G, Renczes G, Antal J (szerk.): *Klinikai vizsgálatok kézikönyve*. Budapest, 2009. SpringMed Kiadó.

WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
The Nurnberg Code. Levine, R (ed.): Ethics and regulation of clinical research. New Haven, 1986. Yale University Press.

A „Helyes klinikai gyakorlat” (Good Clinical Practice, GCP) irányelvei. http://www.ogyi.hu/dynamic/GCP_1.pdf

6. Az obszervációs klinikai tanulmányok résztvevőinek kiválasztása, a résztvevők számának meghatározása

Bereczky Zsuzsanna

A klinikai tanulmányok tervezése során a helyesen feltett tudományos kérdés és jó munkahipotézisek (és statisztikai hipotézisek) megalkotását követően elérkezett az idő a tanulmány protokolljának kidolgozására. Ennek elsődleges eleme a résztvevő vizsgálati alanyok számának meghatározása és a részvétel szempontjainak kidolgozása. E fejezet elsősorban az obszervációs (nem intervenciós) klinikai tanulmányok tervezése során felmerülő kérdéseket tárgyalja, az intervenciós tanulmányok e kérdéseivel a könyv 5. fejezete foglalkozik. Abból kell kiindulnunk, hogy egy-egy tudományos kérdés, probléma egy-egy bizonyos tulajdonságokkal rendelkező populációt érint (például myocardialis infarctuson átesett fiatal nők). A tanulmány elvégzése után az eredmények alapján levont következtetéseinket természetesen erre a populációra, a populáció minden tagjára kívánjuk kiterjeszteni. Ezt a populációt szokás *célpopulációnak* vagy *forráspopulációnak* is nevezni. Magától értetődik, hogy a célpopuláció minden egyes tagját nem áll módunkban vizsgálni egy tanulmány keretei között, sem idő, sem pénz nem áll elegendő mennyiségben rendelkezésre, illetve a földrajzi korlátokat is nehéz lenne legyőzni. E probléma áthidalására vezették be az *elérhető populáció* fogalmát, mely a célpopuláció olyan tagjait jelenti, akik térben és időben elérhetőek a vizsgálók számára (ez utóbbi populáció mérete természetesen sokkal kisebb az előzőnél). Hiába elérhető elvben egy adott személy, de a gyakorlatban mégsem hozzáférhető, ha elutasítja a vizsgálatban való részvételt, vagy valamilyen egyéb ok miatt nem vonható be a vizsgálatba (lásd később). Azt az előzőnél is kisebb csoportot, amelynek tagjai ténylegesen részt vesznek a vizsgálatban, *vizsgálati populációnak* vagy *mintapopulációnak* nevezzük. Ahhoz, hogy a vizsgálati populáció tagjain végzett mérések, beavatkozá-

sok, megfigyelések általánosíthatóak legyenek a célpopuláció tagjaira is, vagyis a minta reprezentatív legyen, nagyon gondosan kell beválogatnunk a vizsgálati alanyokat, lehetőleg minimalizálva a mintavételből adódó hibákat. (Megjegyezzük, hogy epidemiológiai és statisztikai szempontból „mintán” a vizsgálati populáció tagjait értjük, és nem a belőlük származó, pl. vér vagy DNS-mintákat, „mintavételen” pedig azt az eljárást, melynek során elérhetővé tesszük az adott vizsgálati alanyokat a vizsgálat számára.) Nagyon sok klinikai tanulmány a mintavétel helytelensége miatt „bukik meg”, és a belőle származó következtetések nem alkalmazhatóak az eredendően a tudományos kérdésben megfogalmazott célpopulációra. A súlyos mintavételi hibákat tartalmazó tanulmányok közlése nehézségekbe is ütközik; ma már minden rangosabb folyóirat részletesen kéri a vizsgálati populáció részletes jellemzését és a beválogatás szabályait. Minél szofisztikáltabb mintavételi eljárásokat alkalmaz egy tanulmány, annál inkább általánosítható az abban kapott eredmény a célpopulációra. A különböző mintavételi technikák befolyásolják a tanulmányhoz szükséges (és az előzetesen kiszámított) mintanagyságot, valamint megszabják az adatelemzés statisztikai módszerét is.

A résztvevők beválogatásának tervezése az ún. *beválogatási kritériumok* (inclusion criteria) megállapításával kezdődik. Alapvető beválogatási kritérium az a klinikai állapot vagy betegség, amire a kutatás irányul (például myocardialis infarctuson átesett egyének). Sok tanulmányban irányul a kérdés egy bizonyos korcsoportra (pl. fiatalok), nemre (pl. nők), vagy rasszra (pl. kaukázusi). Ezek a kritériumok mind a beválogatás részei lesznek, és a protokollban pontosan rögzíteni kell őket. A célpopulációt meghatározó kritériumok után a beválogatás

kritériumait tovább kell pontosítani, ami meghatározza az elérhető populációt. Ez alatt a beválogatás időtartamának és helyszínének meghatározását (pl. 2011. december 1. és 2012. december 31. között a Debreceni Egyetem, OEC Kardiológiai Intézetébe felvett személyek) értjük. A kritériumok felállításakor tartsunk mindig szem előtt két fontos dolgot: az egyik az, hogy minden kritériumot pontosan kell definiálnunk. Az előbbi példákat szemügyre véve megállapíthatjuk, hogy egy kritérium nem volt pontosan megadva: a „fiatal” helyett konkrétan meg kell adnunk azt, hogy hány évesek lehetnek a tanulmányban résztvevők, lehetőleg „-tól” „-ig” meghatározással. Itt jegyezzük meg, hogy a klinikai tanulmányok túlnyomó többsége felnőtteket érint, és általában a bevonási kritériumok között szerepel az, hogy a vizsgálandó személyek betöltötték a 18. (vagy 21.) életévüket. A másik fontos tényező annak figyelembe vétele, hogy minél több beválogatási kritériumot alkalmazunk, aminek a vizsgálati populáció tagjai meg kell, hogy feleljenek, annál kevesebb személyt tudunk egységnyi idő alatt bevonni a vizsgálatba, így a tanulmányunk kivitelezéséhez szükséges idő extrém hosszúra is nyúlhat, vagy a tanulmány kivitelezése egyenesen lehetetlenné válik. A fordítottja is veszélyes, minél kevésbé definiáljuk körültekintően a beválogatási kritériumainkat, annál több mintánk lesz ugyan, de annál pontatlanabb következtetést vonhatunk le az eredményeinkből, esetleg teljesen eltévelyedve az eredeti kérdésfeltevésünktől. Azért, hogy elkerüljük az eredménytelen, de drága vizsgálatokat, már a tervezés fázisában alkalmazzuk azt a szabályt, hogy csak a legszükségesebb beválogatási kritériumokat állítsuk fel, de azokat igen! Bár első látásra nem tűnhet fontosnak a beválogatás ideje és helyszíne, de ennek is lehet jelentősége. Ha például egy betegség szezonális ingadozásokat mutat, akkor a beválogatás időpontját ennek figyelembevételével kell meghatározni. Nem mindegy, hogy a primer betegellátó helyről (háziiorvosi rendelő) vagy tercier egyetemi központból történik a résztvevők toborzása. Az egy adott betegség súlyosabb tüneteit mutató betegeket általában speciális központokban fekvőbetegként kezelik, míg az enyhe lefolyást mutató eseteket esetleg csak a háziiorvos látja. Különösen nehéz definiálni az „egészséges” (kontroll) populációt. Azon túl, hogy az egészségesség relatív fogalom, és minden tanulmányban mások a szempontok, a mintagyűjtés kivitelezése is bonyolultabb, mint a beteg személyek

esetén. A magyarországi általános populációt reprezentáló személyek beválogatása során (például egy genetikai epidemiológiai tanulmány esetén) igen hasznosnak bizonyul a Háziiorvosi morbiditási adatgyűjtés programból (HMAP) származó minták használata. A HMAP a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskola és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat együttműködése révén 1998 májusában indult el Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyei ÁNTSZ-intézetek, illetve a csatlakozó háziiorvosi praxisok részvételével. Később csatlakozott a programhoz Bács-Kiskun és Komárom-Esztergom megye. A program célja olyan módszertan kidolgozása, bevezetése és tesztelése volt, mely megbízható, és az ország lakosságára nézve kor és nem szerint reprezentatívnak tekinthető adatokat szolgáltat a legnagyobb népegészségügyi jelentőségű betegségek prevalenciájáról és incidenciájáról. A programban jelenleg 106 háziiorvos részvételével a magyar lakosság mintegy 2%-a képviselt mind a keleti, mind a nyugati, mind pedig az ország középső részéről. A programban résztvevő háziiorvosi praxisok kor és nem szerint jól reprezentálják a programba vont megyék és az ország lakosságát. Az ezen praxisokból származó demográfiai adatok és DNS-minták segítségével több génvariáns (polimorfizmus) előfordulási gyakorisága került megállapításra a magyar általános populációban.

A beválogatási kritériumok mellett általában *kizárási kritériumokat* (exclusion criteria) is fel kell állítanunk. Ezek nyilvánvalóan csökkentik a bevonható alanyok számát, de annak érdekében szükség van az alkalmazásukra, hogy elkerüljük olyan személyek bevonását, akik valamely tulajdonságuk révén zavarják a tanulmány sikeres kivitelezését, vagy az eredmények értelmezhetőségét. Kizárási kritérium szokott lenni prospektív vizsgálatok esetén például a malignus betegség, mivel a résztvevő életkilátásait nagymértékben befolyásolja, így a követés során hamar „kieshet” a csoportból, vagy – gyógyszerhatásvizsgálatok esetében – a non-compliance, mivel ekkor nem biztosítható, hogy a vizsgált személy valóban beveszi-e a kijelölt gyógyszert. De kizárási kritérium lehet bármilyen betegség megléte, ami befolyásolhatja a vizsgálati gyógyszer hatását vagy a mérési eredményeket (például trombocita-funkciógátló terápia hatékonyságának vizsgálata esetén a trombocita-funkciózavarral rendelkező személyek). Általánosságban érdemes szem előtt tartani, hogy

minél kevesebb a kizárási kritérium, annál teljesíthetőbb a mintavétel, éppen ezért nagyon megfontoltnak kell lenni a kritériumrendszer kidolgozásakor. Ha nem vagyunk benne biztosak a vizsgálat tervezésének idején, hogy egy adott tulajdonság megléte zavaró lesz-e az adatok elemzése szempontjából a tanulmány végén, akkor eleve ne zárjuk ki az azzal a tulajdonsággal rendelkezőket, de az adott tulajdonság meglétét dokumentáljuk, így később figyelembe vehetjük.

A beválasztási és kizárási kritériumok megállapítását követően kell elhatározni a mintavétel módszerét. Alapvetően kétféle megközelítés létezik: *a valószínűségen alapuló és a nem valószínűségen alapuló mintavétel*. Utóbbi esetben a célpopulációt alkotó egyének nem azonos, vagy nem ismert eséllyel kerülnek a vizsgálati csoportba. Az ilyen szelektált bekerülés magában hordozza a szisztémás hiba lehetőségét, ugyanis előtérbe helyezheti bizonyos tulajdonságokkal rendelkező egyének bekerülését a tanulmányba, míg másokat kizár abból. Itt nyilván nem a tanulmány szempontjából kulcstulajdonságról van szó, hanem egyéb, olyan tényezőkről, melyek befolyásolhatják az eredményeket. Például, ha a bevonási kritérium (a tanulmány célcsoportja) mélyvénás trombózison átesett fiatal személyek, akkor kizárólag a Nőgyógyászati Klinikáról beválogatott személyek nem fogják megfelelően reprezentálni a célpopulációt, hiszen innen férfiak nem kerülhetnek be a tanulmányba. Bizonyos körülmények között a nem valószínűségen alapuló mintavétel mégis alkalmazható. A klinikai kutatásban gyakran találkozunk az ún. *kényelmes mintavételi eljárással*, ami a nem valószínűségen alapuló mintavételi módszer egyik altípusa. Itt arról van szó, hogy a beválogatási kritériumoknak megfelelő, olyan személyek kerülnek a tanulmányba, akik a vizsgáló számára kényelmesen elérhetők. Például, ha a vizsgáló a saját szakrendelésén megjelenő, a beválasztási kritériumoknak megfelelő személyeket vonja be a tanulmányába. Ez nyilván előnyös a logisztika és a költségek szempontjából is, azonban csak akkor alkalmazható, ha a bevonás folyamatos, vagyis a kijelölt mintagyűjtési periódus alatt *minden* személy bekerül a tanulmányba. Így a bevonásra szánt idő alatt minden potenciális résztvevőnek 100% esélye van bekerülni a tanulmányba. Ez a fajta mintagyűjtési forma a klinikai kutatásban számos kérdés megválaszolására alkalmas és elterjedt módszer.

A valószínűségen alapuló mintagyűjtési módszer az előzőeknél bonyolultabb és időigényesebb, az így létrehozott vizsgálati populáció azonban jobban reprezentálja a célpopulációt. A kulcsfogalom ebben az esetben a *random* mintagyűjtés, ami azt jelenti, hogy minden potenciális résztvevő előre meghatározott, ismert eséllyel kerül a vizsgálati csoportba. A leggyakrabban alkalmazott módszer az *egyszerű random mintagyűjtés*, amikor minden potenciális résztvevő azonos eséllyel kerül a vizsgálati csoportba, és senki nem tudja előre, hogy az elérhető személyek közül kik lesznek azok, akik bekerülnek. Ezt általában számítógép által generált random számok vagy random számtáblázat segítségével érik el. Például tételezzük fel, hogy egy vizsgálónak szüksége van 50 betegre, akik reprezentálják a célpopulációt (myocardialis infarctuson átesett 50 év alatti nőbetegek). Ekkor a komputer az elérhető populáció minden tagjának nevéhez hozzárendel egy számot (randszámot), majd sorba rendezi a számokat, és kiválasztja az első 50 számhoz tartozó személyt. A *szisztematikus mintavételi eljárás* azt jelenti, hogy valamilyen előre meghatározott szabály szerint választja ki a vizsgáló a résztvevőket a listájáról, például minden harmadik személyt, vagy minden személyt, akinek a TAJ számának második tagja 2-es, vagy a neve K-betűvel kezdődik. Ezek az eljárások nem ajánlatosak, ugyanis magában hordozza a populációban létező természetes periodicitás által okozott hiba lehetőségét, de manipulációra is lehetőséget ad. A *rétegzett random mintavételi eljárás* azt jelenti, hogy a vizsgáló alcsoportokat képez az elérhető populáción belül (pl. nők vs. férfiak) és az egyszerű random mintagyűjtés eljárását az adott alcsoportokon belül végzi el. A *klaszter mintavétel* adott természetes klaszteren (csoporton) belül történő random mintavételt jelent. Például az ország minden traumatológiai osztálya helyett csak néhány, a vizsgáló számára jól megközelíthető osztályról történik mintagyűjtés, persze azon belül a random mintavételi eljárást alkalmazva. Ez az eljárás magában hordozza az adott klaszter homogenitásából és a másik klasztertől való eltéréséből adódó mintavételi hiba lehetőségét. Van olyan helyzet azonban, amikor logisztikailag nem kivihető a valódi egyszerű random mintavétel, a statisztikai elemzéskor azonban figyelembe kell venni az előzetes csoportosítás tényét.

A résztvevők számának meghatározása

Statisztikai megfontolások

Miután meghatároztuk a mintavétel módját, meg kell határoznunk, hogy mekkora mintára van szükségünk, vagyis a résztvevők számát, ami statisztikai módszerekkel lehetséges. A metodika megértéséhez térjünk vissza egy kis időre a statisztikai hipotézisekhez. A nullhipotézisünk azt mondja ki, hogy nincs összefüggés két változó között a célpopulációban. A vizsgálati populációból származó adatok alapján a vizsgáló statisztikai számításokat végez annak megállapítására, hogy talál-e elegendő bizonyítékot a nullhipotézis elvetésére. Azt a valószínűségi értéket, ami megmutatja, hogy megismételt tanulmányokban (elvi lehetőség) mekkora valószínűséggel kaphatunk a jelen tanulmányunkhoz hasonló eredményeket, statisztikai szignifikanciának nevezzük, és „p”-vel jelöljük. Minél kisebb a p-érték, annál kisebb valószínűséggel kapnánk az adott eredményt a nullhipotézis igaz volta esetén (csupán a véletlen műveként), vagyis nagy a valószínűsége annak, hogy a vizsgált két változó között összefüggés van, azaz ellentmond a nullhipotézisnek. A p-értéket általában 0,05 alatt tekintik szignifikánsnak, ami 5%-os valószínűségi szintnek felel meg, azaz a nullhipotézis fennállása esetén csupán 5% lenne annak a valószínűsége, hogy a jelen tanulmányunkban kapott eredményekhez hasonlókat találjunk. Ha „p” kisebb, mint 0,05, akkor tehát a nullhipotézist általában elvetjük. (Itt jegyezzük meg, hogy a szignifikanciaszint más értékre is beállítható, szokás még 0,1-re, vagy 0,01-re is beállítani, lásd később.) Ezek ismeretében könnyen belátható, hogy a nullhipotézis birtokában egy tanulmány adatainak elemzésekor négyféle kimenetel, azaz következtetés alakulhat ki:

- a nullhipotézist nem vetjük el, és a vizsgált összefüggés valóban nem áll fenn az adott populációban (helyes következtetés),
- a nullhipotézist elvetjük, és a vizsgált összefüggés fennáll az adott populációban (helyes következtetés),
- a nullhipotézist elvetjük, miközben a vizsgált összefüggés nem áll fenn az adott populációban (helytelen, azaz fals pozitív következtetés, *I. fajú hiba*, valószínűségének jele α),
- a nullhipotézist nem vetjük el, miközben a vizsgált összefüggés fennáll az adott populációban (helyte-

len, azaz fals negatív következtetés, *II. fajú hiba*, valószínűségének jele β).

Az $1-\beta$ -érték a próba statisztikai ereje. A kutatónak vizsgálata tervezésekor már tisztában kell azzal lennie, hogy mekkora I. és II. fajú hibát enged meg tanulmányában. Ennek a döntésnek hatása van a mintaszámra; mindkét hibatípus bekövetkezésének esélye csökkenthető azzal, ha a tanulmány mintaszámát növeljük. Az α -érték, vagyis az I. fajú hiba valószínűsége tulajdonképpen a szignifikanciaszint, ez az, amit leggyakrabban 0,05-re állítanak be a tanulmány tervezésekor. Így 5%-ra állítják be annak valószínűségét, hogy hibásan vetik el a nullhipotézist (5% tehát például annak a valószínűsége, hogy miközben azt állítjuk az adataink elemzését követően, hogy az emelkedett XIII-as faktor szint összefüggésben van a myocardialis infarctussal, valójában a két változónak egymáshoz semmi köze). A β értékét 0,10-nek választva, azt mondjuk, hogy 10%-os II. fajú hibát tolerálunk a vizsgálatunkban, vagyis ekkora eséllyel engedjük meg, hogy egy valójában fennálló összefüggést „eltévesszünk” kimutatni. A próbánk statisztikai ereje ekkor 90%, vagyis ekkora biztonsággal tudunk szignifikánsnak kimutatni egy adott, fennálló összefüggést. Ideális esetben mind az α , mind pedig a β értéke 0 lenne, ekkor soha nem tévednénk sem pozitív, sem pedig negatív irányban, ez azonban a gyakorlatban nem teljesülhet, így csak arra tudunk törekedni, hogy ezek az értékek minél kisebbek legyenek. Igen ám, de minél kisebbre választjuk ezeket az értékeket, annál nagyobb mintaszámra lesz szükségünk a tanulmány során, hogy az előre elképzelt mértékű összefüggést (lásd alább) szignifikánsnak tudjuk kimutatni. A hosszú évek tapasztalata és a statisztikai, szakmai megfontolások alapján az α -t 0,01 és 0,10 közötti értékek (leggyakrabban, mint említettük, 0,05-nek), a β -t pedig 0,05 és 0,20 közötti értékek szokás választani.

Annak a valószínűsége, hogy a tanulmányunkban a magyarázó (prediktor) és a kimeneteli változó közötti összefüggést ki tudjuk-e mutatni, attól függ, hogy milyen erős ez az összefüggés. Úgy is megközelíthető a kérdés, hogy minél nagyobb a különbség két csoport között, azt annál könnyebb kimutatni. A résztvevők számának meghatározásához szükség van ennek a kimutatni kívánt összefüggés (vagyis

különbség) nagyságának a megállapítására. A kérdés úgy is feltehető, hogy mekkora legyen az a legkisebb különbség a vizsgálati csoportok között, amit, ha fennáll, a statisztikai próba szignifikánsnak mutasson. Ez az angol nyelvű biostatistikai irodalomban „*effect size, ES*” néven ismeretes. Megfelelő értéket választani rendkívül nehéz, és tulajdonképpen meglehetősen szubjektív. A kutató a vizsgálat tervezésekor nyilvánvalóan nem tudja még, hogy milyen eredményeket fog kapni, és hogy mekkora különbség lesz egy adott változó tekintetében a két vizsgált csoport között. Könnyen belátható, hogy ha ezt az értéket igen nagyra választja meg, akkor relatíve kis létszámú vizsgálati populáció elegendő ahhoz, hogy a statisztikai próbák szignifikánsnak mutassák a két csoport között fennálló különbséget. Minél nagyobb létszámú a vizsgálati populációnk, annál kisebb különbség mutatható ki szignifikánsnak a tesztek során. A kutató felelőssége olyan értéket választani, amely klinikai jelentőséggel bír, azonban még kezelhető nagyságú mintaszámot igényel. Ennek az értéknek a megválasztása függ a tanulmány céljától, a népegészségügyi témájú kutatásokban például sokkal kisebb különbségek is jelentősek lehetnek. A kimutatandó különbség megválasztásához segítséget nyújthatnak hasonló témában publikált korábbi tanulmányok, illetve annak körültekintő átgondolása, hogy a klinikum szempontjából milyen különbségnek lehet diagnosztikus, terápiás stb. jelentősége. Gyakran előfordul az a probléma, hogy az elvben rendelkezésre álló személyek száma korlátozott. Ilyen esetekben a kutató kénytelen „visszafelé” gondolkozni, vagyis azt számítja ki, hogy a rendelkezésre álló mintaszám ismeretében mekkora különbséget fog tudni kimutatni a tanulmányában. Vannak tanulmányok, amelyekben nem egyetlen hipotézis tesztelése a cél. Ezekben az esetekben akkor járunk el megfelelően, ha külön-külön meghatározzuk a kimutatni kívánt különbségeket, és a legnagyobb mintaszámot igénylő hipotézisnek megfelelő mintaszám elérésére törekszünk.

A kimutatandó különbség nagysága mellett fontos tényező annak *varianciája* vagy szórása is. Minél nagyobb egy paraméter varianciája (akár intraindivi-

$$\text{Standard deviáció [SD]} = \sqrt{\frac{\text{Sum}[(\text{individuális értékek-valódi átlág})^2]}{N}}$$

Ahol N = a vizsgálatban résztvevők száma

$$\text{Becsült standard deviáció [SD]} = \sqrt{\frac{\text{Sum}[(\text{individuális értékek-csoportátlág})^2]}{N - 1}}$$

6.1. ábra.

duális, akár interindividuális), annál nagyobb valószínűséggel lesz átfedő a két csoport, vagyis annál kevésbé fogja a statisztikai eljárás az átlagos különbséget szignifikánsnak kimutatni. Az egyének közötti variancia (vagy szórásnégyzet) definíció szerint a valós átlagtól való négyzetes eltérés átlaga. A szórás (SD) ennek a négyzetgyöke (6.1. ábra). Tekintettel arra, hogy a valódi átlagértéket általában nem ismerjük, ehelyett a képletben a csoportátlagot szokás használni, így az osztóba N helyett N-1 kerül.

Míg az SD azt adja meg, hogy az individuális eredmények mennyire térnek el a valódi átlagértéktől, addig egy másik fogalom, a *standard error of mean* (SEM, a mintaátlag standard hibája) azt mutatja meg, hogy az N egyénből álló csoportban számított átlagérték mennyire tér el a valódi átlagtól. A két fogalom között egyszerű összefüggés van (6.2. ábra):

$$\text{Standard error of mean (SEM)} = \frac{\text{standard deviáció (SD)}}{\sqrt{N}}$$

6.2. ábra.

A SEM csökkentésére is a mintanagyság növelése lehet megoldás. A képletből jól látható, hogy minél nagyobb a mintaszám, annál kisebb lesz a becsült átlagunk standard hibája, vagyis annál pontosabban megbecsüli, jobban megközelíti a tanulmányunkban elvégzett méréseink átlaga a valódi átlagot. Az összefüggésből az is látszik, hogy a pontosság, ami a SEM reciproka, négyzetes összefüggésben van a mintaszámmal, azaz ahhoz hogy például a becslésünk pontosságát megduplázzuk, a tanulmányban résztvevők számát meg kell négyszerezni.

Többszörös hipotézisek és post hoc hipotézisek

Amennyiben egy tanulmányon belül nem egy hipotézisünk van, hanem egyszerre több, akkor annak valószínűsége, hogy pusztán a szerencse folytán a nullhipotézisek közül valamelyiket el tudjuk vetni a statisztikai számításaink alapján, megnő. Ez azt eredményezi, hogy a fals pozitív összefüggések valószínűsége, azaz az I. fajú hiba esélye nő. Például, ha 20 hipotézist állítunk, és mindegyiknek a szignifikanciaszintje előre 0,05-re van beállítva, akkor annak valószínűsége, hogy legalább egy hipotézist elvetünk, $1 - 0,95^{20}$, vagyis 0,64, azaz 64%. Jól látható, hogy milyen veszélyes ez a tanulmányból levont következtetéseink számára. Élesen merül fel ez a kérdés a genomikai tanulmányok esetén, ahol százszámra tesztelik a géneket, polimorfizmusokat, és próbálják azokat kapcsolatba hozni egy adott körképpel. Ilyen esetekben nyilvánvaló, hogy az α értékét eleve nagyon alacsonyra kell állítani, hogy a fals pozitív összefüggések kockázatát csökkenthessük. A Bonferroni-korrektúra azt jelenti, hogy a szignifikanciaszintet elosztjuk a tesztelésre váró hipotézisek számával. Az előző példából kiindulva, ha a szignifikanciaszintünk 0,05 volt, a tesztelni kívánt hipotézisünk 20 darab, akkor erre a tanulmányra a választandó új α -értékünk 0,0025 lesz minden egyes hipotézisre. Ez a mintaszám jelentős növelését teszi szükségessé (lásd később). A Bonferroni-korrektúrákat sokan túl szigorúnak tartják abból kiindulva, hogy ha külön-külön tesztelve az adott hipotéziseket, megengedhető a nagyobb α -érték, akkor, ha mindezek egy tanulmányban vannak, miért nem? Az igazság valahol a két szélsőséges állapot között van: abban az esetben érdemes bevezetni a Bonferroni-korrektúrákat, ha az egy tanulmányban tesztelni kívánt hipotézisek száma meghalad egy tolerálható értéket (általában, ha több mint 10 hipotézis van egy tanulmányban), és ha az egyes nullhipotézisek elvetésének előzetesen feltételezett esélye kicsi. Ezen megfontolásokra jó példa az előbb emlegetett genomikai tanulmány.

Nemcsak a tanulmány tervezésekor merülhet fel bennünk több hipotézis, hanem a tanulmány kivitelezését követő adatelemzéskor is, ugyanis rábukkan-

hatunk nem várt összefüggésekre. Vigyázni kell azonban az ún. post hoc (utólagos) hipotézisalkotással, mivel nagy a fals pozitív találatok aránya, ezt egyesek a „zavarosban halászás” módszerének is hívják, és mereven elzárkóznak előle. A szélsőséges gondolkodás itt sem célravezető; az adatok elemzése során felvetődő hipotézisek gyakran kiindulópontjai lehetnek egy következő tanulmánynak, vagy ha a korábbi irodalmi adatok, tanulmányok, ismert biokémiai mechanizmusok alapján nem valószínűtlen az adott összefüggés fennállása, megerősítő szereppel is bírhatnak. Hasonlóan utólagos hipotézisek kialakulásához vezethet az adatok elemzésekor elvégzett (utólagos) csoportbontás, vagy ha egy adott változót újra definiálunk (például eredetileg dohányosnak tekintjük azokat, akik napi 1 dobozt, vagy annál több cigarettát szívnak el, majd az adatok elemzésekor meggondoljuk magunkat, és azokat tekintjük dohányosnak, akik naponta 5 száznál több cigarettát szívnak). Az utólagos hipotézisalkotás tehát nem tilos ugyan, de mindig kellő óvatossággal és kritikusan kell értékelnünk.

A tanulmány tervezésekor több, egymástól független hipotézis kialakításának is megvan az előnye, ugyanis egy adott vizsgálati csoportban, egyszerre több teória tesztelhető, ami időt és pénzt takarít meg. Egyszerre több, egymással összefüggő hipotézis is felállítható, ez azzal jár, hogy egy adott jelenségre, összefüggésre több bizonyítékot ad egyetlen tanulmány, így az adott összefüggés nagyobb biztonsággal állítható.

Ugyanakkor a többszörös hipotézis-felállítás – mint arra korábban már utaltunk – nehézkessé teszi a tanulmány tervezését, és bizonyos mértékben a kivitelezését is. Előbbi gondolatokat is összegezve azt ajánlhatjuk, hogy már a tanulmány tervezésekor állítsunk fel annyi hipotézist, amennyit klinikailag értelmesnek tartunk (inkább előbb legyen több hipotézis, mint utólag!), és válasszunk ezek közül egy elsődlegesnek tartott hipotézist, ami megadja a tanulmány fő célját (ezt a hipotézist a többszörös hipotéziseknél alkalmazott korrekció nélkül tesztelhetjük), és alapot szolgáltat a mintanagyság kiszámításához is.

A mintanagyság számítása

A fejezet előző bekezdéseiben tett megfontolások és az előző fejezetek alapján nyilvánvaló, hogy a mintanagyság számítása csakis világosan megfogalmazott és statisztikailag értelmezhető hipotézisek alapján lehetséges. A kimeneteli változóknak, a prediktoroknak, a mérési módszereknek, a kimutatni kívánt összefüggés erősségének vagy különbségének (effect size, ES), a varianciának és az adatok tervezett statisztikai elemzési módjának mind-mind jelentős befolyása van a mintanagyságra. A két fő komponens ezek közül a kimutatni kívánt különbség (ES) és az egyének közötti variancia. Minél kisebb különbségeket kívánunk kimutatni, és minél nagyobb a variancia, annál nagyobb mintaszámra van szükségünk a tanulmányban.

A mintanagyság számításának menete döntően attól függ, hogy milyen típusú tanulmányt szeretnénk kivitelezni. Alapvetően két fő típust érdemes itt megkülönböztetnünk, az analitikus és a leíró jellegű tanulmányokat (lásd 3. fejezet). Az előbbi típusú tanulmányok esetén a következő lépéseken kell végighaladnunk:

1. Meg kell fogalmazni a nullhipotézist és az alternatív hipotézist (azt is el kell dönteni, hogy egy vagy kétirányú az alternatív hipotézisünk).
2. Meg kell határozni a magyarázó (prediktor) és a kimeneteli változóink típusait. Emlékezzünk rá, hogy e változók lehetnek numerikusak (folytonos és diszkrét) vagy kategorikusak (ennek egy speciális formája a bináris adat). Ismernünk kell a mérési skálát, amin e változók elhelyezhetők: nominális skála (kategorikus változók esetén), ordinális skála (kategorikus változók sorba rendezve), intervallum skála (numerikus változók esetén) és arányskála (numerikus változók esetén valódi nullponttal).
3. Ha ismerjük a változóink típusát, akkor ez meghatározza, hogy milyen statisztikai próbával fogjuk azokat vizsgálni, illetve milyen próba szükséges a mintanagyság meghatározásához.
 - a) Ha például a *kimeneteli változónk kategorikus, a magyarázó változónk pedig numerikus folytonos*, akkor az elemzést a t-próbával fogjuk végezni. Például ha a már sokszor emlegetett, myocardialis infarctuson átesett fiatal nők esetét nézzük, a munkahipotézisünk úgy szól, hogy vezethet-e myocardialis infarctushoz az emelkedett XIII-as faktorszint. Itt a kimeneteli változónk a myocardialis infarctus megléte vagy hiánya (kategorikus változó, ezen belül is bináris), a magyarázó változónk pedig a plazma XIII-as faktorszintje (numerikus, folytonos változó).
 - b) Ha a *kimeneteli változónk numerikus folytonos és a magyarázó változónk kategorikus*, akkor az előzőhöz hasonlóan, t-próbát kell alkalmaznunk. Az előző példában szereplő elemeket meg is cserélhetjük, ekkor a munkahipotézisünk úgy szól, hogy vezethet-e a myocardialis infarctus (magyarázó változó) emelkedett XIII-as faktorszinthez (kimeneteli változó) fiatal nőkben.
 - c) Ha *mindkét változó numerikus folytonos*, akkor a minta elemzésére a korrelációs koefficienset kell használni (pl. vezethet-e a csökkent folsav szint emelkedett plazma homocisztein szinthez).
 - d) Ha *mindkét változó kategorikus*, akkor a választandó statisztikai megközelítés a chi-négyzet próba (pl. különbözik-e a XIII-as faktor Leu34 allélfrekvenciája a myocardialis infarctuson átesett populációban és az általános populációban egymástól).
4. A következőkben meg kell határozni a kimutatni kívánt különbség mértékét, és ahol indokolt, a varianciát is.
5. Be kell állítanunk α és β értékét a fenti megfontolások alapján.
6. Mindezen adatok birtokában végül használjunk mintanagyság-meghatározásra alkalmas és különböző statisztikai témájú könyvekben megtalálható táblázatokat vagy a megfelelő képleteket, legegyszerűbben pedig az interneten hozzáférhető, interaktív kalkulátorokat (lásd később).

Mintanagyság meghatározása t-teszt esetén

Az előbbi logikai sorozatban a 3/a, vagy 3/b esetekben alkalmazzuk. A t-teszt alkalmazhatóságának feltétele a folytonos változó normál (Gaussi) eloszlása. A gyakorlatban nem vagyunk ennyire szigorúak, a

t-próba többféle eloszlásnál is alkalmazható, kivéve nagyon alacsony mintaszám esetén (kevesebb, mint 40), vagy extrém kieső értékek esetén. A mintanagyság meghatározásához ekkor szükségünk van nemcsak a kimutatandó különbség értékére (effect size, ES), hanem a folytonos változó varianciájára is (tulajdonképpen az SD-t szokás meghatározni), majd ezekből ki kell számítani a standardizált kimutatandó különbséget, ami az ES és az SD hányadosa. A standardizált ES dimenzió nélküli szám, minél nagyobb, annál kisebb mintaszámra van szükség egy adott tanulmányban. A legtöbb tanulmány esetén értéke 0,1 felett van. Fontos kiemelni azt, hogy ha a tanulmányban a cél valamilyen változás kimutatása (pl. a kezelés előtt mért homocisztein-koncentráció értékét vetjük össze a kezelés után mért homocisztein-értékkel; itt a kimeneteli változónk a homocisztein-koncentráció), akkor a változás SD-jét kell meghatároznunk és nem magának a homocisztein-koncentrációnak az SD-jét. A változás SD-értéke általában kisebb, mint az adott paraméter SD-je, így a változások kimutatására irányuló tanulmányok általában kisebb mintaszámot igényelnek.

Illusztrációképpen képzeljük el a már ismert „történetet”:

A kutatási kérdésünk az, hogy vajon myocardialis infarctusban emelkedett-e a plazma XIII-as faktor koncentrációja a fiatal női populációban. A mintanagyság meghatározása során a következőképpen járunk el:

Megalkotjuk a nullhipotézist: „A XIII-as faktor koncentrációja nem különbözik a myocardialis infarctust elszenvedett és az egészséges fiatal nőkben egymástól.” Alternatív hipotézisünk így szól: „A XIII-as faktor koncentrációja eltér a myocardialis infarctust elszenvedett fiatal nőkben az egészségesekétől.” Ez kétirányú alternatív hipotézis, mert bár van elképzelésünk a változás irányáról (feltehetően magasabb a betegekben), de nem akarjuk kizárni az ellenkező irányú változás korrekt kimutatásának lehetőségét sem. Ezt kell, hogy kövesse az ES meghatározása: ha abból indulunk ki, hogy előttünk még senki sem vizsgálta ezt az összefüggést, tehát irodalmi adatunk nincs arra vonatkozóan, hogy mások mit találtak, akkor válasszuk azt a legkisebb különbséget, aminek klinikai vagy diagnosztikai szempontból jelentőséget tulajdonítunk. Jelen esetben tudjuk, hogy az egészséges egyének XIII-as faktorkoncentrációjának átlaga 21 mg/L, és azt gondoljuk, hogy 10%-os változás klinikailag már érdekes lehet, akkor

az ES esetünkben 2,1 mg/L. Korábbi vizsgálatainkból ismerjük, hogy a XIII-as faktorkoncentráció szórása (SD) az általános populációban 3,5 mg/L. A standardizált ES akkor 0,60 lesz. Állítsuk α -t a szokásos 0,05-re, β -t pedig 0,2-re. A mintanagyságot ezen paraméterek kalkulátorprogramba való bevitelével vagy a mintanagyságot meghatározó táblázatokban történő kereséssel esetünkben 45 főt kapunk csoportonként. Létezik egy egyszerűsített képlet is a mintanagyság meghatározására 30 főt meghaladó és egyenlő számú személyt tartalmazó csoportok esetén, 5%-os szignifikanciaszinten (6.3. ábra):

A.

$$\text{Csoportonként szükséges mintanagyság (n1 = n2)} = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{\left(\frac{\text{„Effect size”}}{\text{SD}}\right)^2}$$

B.

$$\text{Csoportonként szükséges mintanagyság (n1 = n2)} = \frac{16}{\left(\frac{\text{„Effect size”}}{\text{SD}}\right)^2} \quad \text{Ha } \beta = 0,2$$

C.

$$\text{Csoportonként szükséges mintanagyság (n1 = n2)} = \frac{21}{\left(\frac{\text{„Effect size”}}{\text{SD}}\right)^2} \quad \text{Ha } \beta = 0,1$$

6.3. ábra. Mintanagyság meghatározása folytonos változók esetén, két csoport összehasonlításakor

Z_{α} értéke 5%-os szignifikanciaszint esetén, ha kétirányú az alternatív hipotézisünk, 1,96 és Z_{β} értéke 80%-os statisztikai erő, azaz 0,2-es β érték esetén 0,84. Ha a statisztikai erő 90%, azaz β értéke 0,1, akkor Z_{β} értéke 1,28. Az („effect size”/SD)² hányados a standardizált „effect size”. A szövegben ismertetett példa esetén a b. pont alatt feltüntetett képlet alapján (ahol a β értéke 0,2) 44 főt kapunk csoportonként. Ha a statisztikai erőt növelni akarjuk, akkor a c. pont alatt feltüntetett képlet alapján (ahol a β értéke 0,1) 58 főt kapunk csoportonként.

Mintanagyság meghatározása chi-négyzet próba esetén

Ebben az esetben a kimutatni kívánt különbség (ES) nem más, mint az adott hatásnak kitett szemé-

lyek arányának különbsége a két vizsgálati csoportban. Vigyázzunk arra, hogy a kategorikus változók numerikusnak tűnhetnek, ha arányként vagy százalékban fejezzük ki azokat. Egy esetkontroll-vizsgálat során például, amely a myocardialis infarctus gyakoriságának különbségét dohányzók és nem dohányzók (kontrollcsoport) között kívánja feltárni, a következőképpen járunk el. Nullhipotézisünk: „A myocardialis infarctus aránya azonos a dohányosok és nem dohányzók körében”. Alternatív hipotézisünk: „A myocardialis infarctus gyakorisága eltér dohányosokban és nem dohányzóknak.” Ha ismerjük az irodalomból a nem dohányzók myocardialis infarctusának incidenciáját (legyen $p_0 = 0,1/\text{év}$) és legalább 10%-os különbséget ki akarunk mutatni a dohányos csoportban, akkor a dohányosokban elvárt gyakorisági érték $p_1 = 0,2/\text{év}$ lesz, a két csoport közötti különbség $0,1/\text{év}$. Állítsuk α -t a szokásos 0,05-re, β -t pedig 0,2-re. A mintanagyságot ezen paraméterek kalkulátorprogramba bevitelével vagy a mintanagyságot meghatározó táblázatokban történő kereséssel esetünkben csoportonként 219 főt kapunk. Ha megelégszünk egy egyoldalas alternatív hipotézissel, és az α -t erre vonatkoztatva adjuk meg 0,05-nek, akkor a szükséges mintanagyság 175 fő/csoportra csökken.

A kiszámítás egyenlete:

$$\text{Csoportonkénti mintanagyság} = 16p(1-p)/(p_0-p_1)^2$$

Ahol p a p_0 (a nem dohányzóknak a myocardialis infarctus incidenciája) és a p_1 (a dohányzóknak a myocardialis infarctus incidenciája) átlagát jelenti. Ezt a képletet alkalmazva az előbbi példánkra – a táblázatokból nyert adattól némileg eltérően – csoportonként 204 főt kapunk.

Mintanagyság meghatározása korrelációs koefficiens esetén

A korrelációs koefficiens (r) két folytonos változó közötti lineáris összefüggés erősségét mutatja meg. Értéke -1 és $+1$ közé eshet. Ha negatív, azt jelenti, hogy a két vizsgált paraméter között fordított összefüggés áll fenn, ahogy nő az egyik, úgy csökken a másik. Az r^2 („coefficient of determination”) pedig a kimeneteli változó varianciájának arányát jelenti, amit a magyarázó változóval fennálló lineáris összefüggése magyaráz. Például, ha r^2 értéke 10, akkor

ez azt jelenti, hogy a kimeneteli változó varianciájának 10%-áért a magyarázó változó felel. A klinikailag releváns legkisebb r -érték nehezen értelmezhető, ezért a mintanagyság meghatározását leegyszerűsítjük úgy, hogy az egyik változóból kategorikus változót képezünk, és akkor már alkalmazható a t-próbára vonatkozó számítás.

Speciális megfontolások, mintanagyság számítása a szokásostól eltérő esetekben

Az olyan kategorikus változókat, amelyek ordinális skálán helyezhetőek el (és nem binárisak), kétféleképpen is kezelhetjük. Ha elég sok kategóriánk van, és az átlag meghatározásának van értelme, akkor kezelhetjük folytonos változóként, gyakrabban azonban kevés kategóriánk van, ilyenkor érdemes bináris változóvá alakítani a kategóriáinkat, és ekkor már eljárhatunk a t-tesztnek vagy a chi-négyzet próbának megfelelő mintanagyság számítási eljárás szerint.

Túlélési elemzések esetén, ahol a kimeneteli változó folytonosnak tűnik (túléltek hetek), de mégsem az, hiszen a munkahipotézis alapján ez inkább azt jelenti, hogy a betegek mekkora hányada van még életben 6, 7 stb. hét múlva. A megoldás az, hogy binárisra kell tennünk a kimeneteli változót: adjuk meg azon betegek arányát, akik a vizsgálati periódus végén még életben vannak, így a mintanagyságot a chi-négyzet próba esetén alkalmazható módszerrel számíthatjuk.

Többváltozós analízisek esetén, amikor a vizsgálat számítás arra, hogy lesz több olyan változó (confounder), ami zavarja, azaz befolyásolja az összefüggést a magyarázó és a kimeneteli változó között, akkor a statisztikai elemzésekben korrigálnunk kell ezekre a zavaró tényezőkre. Erre számítva mindig nagyobb mintaszámra van szükségünk az alapesetben (zavaró tényezők nélkül) kalkulált értékekhez képest. Az, hogy mennyivel kell megnövelni a bevonandók számát, függ a zavaró tényezők prevalenciájától, a zavaró tényezők és a magyarázó vagy kimeneteli változó közötti összefüggés erősségétől. A zavaró tényezőkre való korrigálás lehetőségét magában hordozó statisztikai próbák a többszörös lineáris regresszió, a logisztikus regresszió, a Cox-analízis. A mintanagyság kalkulálásához leegyszerű-

síthetjük a helyzetet, és számolhatunk úgy, mintha ezek a tényezők nem lennének, majd „hozzáadunk valamennyit” a számított mintanagysághoz, de léteznek képletek, amelyek figyelembe tudják venni ezen zavaró tényezőket is.

Mintanagyság meghatározása leíró jellegű tanulmányok esetén

Ezek a tanulmányok nem rendelkeznek magyarázó és kimeneteli változóval, a vizsgálat célja nem valamilyen különbség kimutatása csoportok között, ezért a nullhipotézis és alternatív hipotézisek koncepciója nem alkalmazható. Az ilyen tanulmányokban a deskriptív statisztika elemeivel dolgozunk, úgymint átlag, arányok stb. Gyakran használjuk a konfidenciaintervallum kifejezést is, ami megbízhatósági tartományt jelent, vagyis mennyire megbízhatóan adtuk meg például egy mintaátlag értékét. A konfidenciaszintet általában 95 vagy 99%-ra szokás beállítani. A mintanagyság függ attól, hogy az adott vizsgálatban mekkora konfidenciaszintet fogadunk el, vagyis mennyire megbízhatóan akarjuk megadni az adott jellemzőt.

Ha a vizsgált paraméter folytonos (pl. plazmahomocisztein-koncentráció), akkor meg kell határozniuk e változó SD-értékét, a konfidenciaintervallum teljes szélességét és a konfidenciaszintet. Például meg akarjuk határozni az átlagos plazmahomocisztein-koncentrációt a Debreceni Egyetem orvostanhallgatói körében. Korábbi vizsgálatainkból tudjuk, hogy a homocisztein SD-je $5 \mu\text{mol/L}$. 95%-os konfidenciaszinten szeretnénk meghatározni egy $4 \mu\text{mol/L}$ -es tartományt ($2,0 \mu\text{mol/L}$ átlag alatt, és $2,0 \mu\text{mol/L}$ átlag felett). A standardizált tartomány ekkor $4 \mu\text{mol/L} / 5 \mu\text{mol/L}$, azaz 0,8. A táblázat alapján 25 résztvevőre lenne szükségünk.

Ha a vizsgált paraméter kategorikus, mint például egy diagnosztikus teszt esetén végzett szenzitivitás- és specificitásvizsgálat, akkor a következőképpen járunk el. Meg kell becsülnünk a vizsgált változó arányát az adott populációban, majd meg kell adni a konfidenciaintervallum kívánt szélességét, végül be kell állítani a konfidenciaszintet. Például, ha egy diagnosztikus teszt szenzitivitását akarjuk meghatározni, és arra számítunk, hogy a betegek 80%-a pozitív lesz az adott tesztben, 95%-os konfidenciaszinttel $0,80 \pm 0,05$ konfidenciaintervallumot választva,

akkor a becsült arány 0,20 lesz (azért nem 0,80, ami a 80%-nak megfelelő lenne, mert szabály szerint, ha a pozitivitást mutatók becsült aránya nagyobb mint 50%, akkor automatikusan a negativitást mutatók arányát kell figyelembe vennünk). A kívánt 95%-os konfidenciaszintnél a konfidenciaintervallum 0,1 ($0,05$ az átlagos arány alatt és $0,05$ felette). A táblázat alapján ekkor 246 beteget kell bevonnunk a vizsgálatba.

A mintanagyság kiszámítására irányuló táblázatok számos statisztikai könyvben elérhetők, de a számításokat ma már számos, a világhálón elérhető interaktív kalkulátor is segíti. Az alábbiakban felsorolunk néhány weboldalt, a teljesség igénye nélkül:

www.epibiostat.ucsf.edu/dcr/

www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps/

www.health.ucalgary.ca/~rollin/stats/ssize/

www.calculators.stat.ucla.edu/powercalc/

www.swogstat.org/statoolsout.html

Ezek mellett a statisztikai programcsomagok túlnyomó többsége is képes a mintanagyság kiszámítására. Némelyek csak egyszerűbb számításokat végeznek (pl. STATA, SAS), míg mások bonyolultabb és árnyaltabb kalkulációra is képesek (pl. Power Analysis and Sample Size, Power and Precision II, nQuery Advisor, StudySize). Egyik szoftver sem helyettesíti azonban a megfontolt és hozzáértő biostatistikus szerepét, legjobb, ha a tanulmány tervezésekor konzultációt folytatunk vele. Sok klinikai kutatást végző intézmény munkacsoportjaiban helyet foglalnak a statisztikusok is, hozzáértésükre az egész kutatás során folyamatosan szükség van.

A mintanagyságot csökkentő módszerek

Nagyon gyakran előfordul az, hogy hiába számítjuk ki precízen a mintanagyságot, nem tudunk kiállítani kellően nagyszámú egyént a vizsgálat céljára. Ilyen esetekben lehet szükség a mintanagyság csökkentését célzó eljárásokra, szem előtt tartva természetesen azt, hogy bármiféle módosítás eltéríthet bennünket az eredeti munkahipotézisünktől.

A mintanagyság csökkentésének egyik módja a folytonos változók használata kategorikus helyett (például magas koleszterin vs. alacsony koleszterin-szinttel rendelkezők aránya helyett adjuk meg a ko-

leszterinértékeket pontosan minden egyes résztvevő esetén). Másik módszer a párosított mérések kivitelezése, amikor az alkalmazható. Például, ha megmérünk egy paramétert a vizsgálat kiindulásakor (0. időpont) és a vizsgálati periódus végétével (1. időpont), akkor a kimeneteli változónk az adott paraméter két időpont közötti változása lesz, és nem a végpontnál mért érték. Ez azért jár a mintanagyság csökkenésével, mert a „változás” szórása általában alacsonyabb, mint maga a paraméter szórása. Kevesebb mintára lehet szükségünk akkor is, ha a méréseink pontosságát növeljük. Ha kisebb inter-individuális SD-vel dolgozunk, csökken a mintanagyság. A mintanagyság csökkentésének további lehetősége a többszörös kontrollok alkalmazása is, ami azt jelenti, hogy egy beteg személyre több kontrollt számítunk. A gyakoribb kimenetel választása is csökkenti a mintanagyságot.

A résztvevők toborzása

A toborzás módja igen változatos lehet, szinte csak a képzelet szabhat határt. Hirdethetjük a tanulmányt a médiában, megkereshetjük a potenciális résztvevőket levélben, e-mailen, telefonon stb. Amit mindig figyelembe kell vennünk, az az, hogy mindig lesznek olyan személyek, akik nem vállalják a részvételt, vagy menet közben lemorzsolódnak, esetleg a mérések során kiderül olyan betegségük, ami miatt ki kell ejteni őket a vizsgálatból. Mindezekre úgy tudunk felkészülni, hogy a résztvevők számának meghatározásakor a kiszámítottnál több személyt igyekszünk bevonni. A másik megszívlelendő tanács az, hogy a bevonás időszaka alatt rendszeresen ellenőriznünk kell a folyamatot, mert bármilyen, a bevonás közben elkövetett hiba később már kijavíthatatlan. A bevonás alatt természetesen nemcsak az adott személy beleegyezésének írásbeli rögzítését értjük, hanem – a tanulmány típusától függően – vérminta vételét, adatlap kitöltését, antropometriai és egyéb vizsgálatokat is. Az így keletkezett adatokat a bevonás időszaka alatt folyamatosan rögzíteni kell egy előre jól meghatározott formában, illetve a vér és egyéb mintákat szabályosan kell levenni, szállítani, feldolgozni és tárolni. Mindezek szoros nyomon követése elengedhetetlenül fontos a tanulmány sikere szempontjából. Szerencsés esetben erre

A mintanagyság vizsgálat közben történő változtatása

Elsősorban az intervenció tanulmányokra jellemző az ún. „interim analysis”, vagy időközi elemzés, melynek lényege, hogy a vizsgálat folyamán, egy bizonyos esetszám elérése után „vakon” megvizsgálják, hogy van-e statisztikai értelemben szignifikáns különbség pl. két vizsgált csoport között. A vakon történő elemzés azt jelenti, hogy a statisztikus nem ismeri azt, hogy melyik pl. a kezelt és melyik a placebo-csoport, de javaslatot tehet az időközi eredmények birtokában arra, hogy növeljék-e a mintaszámot. Amennyiben a kezdetben tervezett mintaszám növelése mellett döntenek, úgy a pozitív eredmények interpretációjához szigorúbb statisztikai feltételeket kell teljesíteni (alacsonyabb p-értéket kell elérni).

a feladatra az adott intézményen belül külön munkatárs áll rendelkezésre. A résztvevők toborzásának specifikus kérdéseivel e könyv 10. fejezete foglalkozik.

Forrásirodalom

- Browner WS, Newman TB, Hulley SB: Getting ready to estimate sample size: hypothesis and underlying principles. In Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 55–63.
- Browner WS, Newman TB, Hulley SB: Estimating sample size and power: applications and examples. In Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 65–84.
- Dattalo P: A review of software for sample size determination. *Eval Health Prof*, 2009; 32: 229–48.
- Goodman S, Blackford A: Estimating sample size. In Schuster DP and Powers WJ (eds): *Translational and experimental clinical research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005. 97–112.
- Hulley SB, Newman TB, Cummings SR: Choosing the study subjects: Specification, sampling, and re-

- ruitment. In Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 27–36.
- Johnson LL, Borkowf CB, Albert PS: An introduction to biostatistics: Randomization, hypothesis testing, and sample size calculation. In Gallin JI and Ognibene FP (eds): *Principles and Practice of Clinical Research*. 2nd ed. Academic Press of Elsevier, MA, 2007. 165–195.
- McGill JB: Recruiting research participants. In Schuster DP and Powers WJ (eds): *Translational and experimental clinical research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005. 54–66.
- Sevransky JE, Checkley W, Martin GS: Critical care trial design and interpretation: a primer. *Crit Care Med*, 2010; 38: 1882–1889.
- Yusen RD, Littenberg B: Study eligibility and participant selection. In Schuster DP and Powers WJ (eds): *Translational and experimental clinical research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005. 45–53.

7. A klinikai tanulmányok minőségirányítása és ellenőrzése

Hársfalvi Jolán

Minőség

Röviden a minőség a termék vagy szolgáltatás azon tulajdonsága, amely kielégíti a megrendelő vagy a szolgáltatást igénybevevő igényeit. A minőség a klinikai tanulmányok lehető legprecízebb és legpontosabb kivitelezésének a feltétele, amely a szakmai követelményeken felül az összes, vonatkozó minőségi követelmény ismeretével és alkalmazásával biztosítható. A vonatkozó minőségi követelmények ismerete és alkalmazása az egész szervezeten belül (szolgáltató, gyártó) minden dolgozóra, munkafolyamatra kiterjedő, de elsősorban irányítási feladat.

Minőségirányítás

A minőségirányítás megfelelően képzett szakemberek irányítási tevékenysége, a minőség biztosítása érdekében. Az irányításhoz különböző szervezetek standard leírásai szolgálnak alapként, például a magyar Szabványügyi Testület kiadványai, mint az MSZ EN 14 136, MSZ EN ISO/IEC 17 025, 15 189, amelyekről, és még más, alkalmazandó szabványokról, a testület honlapjáról lehet tájékozódni (<http://www.mszt.hu/>). A testület kapcsolatot tart az Európai Szabványügyi Bizottsággal (CEN, <http://www.cen.eu>), valamint a Nemzetközi Szabványügyi Szervezettel (ISO, International Organization for Standardization, <http://www.iso.com>) és sok más, a minőséggel kapcsolatos kérdésekkel foglalkozó szervezettel is.

A legújabb, hivatalos minőségügyi ismeretek alkalmazása feltétele a megfelelő irányításnak. Az ismeretek frissen tartásának forrásai lehetnek különböző, hazai és más minőségszervezetek honlapjai, mint laboratóriumokra vonatkozóan a Magyar Szabványügyi Testület (<http://www.mszt.hu>), a Nemzeti

Akkreditációs Testület (<http://www.nat.hu>), de érdemes a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság (<http://www.mldt.hu>) és az Egészségügyi Minisztérium (<http://www.eum.hu>) útmutatásait követni; az amerikai CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute, <http://www.clsi.org>) vagy a minőségoktatás amerikai zászlóvivőjének, *James O. Westgardnak* a honlapja, <http://www.westgard.com>.

Minőség-ellenőrzés

A minőség ellenőrzése a minőségbiztosítás része, amely specifikus szakmai és minőségismereteket igényel.

A minőség ellenőrzését szolgálják a belső és külső minőségellenőrző és értékelő vizsgálatok, amelyek ellenőrző anyagokkal történő vizsgálatokat és az eredmények értékelését végző programokba való bekapcsolódást jelentenek. Ezek a vizsgálatok nemcsak a folyamatos ellenőrzés, hanem a minőségjavítás érdekében is fontosak. A minőség-ellenőrzési anyagok és programok köre és gyakorisága vizsgálatonként különböző lehet. Megismerésük és alkalmazásuk az adott tanulmány részét kell, hogy képezze.

A külső minőség-ellenőrzés tulajdonképpen a különböző szervezetek jól megválasztott minőségbiztosító programjaiban való részvétel, kontrolljaiknak és standardjainak megfelelő alkalmazása. Külső minőség-ellenőrző szolgáltatást nyújt például a Külső Minőségbiztosítás Európai Társasága (EQALM, European Committee for External Quality Assurance, <http://www.equalm.org>), a finn Labquality (www.labquality.fi), amelyeket támogat a Klinikai Kémia és a Laboratóriumi Medicina Nemzetközi Szervezete

(IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, <http://www.ifcc.org>). Hazai külső minőségellenőrzési szolgáltatást nyújt a QualiCont társaság (<http://www.qualicont.com/>).

Audit

Az audit a jó klinikai vagy laboratóriumi gyakorlat megvalósulását, konkrétan a vizsgálattal kapcsolatos dokumentumok és tevékenységek rendszeres és független vizsgálatát jelenti, melynek célja, hogy biztosítsa a kísérleti alanyok jogainak tiszteletben tartását, biztonságát és a kísérleti adatok hitelességét. Az audit lehet egy adott vizsgálatot célzó ellenőrzés, a vizsgálóhely ellenőrzése, a vizsgálóhelyen végzett munkafolyamatok ellenőrzése, amelyet az adott feladatra akkreditált szervezet végezhet. Az ellenőrzési folyamat végén az auditálást végző szervezet egy adott időtartamra szóló igazolást szolgáltat arról, hogy az ellenőrzött egység megfelel valamilyen, a kiadott igazolásban pontosan megnevezett szabványnak, követelménynek, a rá vonatkozó jogszabályoknak stb. Az audit igen sok pénzbe kerülő folyamat, a költségeket a magát auditáltatni akaró egység, szervezet fizeti.

Akkreditáció

A laboratóriumok működésének vagy a vizsgálatok végzésének minőségét akkreditációs eljárásokkal lehet hivatalosan elismertetni. Az eljárásról jó összefoglalást ad Seres E. és Horváth A. fejezete A gyakorlati laboratóriumi medicina című, 2008-ban megjelent kötetben. Az akkreditációt erre specializálódott szervezetek végzik, mint például a magyar Nemzeti Akkreditációs Testület (www.nat.hu) a European co-operation for Accreditation (EA), International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) and International Accreditation Forum Inc. (IAF) stb. Az eljárás igen költséges. Megfelelő információt nyújtanak az eljárást végző szervezetek honlapjai.

Az auditnak és az akkreditációnak nem feltétlen van hatása a klinikai laboratóriumi kutatásra, de a gyógyszerkipróbálásokat is magában foglaló vizsgálatok esetén a gyógyszer kibocsájtója az auditált és/vagy akkreditált laboratóriumok eredményeit fogadja el a terméke vizsgálatának folyamatában.

A jó vagy helyes klinikai gyakorlat (Good Clinical Practice, GCP)

A jó klinikai gyakorlat a nemzetközi etikai és szakmai standardok harmonizálását és alkalmazását jelenti azokra a kutatásokra, amelyeknek alanya az ember. A GCP magában foglalja a tervezés, a kivitelezés, az eredmény keletkezésének és értékelésének minden lépését, valamint szolgálja az emberi jogok védelmét. Különböző, hivatalos vagy nemzetközileg elismert szervezetek foglalkoznak ezzel, például az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügylek Szervezete (FDA, U.S. Food and Drug Administration) vagy a Világ Egészségügyi Szervezet (WHO, World Health Organization). Jó összefoglaló tölthető le a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezettefejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet honlapjáról, www.ogyi.hu/dynamic/GCP_1.pdf

A jó vagy helyes laboratóriumi gyakorlat GLP (Good Laboratory Practice)

A GLP-előírások szolgálják a jó klinikai laboratóriumi vizsgálati eredményeket. A minőségbiztosítás, a helyes működés, a különböző szakmai és jogi előírás szerinti feltételek, a külső és belső követelmények biztosítása mind része a GLP-nek. A GLP célja a laboratórium hatékony működése, az eredmények nemzetközi szintű egységességének, precízségének, pontosságának a biztosítása, a biztonsági szabályok megfelelő szintű alkalmazása mellett.

* * *

Az alábbi négy fejezet arra ad egy kicsit részletesebb, de a gyakorlat számára még mindig nagyon vázlatos bepillantást, hogy hol van a minőség al-

kalmazásának helye a klinikai kutatásokban, és példaként bemutat néhány, főleg laboratóriumi alkalmazást is. A fenti, „Minőség” című fejezetben

bemutatott fogalomkörökbe tartozó ismeretekkel a klinikai laboratóriumokra vonatkozóan, amelyek a klinikai tanulmányok legerősebb adatait szolgáltatják, külön tantárgy foglalkozik.

A minőség témakörhöz, még a klinikai tanulmány munkálatainak megkezdése előtt, jól kell megválasztani a nevezéktant. Különbséget szükséges tenni például a vizsgálatok és a különböző objektív (fizikai, kémiai stb.) mérések között, amelyeket sokszor szintén vizsgálatként emlegetünk. A fejezet igyekszik a fogalmakat az előfordulásuk helyén tisztázni. Néhány fogalom több néven található a hazai és a nemzetközi irodalomban. Ezek a nevek alternatívként szerepelnek a szövegben.

A minőség röviden egy termék tulajdonsága. A klinikai kutatások, vagyis a tanulmányok eredménye (terméke) a hiteles és megbízható adat, amely a vizsgálatsorozatok eredménye. A vizsgálatok a jelenségeket olyan formában írják le, amelyek statisztikailag analizálhatók. A tanulmány értéke, valósága attól függ, hogy a tanulmány eredményeként tervezett változók (adatok, mutatók) milyen jól írják le a vizsgálandó jelenséget. Például a prosztata-specifikus antigén (PSA) szintje milyen jól jelzi a metasztázis közeledtét vagy egy alvászavar-kérdőív az alvás mennyiségét és minőségét fel tudja mérni stb.

A minőség és a klinikai tanulmányok/kutatás összefüggéseiben az alábbi séma szerint gondolkodhatunk: először meg kell fogalmazni a megismerendő jelenséget, utána meg kell tervezni, hogy milyen változókat akarunk vizsgálni, majd a vizsgálatokat magukat is, azok eszközeit, anyagait, módszereit tervezni kell. Ehhez közben ki kell jelölni a tanulmányo-

zandó populációt, meg kell határozni a mintaszámot, és ki kell jelölni a vizsgálandó paramétereket. Egyszerűbben: meg kell fogalmazni a kutatási feladatot, majd tervet kell készíteni és elvégezni a kutatási feladatot. Eközben rengeteg hibalehetőség van, amelyeket a tervben már számításba kell venni. A hibák megismerésének a folyamata a minőség témakörébe tartozik. A hibák a vizsgálatok velejárói, de mértékük a lehető legkisebbre szorítható, ha időben számolunk velük, illetve előre megvizsgáljuk a hibák jellegét és nagyságát. A kutatási feladat végén az eredményeket értékelni kell. Az eredmények értékelhetőségét az egyes vizsgálatok hibái nagymértékben befolyásolják. A vizsgálati eredmények akkor teszik általánosan jól megfogalmazható értékűvé a kutatást, ha azok valós méréseken, valós megfigyeléseken alapulnak.

A minőség szempontjából először azt kell megvizsgálni, hogy a vizsgálati mód megválasztása (a vizsgálat eredményének típusa) hogyan befolyásolja a vizsgálat információtartalmát. Azután a vizsgálat hibájának a minimalizálása a cél: a vizsgálatot úgy kell megtervezni, hogy precíz („precise”, véletlen hibától mentes) és pontos („accurate”, szisztemás vagy rendszeres hibától mentes) legyen, vagy a hibák a lehető legkisebbek legyenek. A hibák csökkentésével növekszik a vizsgálatok valóság tartalma (valósága), a tanulmányból körvonalazódó ismeretek általánosítható, egyetemes értéke.

A klinikai kutatások esetében az esetleges ismétlésekhez vagy későbbi vizsgálatokhoz külön figyelmet kell szánni a minták tárolására. A mintatárolás megtervezése és kivitelezése nagy szakértelmet és a szabályok szigorú betartását feltételezi. (Később erről is lesz szó.)

A vizsgálati eredmények osztályozási lehetősége/skálája

A vizsgálati eredmények alkotják a változókat, amelyeknek az információtartalma különböző. Egy klinikai tanulmány tervezésekor fontos az eredmények/változók vizsgálati módok szerinti osztályozási lehetőségét megvizsgálni, mert ezzel a statisztikai erősségét és a tanulmány értékét növelni lehet. Mindig cél a változókat alkotó eredmények különböző skálájú osztályozása, a speciális vizsgálati módok vagy a mérések szerint. A statisztika erősségének a növekedésével a vizsgálathoz alkalmazott minta-

szám csökkenthető (lásd a könyv 6. fejezetében). A fő osztályozási lehetőség a folytonos és a kategorikus változók szerinti csoportosítás.

Folytonos változók

A folytonos vagy diszkrét sorrendet alkotó eredmények a mennyiséggel jellemezhető vagy intervallumokba sorolható, folytonos változók. A mennyiség vagy az intervallum skálázható. Az eredmények elvileg folyamatosan változhatnak, végtelen skálát

alkothatnak, vagy végtelen sok intervallumba sorolhatók. Ezért ezeket folyamatos változóknak nevezzük. Elvileg végtelen skálán mérhetők, az információtartalmuk nagy. Például az emberek testsúlyát leíró számok a változók olyan halmazát alkotják, amelyben ahány ember súlyát mértük meg, annyi különböző szám lehet. A számértékek közötti különbség a méréséhez/vizsgálatához használt súlymérő eszköz érzékenységtől függ. Azonos a lehetőség a testmárgasság mérésének vagy a naponta fogyasztott csokoládé mennyiségének meghatározása esetén.

Azt a skálát, amelynek az egységei csak egész számok, diszkrétnek nevezzük, ilyen például a naponta bevett tabletták számát mérő „skála”. A diszkrét változók sok lehetséges értéket alkotnak, az információ típusa alapján tovább kategorizálhatók. Statisztikai analízis szempontjából a folytonos változókhoz hasonlóak, és a vizsgálatok tervezése céljából azokkal egyenértékűek, tehát az információtartalmuk magas.

A folyamatos változók információtartalma a számokkal végezhető statisztikai számolással, analízisekkel jellemezhető, például arányok, átlag, medián, standard hiba stb.

Kategorikus változók

Azokat a jelenségeket, amelyeket nem lehet kvantitatív módon jellemezni, a statisztikai analízisek szempontjából gyakran kategóriákba sorolással lehet a mérhetővel hasonlóná tenni. Leírásukra a kategorikus változók szolgálnak. Dichotómnak nevezik azokat a kategorikus változókat, amelyeknek két lehetséges értékük van (élő vagy élettelen például). Az angol szóból „magyarosított” kifejezés eredete a görög dikhotomia szó, amely két részre vágást jelent. Polichotómnak nevezik azokat a kategorikus változókat, amelyeknek kettőnél több lehetséges értékük van.

A nominális (név szerinti) változók tulajdonságok alapján különböztetnek meg egyéneket vagy tárgyakat, nincsenek rendezett kategóriái (például a 0-s vércsoport nem jelent többet vagy kevesebbet, mint a B-s vércsoport). A nominális változóknak vannak kvalitatív és abszolút jellemzői, amelyek jól mérhetők. A nominális változók nem képeznek sort, általában szám- vagy arányhalmazok, statisztikailag alacsony az információtartalmuk.

A nominális változóknak olyan kategóriái is lehetnek, amelyek szerint a jellemzők sorba szedhetők, például a fájdalom lehet erős, közepes vagy gyenge. Intervallumokba sorolhatók, azonban ezeknek a

változóknak mennyisége, a fájdalom nagysága nem mérhető. Ezekhez a jellemzőkhöz még további jellemzők tehetők, amelyek azonban nem változtatják meg a változók kategóriáját, mert számszerű vagy egységes különbségek nem jellemzik ezeket. Az információtartalmuk közepes, kevesebb mint a diszkrét változóké.

Mérőskála választása

Általános szabály, hogy legjobb folytonos változókkal dolgozni, mert azok statisztikailag jól jellemezhetőek, azok információtartalma növeli a statisztikai hatékonyságot. Egy olyan tanulmányban, amelyben különböző vérnyomáscsökkentő kezelések hatékonyságát vizsgálják, a vérnyomás mérésével a változás mértékét pontosan lehet jellemezni. Azonban a hipertenzív és normotenzív kifejezések alkalmazása korlátozza az értékelhetőséget.

A szabály alól vannak kivételek. Ha például a kutatás az alacsony születési súlyt befolyásoló tényezőket vizsgálja, a vizsgáló többet ér az életet fenyegető alacsony súlyú újszülöttek vizsgálatával, mint pontosan a születési súly alapján kiválasztott újszülöttek vizsgálatával. Ebben az esetben jobb az a kategorizálás, hogy sok újszülött közül a 2500 g alattiakat vizsgálják (dichotóm kategória). Azonban ebben az esetben is jobb a folytonos változót megtartani (például a pontos születési súlyt), mert később még szükség lehet rá. Például megadható, hogy 2350 g alatti súly esetén a rendellenességek gyakoribbak, tehát vissza lehet menni a súlyskála szerinti értékelésre.

Hasonló eset, amikor válasz szerint válogatjuk szét az eredményeket/változókat, sorba szedhető, nominális skálán. Például az ételek ízlés szerinti kiválasztása érdekében érdemes vagy hat kérdést megfogalmazni a nagyon szeretik és az egyáltalán nem szeretik kategóriák között (polichotóm kategória), majd később ezeket szeretik és nem szeretik kategóriákra lehet csökkenteni (dichotóm kategória).

Jó néhány jellemzőnek a kategorikus vagy számszerű leírása nagyon nehéz, különösen a fájdalomé vagy az életmódé. Ezek a jellemzők azonban nagyon fontos szerepet töltenek be a diagnosztikában vagy a kezelésben. Az objektív mérésekre való törekvés nagyon fontos a tudományos elemzések és a leíró statisztikák szempontjából. Az élet minőségének a leírására szolgáló standard kérdéssor például jól mutatja ezt a törekvést. Ha a vizsgálatok és az osztályba sorolások (klasszifikációk) jók, akkor az ismer-

reték objektivitása növelhető, az eltérések csökkenthetők, több lesz a tanulmány tudományos értéke.

A klinikai kutatás elengedhetetlen része a változók, illetve származásuk, tehát a vizsgálati módszerek hibalehetőségeinek a megismerése. A válto-

zók két nagyon fontos tulajdonsága a precizitás és a pontosság, amelyekről igen sok irodalom található; egyik, a jelen fejezet szempontjából jó forrás például *Hulley, SB* és szerzőtársai könyve (2007).

Precizitás/precision vagy reprodukálhatóság

Egy változó/vizsgálati eredmény precizitása azt jelenti, hogy mennyire azonosak az értékek az ismételt vizsgálatok alkalmával. Például a mérleg nagyon precízen mérheti a testsúlyt, míg az élet minőségére vonatkozó kérdésekre adott válaszok értékelésének precizitása nagymértékben függ az értékelést végző személytől. A precizitás erősen befolyásolja a tanulmány határfokát/értékét. Minél nagyobb a vizsgálatok precizitása egy adott mintaszám esetén, annál nagyobb az átlagok meghatározásának és a tudományos kérdések megválaszolásának a statisztikai biztonsága. A precizitás vagy az ismételhetőség mértéke a véletlen hibáktól függ. Minél nagyobb a hiba, annál pontatlanabb a vizsgálat. A vizsgálatok véletlen hibáinak a három fő forrása az alábbi:

Személyi variabilitások/különbségek/eltérések. Különböző megfigyelők vagy a vizsgálatokat végző személyek különböző szavakat használnak, amikor például kérdésekre adott válaszokon alapszik a vizsgálat; különböző lehet a technikai felkészültségük egy vizsgálat technikai kivitelezéséhez. A válaszok mindegyik szerint különbözhetnek.

Mérőrendszerek közötti variabilitások/különbségek/eltérések. Készülékek, mérőműszerek, reagensek között különbségek lehetnek a mérési elvek, a technikai megvalósítás szerint. Gyártási szám szerinti különbségek/eltérések lehetnek a reagensek és kittek esetén. Ezen különbségek felismerése validálási feladat, amelyet a vizsgálatok kezdetén kell elvégezni.

A vizsgálat alanyai közötti vagy alanyaira kiható variabilitások/ különbségek/ eltérések (biológiai variabilitás) is befolyásolják a vizsgálati eredményeket. Személyi különbségek a vizsgálatok közötti időszakban, a napszakok, hónapok szerint is befolyásolhatják a változókat.

A precízesség/precizitás/precízió kifejezés meghatározása

A precízesség egy vizsgáló személy vizsgálati eredményeinek precizitását/reprodukálhatóságát/ismételhetőségét vagy több személy által végzett vizsgálatok/ismételt vizsgálati eredmények közötti azonosságot (vagy azok közötti eltérések mértékét) jelenti. De jelenti a mérőrendszer/ek által szolgáltatott eredmények közötti azonosság vagy eltérés mértékét is.

A precizitás egy állapot, esemény vagy eredmény minőségi jellemzője, amelyet az ismételhetőség mértékével jellemezünk. Matematikailag ismételt mérések eredményeinek átlaga körüli szórás.

Általában úgy fogalmazzuk, hogy az eredmény pontos. A magyar pontosság szónak azonban több jelentése van, amelyet a minőség szempontjából külön kell választani. Azt mondjuk például, hogy pontos egy óra, mert éppen akkor mutat 12 órát, amikor a rádió jele hangzik fel. Pontatlannak mondjuk azonban az órát, ha a rádió jele előtt mutatja ezt az időt. Ilyenkor azt mondjuk, hogy siet. Tulajdonképpen többet mutat. Ekkor beállítjuk. Másnap ugyanabban az időben a rádió jele után mutatja az időt. Azt mondjuk, hogy késik. Ekkor kevesebbet mutat. Nap mint nap állítgatjuk, és hol többet, hol kevesebbet mutat. Ez egy pontatlan óra. Pedig nem arról van szó, vagy nem csak arról, hogy pontatlan, hanem arról, hogy nem precíz. Ha egy másik óra többet mutat valamennyivel, de nem állítjuk be, és másnap ugyanennyivel mutat többet, akkor erre is azt mondjuk, hogy nem pontos, pedig ez az óra pontos, csak nincs jól beállítva. A pontosság ilyen értelmezéséről a következő bekezdésben van részletesebb leírás. Ez a bekezdés a precizitásról vagy az ismételhetőségről szól.

A precízió folyamatos változó, gyakran az ismételt vizsgálati eredmények közötti állandó eltéréssel

fejezzük ki (SD, standard deviation vagy a mérés SD-je). Azonban, ha az ismételten mért értékek SD-je és az átlaga közötti összefüggés lineáris, amelyet Bland–Altman-ábrázolással lehet meghatározni, akkor a mérés precizitásának jellemzésére alkalmazható a variációs koefficiens (CV), amely az SD és az átlag hányadosa. Ne keverjük össze a variációs és a korrelációs koefficiens. Ez utóbbi két adathalmaz közötti összefüggést leíró függvény alkalmazhatóságát jellemző érték, egy mérés véletlen hibájának a megadására kerülendő az alkalmazása. Kategorikus változók esetén a százalékos egyezés és a kappa-statisztika az, amelyeket gyakran alkalmaznak.

A precizitás/precízió növelése

A véletlen hibák csökkentésének, a precízitás növelésének a lehetőségei öt csoportba sorolhatók. Ezek az alábbiak:

A vizsgálat módszereinek standardizálása. A klinikai kutatás minden lépésének standard eljárási leírás szerint kell haladnia, mert abban több, egymással együttműködő, de a saját feladatát jól ismerő személy dolgozik. Az eljárásleírások a műveleti lépések precíz megfogalmazásai, olyan írott utasítások, amelyek a kivitelezési leírásokon kívül kiterjednek arra is, hogy hogyan kell a környezetet és a vizsgálatokat előkészíteni, készüléket kalibrálni, kérdőíves vizsgálatot készíteni stb. (lásd a könyv 8. fejezetében). Ez az anyag az eljárásleírás része, a nagy tanulmányok elengedhetetlen része, de a kisebbekhez is javasolt az elkészítése. Még akkor is, ha egyetlen ember a vizsgálatok kivitelezője, az eljárásleírás, ez a specifikus írott útmutató mindegyik vizsgálat kivitelezésére, segíti a kivitelezőt, hogy egyformán végezze a vizsgálatokat a tanulmány egész ideje alatt, azonkívül a tanulmány eredményeinek közlésekor a módszer leírását szolgálja. Például egy tanulmány része egy gyógyszer által kiváltott antitestképződés vizsgálata. ELISA-ban (szilárd hordozóhoz kötött rendszerben, enzimmel jelzett antitesttel) mérik az antitest mennyiségét. Az enzim mennyisége az antitest mennyiségével arányos. Az enzim mennyiségét az aktivitásával lehet mérni. Az aktivitás a szubsztrátjával mérhető. Ezekben a reakciókban saját standard sor van, tehát a szubsztrátreakció csak jelzőreakcióként szerepel a módszerben. Általában azt írják a módszerek, hogy 15 perc

körül legyen az ideje. Azonban előfordulhat, hogy a vizsgálatot végző személy a szubsztrátreakciót különböző ideig engedi, és hosszabb reakcióidő esetén a standard sor a magas koncentrációtartományokban telítésbe megy. Ekkor a magas koncentrációjú minták értékelhetősége csökken. A hiba kijavítható, ha előírjuk a pontos reakcióidőt. Mivel a reakció szobahőmérsékleten történik, amely nem mindig azonos, ez további hibalehetőséget okoz, amely a hőmérséklet standardizálásával csökkenthető. Azonban az is előfordulhat, hogy a minta maga túl magas koncentrációban tartalmazza az antitestet, és a minták hígítása nem megfelelő. Ekkor a megfelelő mintahígítás után ismételni kell a mérést.

A vizsgálatot végzők oktatása és vizsgáztatása (tudásuk igazolása). Az oktatás a vizsgálatok technikai kivitelezésének egységessé tételéhez szükséges, különösen akkor, amikor sok személy dolgozik a tanulmányban. Igen hasznos egy formális tesztírás, amely a kivitelezési útmutatóban szereplő kivitelezés technikai szintjét magában foglalja, és a teszt teljesítése igazolja a kivitelezők tudását. Az előző példát folytatva, a vizsgálatot végző személy nem minden alkalommal távolítja el egyformán jól a nem kötött peroxidáz-jelzett antitestet (az enzimmel jelzett antitestet) a szubsztrátreakció előtt. A maradék jelzett antitest miatt magas jelet ad a mérés. Ha a vizsgálatot végző személy szakmai oktatása megfelelő, akkor ismeri ezt a hibalehetőséget, és nem követi el. A klinikai vizsgálatok számos területéről hozható még példa, mint a vérnyomásmérés helyességének vagy a betegazonosítás és az adatrögzítés módszereinek az ismerete stb. (lásd a könyv 9. fejezetében).

A készülékek, eljárások rendszeres felülvizsgálata. A mechanikai és elektromos készülékek szakemberek által történő rendszeres ellenőrzése vagy a műszerkönyv előírásainak megfelelő ellenőrzése feltétlenül szükséges. A módszerek kivitelezésének pontos leírása elengedhetetlen. A hiba csökkentésére való törekvés állandó felülvizsgálatot igényel. Például a minták 200-szoros hígítása van a módszertani leírásban. Azonban néha olyan a betegpopuláció, hogy magas a mérendő várható érték, ezért a mérési eredmények a standard görbe telítési szakaszára esnek, ahol igen nagy a számolásból eredő hibalehetőség. A hibalehetőség csökkentésének a módja, hogy pontosítani kell a leírást, nagyobb mértékű hígítást is be kell iktatni a mintakezelési és előkészítési protokollba. A kérdőíves vizsgálatok rendszeres ellenőrzése, a lehető legpontosabb megfogalmazása is

hozzájárul a precizitás növeléséhez (lásd a könyv 11. fejezetében).

A készülékek, mérőműszerek automatizálása. A vizsgálatot végző emberek közötti különbségeket az automatizáció és az önellenőrző kérdéslista megszünteti. Például a mintakezelés egyik nagy nehézsége, hogy a manuális pipettákkal 5-10 mikroliter alatt nagy hibalehetőséggel lehet dolgozni. Automatákban kapilláris pipettázással csökkenthető ez a hiba.

Vizsgálatok ismételése. Bármilyen forrásból származó véletlen hiba csökkenthető a vizsgálatok, megfigyelések számának növelésével. Ekkor az azonos mintából történő mérések számát növelni kell. A vizsgálati eredmények átlaga ilyenkor az eredmény. Ez a módszer azonban növeli a költséget,

több reagens és minta kell, a gépidő, a munkaidő is nő. Azonban a véletlen hibák hatékonyan csökkenthetők ezzel a módszerrel.

A tanulmány minden vizsgálatára külön meg kell határozni az elérendő precizitást (a minőségi követelmény részeként), és azt is, hogy betartásának milyen (szigorú) szabályai legyenek. A változónak a tanulmányban betöltött szerepe és fontossága alapján lehet ezt megtervezni úgy, hogy a költségek sem legyenek nagyobbak a szükségesnél. Általában az első két pontot/stratégiát (a standardizálás vagy megfelelő vonatkoztatási módszer, anyag alkalmazását és az oktatást) mindig be kell tervezni a tanulmányba. Az ötödik pont mindig csak egy utolsó lehetőség, akkor, ha megengedhető az alkalmazása.

Pontosság (accuracy)

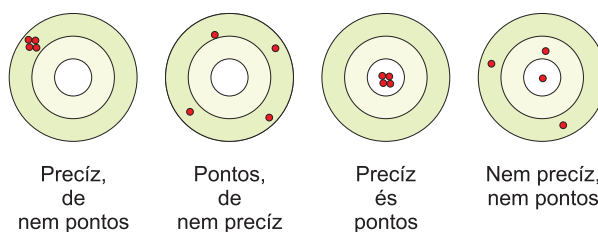
A szó jelentése a tudományos és a hétköznapi életben az, hogy mennyire közelíti meg valamelyik észlelés (mérés) eredménye a megfigyelt jelenség valódi értékét. A valódi érték teljes bizonyossággal nem ismerhető meg, de véges pontossággal megbecsülhető. Az eredmény biztosságát statisztikai analízissel lehet megadni. Technikailag ez egy méréssel és/vagy a számolással történő hasonlítás, amely vonatkoztatási módszer/eljárás vagy vonatkoztatási anyag/ok alkalmazásán alapszik. Például a szén-izotóp alapján történő kormeghatározás biztossága 50–70%, a születési dátumtól való számolás alapján 100%.

Egy változónak a valósága/accuracy annak a mértéke, hogy aktuálisan a változó mennyire tér el a tervezett értéktől. Ez nagyon fontos meghatározója a klinikai kutatás, a tanulmány valóságának (validity) – meghatározza annak mértékét, hogy a tanulmány mennyire megbízható eredményeken alapul, a tanulmány mennyire vonatkoztatható általában a populációra.

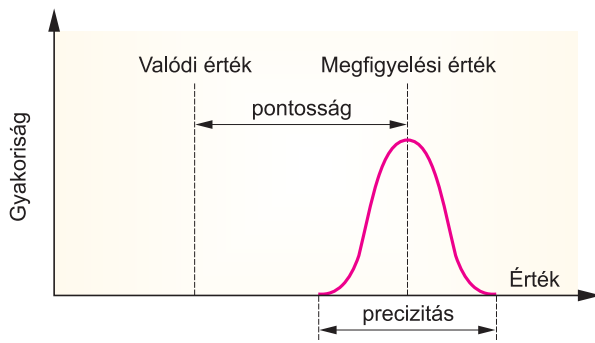
A pontosság különbözik a precizitástól, és a kettő nem kapcsolódik egymáshoz szükségszerűen. A változó többszöri mérésével határozható meg a precizitás, a pontosság pedig a mért és a kellő érték közötti különbség meghatározásával. A precizitás meghatározásának módja az ismételt mérések összehasonlítása. A pontosságot a standard anyaghoz való hasonlítással lehet meghatározni. A precizitás növelése az eredmények jobb értékelhetőségét teszi le-

hetővé, a pontosság növelése az eredményekből levonható következtetések nagyobb biztosságát eredményezi. Mindkettőnek nagy a tanulmányra való hatása. A precizitás csökkenésének oka a vizsgáló, a vizsgálandó vagy a készülék, műszer véletlen hibája. A pontosság csökkenésének az oka a vizsgáló, a vizsgálandó vagy a készülék, műszer rendszeres hibája.

Példával szemléltetve: szérumkoleszterint mérnek egy automatával, de egy másik automatára adott standard értékre van kalibrálva a vizsgálat. Ebben az esetben az automatizálás miatt precíz lehet a vizsgálat eredménye, de nem pontos, mert a kalibráció rossz lehet. A vizsgálatok precizitása és pontossága közötti összefüggést egy céltáblán, a találatok elhelyezkedésével lehet szemléltetni a 7.1. ábra szerint. A művelet (például a nyílvevő elhajítása) eredménye a találat. A művelet és az eredménye lehet precíz és pontos, de lehet ezek különböző variációja.



7.1. ábra. A precizitás és a pontosság sémás ábrázolása



7.2. ábra. A precizitás és a pontosság közötti különbség szemléltetése

A pontosság a szisztémás vagy állandó hiba (eltérés, torzítás, bias) kifejezésére használt fogalom. Minél nagyobb az eltérés, annál nagyobb a hiba és annál kevésbé pontos egy vizsgálat.

A pontosság és a precizitás közötti különbséget egy hisztogrammal és az alkalmazott statisztikai módszerekkel az alábbi ábra szerint lehet értelmezni (7.2. ábra). A grafikon Y-tengelyén a vizsgálati eredmények gyakoriságának a száma, az X-tengelyén az eredmények mérőskála szerinti értéke van feltüntetve. A megfigyelt vagy mért értékek gyakorisága haranggörbe szerinti eloszlást (Gauss- vagy normál eloszlás) mutat.

A mérés eredménye lehet pontos, de nem precíz; lehet precíz, de nem pontos. A mérés eredményét állandó nagyságú torzítás vagy véletlen szóródás hamisíthatja meg. Az ábrán feltüntetett valódi érték és mért érték közötti különbség nem fordulhat elő a gyakorlatban. Az ábrának csak szemléltetése a célja, amely eltúlozza a valódi érték és a helyes érték eltérését. Az orvosi laboratóriumokban a valódi érték többnyire a mért változók/adatok szóródásán belülre esik.

A pontosságnak három fő csoportja van, a precízióval említett hibák csoportjához hasonlóan.

Személyi pontatlanság/eltérések. Tudatos vagy nem tudatos vizsgálati vagy észlelési hiba, amelyet a vizsgálatot végző személy követ el. Például műszer működtetésével kapcsolatos vagy manuális vizsgálat közben, kérdőíves vizsgálatok kivitelezésében, szisztémás vagy rendszeres hibaként nyilvánulhat meg a vizsgálatvégző mindig azonos pontatlansága. Igen gyakori hiba a kalibráló anyagok gyártási szám szerinti különbségeinek/eltéréseinek figyelmen kívül hagyása.

Mérőrendszerek közötti variabilitások/különbségek/eltérések. Készülékek, mérőműszerek, módszerek

kalibrálási hibája vagy más működési hiba, például reagens vagy mintaadagoló részleges eldugulása.

A vizsgálat alanyai vagy alanyaira kiható rendszeres eltérések figyelmen kívül hagyása. Személyi különbségek, változók, a vizsgálatok előtti vagy közötti időszakban, a napszakok, hónapok szerint. Például ha a kortizolszint-méréshez a vérvétel mindig az esti órákban történik, akkor a kortizolszint mindig alacsonyabb lesz, mint a reggel vett vérből mért szint. Azonban befolyásolhatja ezt a szintet vérvétel előtti rendszeres reggeli futás. Vagy ha a lipidparaméterek vizsgálatára üdítő vagy cukros kávé fogyasztása után történik a vérvétel, mert a vizsgálandó egyén nem tartja be a szabályokat, akkor a trigliceridszint mindig emelkedett lesz. A táplálkozási vagy az alkoholfogyasztási szokásokra vonatkozó kérdésekre adott válaszokat befolyásolhatja a vizsgálandó egyén tájékozottsága az adott ételmszer vagy ital hatásáról. Gyógyszerek befolyásoló hatásának a figyelmen kívül hagyása is igen gyakori hiba, mert arról nem ad megfelelő tájékoztatást a vizsgálandó személy.

A vizsgálatok tervezett pontossága általában megfelelő standard anyaghoz vagy eljáráshoz való hasonlítással érhető el („gold standard”). A vizsgálat folyamán végig, rendszeresen alkalmazni kell a megfelelően kiválasztott standard anyagot vagy eljárást, ezért mennyisége elegendő kell legyen a többszöri ellenőrzésre. Dichotóm skálán történő vizsgálatok esetén a pontosságot standard eljáráshoz hasonlítják. Számszerűen szenzitivitással és specificitással jellemzik. Több mint két lehetőségű, kategorikus változók esetén kappa-statisztika alkalmazható.

Valósság

A valósság annak a kifejezése, hogy a változók/eredmények milyen mértékben reprezentálják a szándék szerinti vizsgálandót, azok valósságtartalmát (valóságát vagy valós voltát) – mint a fájdalom, az élet minősége, amelyekre nincs standard. Mivel a vizsgálat és a vizsgálandó szubjektív, nagyon nehéz azt eldönteni, hogy például a fájdalom mennyire valós, és milyen mértékű. A pontosság ezekben az esetekben a valósság kifejezéssel helyettesítendő, amely azt írja le, hogy a vizsgálat eredménye a tanulmányozandó jelenséget mennyire reprezentálja.

A valósság szemléletének és meghatározásának három lehetősége van:

A valósság tartalma a tanulmányozandó jelenség minden aspektusból/oldalról való, jó leírása. Például mennyire jó az eredménye annak a vizsgálatnak, amely a szociális, a fizikai, érzelmi és az intellektuális állapotra/funkciókra vonatkozó kérdések együttesét alkalmazza. Ennek a megítélése gyakran szubjektív.

A valósság teljesülése azt jelenti, hogy a vizsgálat gyakorlata mennyire igazodik az elméletéhez. Például egy jellemzőről azt gondoljuk, hogy különbséget tesz két csoport között. Ennek a jellemzőnek a vizsgálata során, amely a valósságot építi fel, valóban különbséget kell mutatnia. Gyakorlati példán szemléltetve, biokémiai kutatások alapján azt lehet feltételezni, hogy a szérum angiotenzin-konvertáz enzimének szintje emelkedik magas vérnyomású egyének esetén. Hogy megtudjuk, valós-e ez a feltételezés, vérnyomásmérés alapján ki kell választani a magas vérnyomásos és a normál vérnyomásos csoportot, és meg kell tervezni a szérum angiotenzin-konvertáz enzimének mérését. A mérések igazolják a feltételezés valósságát. Statisztikai analízissel a valósság mértéke is megadható.

A viszonyított valósság annak a mértéke, hogy egy új vizsgálat mennyire különbözik egy elfogadott/jól „beállt” eddigitől. Jól kifejezhető ez a prediktív vagy jósló értékek számolásával. A számolás eredménye azt jelenti, hogy az adott vizsgálat mennyire képes előre jelezni egy esemény bekövetkezésének a valószínűségét. Például a depresszió vizsgálatának eredménye mennyire jelzi az öngyilkossági szándékot.

Általában a valósság mértékének megismerésére egy elvont megközelítés az irodalomkeresés alapján történő ismeretszerzés, a konzultáció, amelynek az az eredménye, hogy egy, már mások által alkalmazott és elfogadott vizsgálatot lehet találni. Ezzel a módszerrel a tanulmányban alkalmazandó új módszer eredménye összehasonlítható, így egyszerűbbé válhat az eredmények publikációja vagy pályázatírás során a használata. Hátránya viszont, hogy a módszertan esetleg már elavult, amellyel nem lehet a jelen kérdéseket megválaszolni.

Ha nem alkalmas a módszertan a tanulmányhoz, akkor új módszerek fejlesztését és validálását kell vállalni. Ez érdekes munka, de a tudományos értéke nem biztos, hogy olyan nagy, mint amelyet szeretnénk.

A pontosság növelésének a lehetőségei

A fő lehetőségek közül négy hasonló a precizitásnál ismertettekhez, ezekhez azonban három más is társul.

A módszer standardizálása. A precizitásnál leírtakhoz képest kiegészítés, hogy különböző protokollokat és anyagokat be lehet szerezni az erre a célra specializálódott szervezetektől (nagyon sok pénzért), amelyeknek a honlapjai nagyon sok fontos szakmai információt is tartalmaznak.

A vizsgálatot végzők oktatása. Rendszeres helyi oktatás mellett, a nemzeti és nemzetközi oktatás is fontos. Gondolni kell az oktatások megfelelő dokumentálására és a számonkérésre is.

A készülékek rendszeres felülvizsgálata. Részben helyi felelős, részben a készülék rendszeres szervizelése által biztosítható. Ismételten hangsúlyozandó a pontos dokumentáció.

A készülékek, mérőműszerek automatizálása. A mérőműszerek megfelelő időközönkénti cseréje által biztosítható. Megjegyzendő, hogy a cserék alkalmával a validálási vagy a verifikációs eljárásokat el kell végezni, és az eljárás dokumentációját a készülék alkalmazása idejéig őrizni kell.

Indirekt vizsgálatok. Nem a vizsgálat tárgyát, alanyát kell közvetlenül a vizsgálat céljává tenni, hanem az azzal összefüggő tárgyat, alanyt. Például, hogy hány szem tablettát vett be az illető egy hónap alatt, azt a kifogyott tableta csomagolása alapján követjük.

Készülék kalibrálása. Rendszeres kalibrálás jól visszavezethető kalibráló anyagok alkalmazásával nagymértékben csökkenti a rendszeres hibát. A megfelelő kalibráló szolgáltatás és az anyagok beszerzése igen drága. A laboratóriumban alkalmazott készülékek és a módszerek forgalmazói biztosítják a megfelelő időszakonkénti kalibrálást és a kalibráló anyagokat. Kalibrációs szolgáltatást nyújtó cégek is léteznek, például a Beamex, <http://www.beamex.com/services/calibration-laboratory.html>, vagy a már korábban említett, minőségbiztosítással foglalkozó szervezetek.

„Vak” vizsgálatok. Nagyon hasznosak, bár nem az egész tanulmányra kiterjedők, csak a csoportok közötti különbségeket csökkentik. Azt jelenti, hogy a megfigyelő nem tudja, hogy melyik eredmény melyik csoporttól származik, mert nem ismeri, hogy me-

lyik csoport kap, melyik nem kap például gyógyszert. A pontatlanság mindkét csoportban azonos lesz.

A vizsgáló dönti el, hogy a hét pont közül melyiket tartja fontosnak a tanulmány szempontjából. A vár-

ható eredmény, a kivitelezhetőség és a költségek befolyásolják ezt a döntést. A standardizálás és az oktatás nem hagyható el. A kalibráció módszer- és készülékfüggő, és vak (kettősvak) vizsgálat nem feltétlenül szükséges.

A vizsgálatok más jellemzői

A vizsgálatoknak elég szenzitívnek kell lenni ahhoz, hogy a vizsgálandó jellemzői közötti különbséget jól mutassák. A klinikai kutatás célja határozza meg, hogy milyen szenzitivitásra kell törekedni. Például, ha azt akarjuk megtudni, hogy egy kezelés milyen mértékben hat a dohányzásra, elég követni a naponta fogyasztott cigaretták számát, ami nem igényel szenzitív vizsgálatot. Ha azonban azt akarjuk tudni, hogy ez a kezelés hogyan hat a szérumszintjére, akkor szenzitív analitikai vizsgálatot kell végezni, mert nem számítunk nagy cukorszintváltozásra.

Az ideális vizsgálat specifikus, csak azt a változót méri, amelyeket vizsgáljuk.

A vizsgálat a kutatás tárgyának is meg kell, hogy feleljen, például a szívinfarktus és a stressz hatása

közötti összefüggést nem mindegy, hogy milyen stresszhatásokkal mérjük.

A vizsgálatnak az eredmények megfelelő eloszlását is biztosítani kell egy populációra nézve. Nem jó, ha csak a vizsgálati tartomány alján vagy tetején csoportosulnak az eredmények.

A vizsgálatnak elég objektívnek kell lennie. Ez a vizsgálatot végzők számának csökkentésével és az automatizálással növelhető. A vizsgálat szerkezetének változtatásával is javítható. Az objektivitásra való törekvés veszélye azonban az, hogy leszűkíti a vizsgálat látókörét, a tervezett eredményekre koncentrál, nem lehet észrevenni a váratlan eredményeket. A legjobb minél több kvantitatív vizsgálat beiktatása.

Vizsgálatok tárolt anyagokon

A klinikai kutatás nagyon tág körű, tárgya az ember. A vizsgálat egyik típusa az anamnézis felvétele, amely adatlapok kitöltésével és kérdésekre adott válaszok dokumentálásával jár. Az adatok tárolása általában elektronikus. Ezek a klinikai adatlapok a későbbi eredményfeldolgozáshoz szükségesek. A vizsgálat másik típusa a pszichoszociális tényezők felmérése, mint például a depresszió eredetének vizsgálata, a családtörténet feltárása, amely kép és hangrögzítő eszközökkel történhet. Az információ tárolásának módja szintén elektronikus. Másik vizsgálat az antropometria, például a magasság, testsúly mérése, a testalkat megfigyelése. Az eredmények, dokumentumok, számok és képek formájában kerülhetnek tárolásra. Biokémiai vizsgálatokkal meg lehet határozni különböző biokémiai markerek, például a koleszterin, a fibrinogén, a cukor mennyiségét és minőségét. A mérésekhez szérumszint, plazma, vizelet

vagy más testfolyadék, szövetek kellenek. Ezeknek a tárolása nagyon speciális szakmai feladat. Genetikai, molekuláris biológiai vizsgálatokkal kimutatható például nukleotidok polimorfizmusa, leukocita-antigén stb., a vizsgálatokhoz kellhet DNS, immortalizált sejtvonal. Képkötő eljárások alkalmazásával lehet a csontsűrűséget, koszorúér-kalcifikálódást megállapítani. Az adatok tárolására a röntgen-, CT-, MRI-felvételek alkalmasak. Elektromechanikai vizsgálatok szolgálnak a ritmuszavar és az öröklött szívélgtelenség megállapítására, amelynek az eredménye elektro- és echokardiogram formájában tárolható.

Ezen vizsgálatok közül néhány csak közvetlenül a vizsgálandó személlyel való találkozás alkalmával végezhető el. Jó néhány azonban a tárolt mintákon később is elvégezhető.

A raktározás előnye, hogy csökkentheti a vizsgálatok költségét, mert például csak azokban az ese-

tekben történik meg a vizsgálat, amelyekben minden későbbi vizsgálaton is megjelent a vizsgálatra kiválasztott személy. Nagyon nagy előny, hogy beágyazott esetkontroll-tanulmány is végezhető (lásd a könyv 3. fejezetében); kettősvak mérés végezhető, a mérések nem azonos időpontban történő kivitelezéséből adódó véletlen hiba elkerülhető. Egy másik előny, hogy későbbi gondolatok szerint más vizsgálatok is elvégezhetőek.

Az egészségtudomány, a klinikai kutatás területén egyre növekszik a transzlációs kutatások (lásd a könyv 1. fejezetében), az alkalmazott kutatás iránti igény, most különösen a genetika és a molekuláris epidemiológia területén. Ehhez a DNS tartalmú minták tárolására van szükség. Szérumból vagy plazmából a betegség által okozott változások tanulmányozhatók. A tárolás módját, egyáltalán a tárolhatóságot azonban csak megfelelő szakmai, módszertani ismeretek alapján lehet megtervezni és kivitelezni.

Összefoglalás

A változók lehetnek: folyamatosak (mennyiségi adatok, folyamatos skálasort alkotó halmazt képeznek), diszkrét (mennyiségi adatok, szakaszokra osztott vagy szakaszolt skálát alkotnak) vagy kategorikusak (kategóriákra osztott adathalmazokat alkotnak). A kategorikus változók lehetnek nominálisok (nem szedhetők sorrendbe) és rendezettek (sorrendbe szedhetők). Ha csak két kategorikus változó van, akkor dichotóm adatokról beszélünk (bináris adatfajtának is nevezzük).

A klinikai kutatások számára a lehető legtöbb információt hordozó változók a legjobbak, amelyek erősebb statisztikai analízist és eredményt szolgáltatnak, kisebb mintaszámigény mellett. A változók sorrendje: folyamatos, diszkrét sorba rendezhető, nominális és dichotóm.

A vizsgálatok precizitása (vagyis a reprodukálhatósága, az ismételtetősége) nagyon fontos meghatározója a vizsgálat erejének és mintaszámigényének. A véletlen hibák csökkentésével növelhető a precizitás. A véletlen hibák három fő forrása: a vizsgálatvezető személy, a vizsgálat tárgya és a vizsgálat szerkezete.

A precizitás növelésének a stratégiája minden tanulmány része kell legyen a standard eljárások,

a mérési módszerek, a személyzet oktatása és vizsgáztatása szintjén, megfelelően dokumentálható (írott, rögzített) formában.

A vizsgálat pontossága (annak a mértéke, hogy az aktuális vizsgálat/mérés mennyire valós) a korrekt konklúzió levonásához elengedhetetlen. A valóság a pontosság formája, az elvont változók esetén. A pontosság a rendszeres (szisztémás) hiba miatt csökken, amelynek a három fő forrása: a vizsgálatvezető személy, a vizsgálat tárgya és a vizsgálat szerkezete.

A pontosság növelésének stratégiája: mindaz, amit a precizitás növelése érdekében kell tenni. Azon felül növelhető a pontosság vak és indirekt vizsgálatokkal, rendszeres kalibrációval.

Szenzitív, specifikus, a célnak legjobban megfelelő és objektív vizsgálatokat kell végezni, amelyek eredményeként egy tartományban oszlanak el az adatok/változók/eredmények. A tartomány elég széles, de az adathalmaz elég koherens kell legyen a kutatás költség- és időhatékonyasága érdekében.

A vizsgálat tervében szerepeljen a vizsgálati anyagok tárolása, későbbi, új technológiákkal történő mérésekhez, beágyazott esetkontroll-vizsgálatok esetleges megvalósításához.

Zárszó

Ehhez a fejezethez a könyv több fejezete kapcsolódik, például, amelyek a vizsgálatokat zavaró hatásokkal tárgyalja, vagy amelyben a kérdőívek szerkesztését mutatjuk be.

A vizsgálatok tervezésekor mindig szem előtt kell tartani a hatékonyságot és a költségvetést. Mindig hasznos információ szerzésére kell törekedni, az idő- és a pénzügyi szükséglet felméréseivel kell az adatok

gyűjtését tervezni. A hatékonyság azonban szigorú minőségi követelményeken alapul. A sok adat sok hibát rejthet magában, sok adatkezelést és statisztikai analízist igényel.

Forrásirodalom

- Hulley SB, Martin JN, Cummings SR. Planning the measurements: Precision and accuracy. In Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 37–50.
- Seres E., Horváth A.: Akkreditálás az orvosi laboratóriumokban. In Debreczeni L., Kovács L. G. (szerk.): *Gyakorlati laboratóriumi medicina*. 2nd ed. Literatura Medica Kiadó, Budapest, 2008. 141–176.

8. A klinikai tanulmányok megtervezése, protokollírás, költségtervezés

Bereczky Zsuzsanna

A vizsgálati protokoll nem más, mint írásban rögzített munkaterv. Ez többszörös célt szolgál: egyrészt a tanulmány során mindvégig segíti a kutatót a tanulmány megvalósításában, a kutatócsoport tagjait abban, hogy összehangoltan, jól szervezeten végezzék el a rájuk bízott részfeladatokat. Fontos szerepet tölt be abban is, hogy ne engedje „eltévelyedni” a kutatócsoportot az eredeti tervtől. Ez nyilvánvalóan nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy a kutatási terv megvalósítása során felmerüljenek újabb szempontok, melyeket a kutatócsoport fontosnak tart, de csak olyan szempontokat enged érvényre jutni, amelyek jól illeszkednek az eredeti tervbe. (Felhívjuk a figyelmet azonban arra, hogy lehetőleg tartózkodjunk a „menet közben” felmerülő új kérdésektől, az utólagos hipotézisalkotástól, mert azok teljes mértékben felboríthatják a statisztikai szempontok figyelembevételével készült protokollunkat, sőt, adott esetben hamis következtetések levonását eredményezhetik.) A protokollírásnak jelentősége van a pályázatok elkészítésekor is. Bármilyen típusú pályázatot is nyújt be a kutató (OTKA, TÁMOP, TIOP stb.) a pályázat kiírója megköveteli a kutatási protokoll benyújtását a pályázat költségkalkulációjával együtt. A részletes írásos protokoll a költségterv elkészítésében is sokat segít, egyben a pályázatok elbírálói számára láttatni engedi annak realitását. E fejezet elsősorban az obszervációs (nem intervenciós) klinikai tanulmányok protokollírásával foglalkozik, helyenként említést téve az intervenciós vizsgálatok specifikumairól is, de az intervenciós klinikai vizsgálatok protokolljaival e könyv 5. fejezete foglalkozik részletesen.

Alapvetően háromféle vizsgálati protokoll létezik a legszűkszavúbbtól a legbővebb terjedelműig.

Ezek a következők lehetnek:

Vázlatos vagy áttekintő protokoll

Ez a legkevésbé részletes és minél rövidebben van megfogalmazva, annál inkább szolgálja a rábízott célt. Lényege, hogy a protokoll minden eleme szerepeljen benne, de mindenről csak egy-egy mondat vagy szó legyen feljegyezve. Célja egyrészt az, hogy a tervezés fázisában iránymutatást adjon a protokoll kidolgozandó részeiről, nehogy valamilyen fontos elem elkerülje a kutató figyelmét, másrészt kiválóan alkalmas arra, hogy konzultációs alapként szolgáljon a kollaborációs partnerekkel és a kutatócsoport tagjaival folytatott megbeszéléseken. Vannak pályázatok, amelyek ilyen összefoglaló munkaterv benyújtását is megkövetelik. A fejezet végén egy hipotetikus tanulmány vázlatos protokollját ismertetjük példaképpen.

Vizsgálati protokoll

Ez az a dokumentum, amely kidolgozva tartalmazza a vázlatos protokoll egyes elemeit, és pályázatiíráskor is ez kerül benyújtásra. Terjedelme tanulmánytípustól erősen függ, általában 5–150 oldal. Ezen dokumentum alapján már a tanulmány célja, várható eredményei és a technikai kivitelezés (ez utóbbi csak nagyvonalakban) teljesen érthetővé válik.

Kivitelezési útmutató vagy használati utasítás

Ez egy igen nagy terjedelmű dokumentum, amely tartalmazza a technikai utasításokat, az egyes mérőműszerek kezelési útmutatóit, a szükséges reagensek beszerzési helyét, a mérések kivitelezésének szabályait (beleértve a minőségi kontrollra vonatkozó utasításokat is). A klinikai kérdőíveket, a beleegyező nyilatkozatokat, az adatok kezelésére vonatkozó konkrét szabályokat és minden olyan lépést (lehetőleg pontokba szedve a könnyebb áttekinthetőség kedvéért), ami biztosítja, hogy standardizált körülmények között történjen a tanulmány kivitelezése,

és ne maradjon egyetlen kétséges pont sem, ami elakadást okoz a kivitelezés során.

Az előző fejezetekben egyenként már áttekintettük azon legfontosabb alkotóelemeket, amelyek egy klinikai kutatási protokoll kidolgozásához szüksége-

sek. Ez a fejezet arra irányul, hogy összefoglalja ezt a tudást, és logikai sorrendben ismertesse azokat. Az alábbiakban tehát a vizsgálati protokoll, majd a kivitelezési útmutató részeit listázzuk, megfelelő magyarázattal ellátva.

A vizsgálati protokoll felépítése

1. A vizsgálati protokoll a jól megfogalmazott **tudományos kérdéssel** kezdődik, melynek alapján meg kell fogalmaznunk a **munkahipotézist**. Ezt tekinthetjük a protokoll *Célkitűzés* fejezetének is. A munkahipotézisből a további tervezés elősegítésére **statistikai hipotézist** kell alkotnunk, már a protokollírás kezdetén (részletesen lásd a könyv 2. fejezetében).

2. A kutatás **elméleti háttérének** ismertetése, mely megfelelő tudományos környezetbe helyezi a kutatási tervet, és rávilágít a feltett tudományos kérdés fontosságára. Ennek a résznek a megfogalmazásakor a következő kérdéseket érdemes szem előtt tartani (e kérdések részben átfedők):

Mit tudunk eddig az adott témáról, milyen eredményekre jutottak eddig mások?

Milyen eredményeink vannak, ami kiindulásul szolgálhat további kutatásokhoz?

Milyen kérdések maradtak megválaszolatlanok a mások vagy saját kutatási eredményeink mellett?

Milyen új kérdéseket, problémákat vet fel mások eredménye?

Milyen hibákat követtek el mások (vagy saját magunk) a korábbi kutatási projekteknél?

Milyen technikai vagy metodikai nehézségek merültek fel az adott témával kapcsolatban, amire eddig még nem született megoldás?

Ha intervenció tanulmányról van szó, akkor itt kell ismertetni a vizsgálandó gyógyszer vagy eljárás sajátosságait, a megelőző (dózis-megállapító, biztonságossági stb.) vizsgálatok eredményeit, esetleg a korábbi állatkísérletek eredményeit. El kell magyarázni a vizsgálandó gyógyszer hatásmechanizmusát vagy a vizsgálni kívánt eszköz működési elvét is.

Szerencsés, ha az áttanulmányozott irodalmat irodalmi hivatkozásként csatoljuk a protokollhoz, mert ha menet közben vissza akarunk keresni valamilyen

magyarázatot, módszert stb., akkor könnyebb dolgunk lesz, de a kutatási eredményeink közlésekor, a közlemény írásakor is szükségünk lesz ezekre a hivatkozásokra. Nem utolsó sorban a legtöbb pályázatkiírás is megkívánja az irodalmi hivatkozások feltüntetését.

3. A kutatás **jelentőségének** bemutatása. Rendkívül fontos látnunk és láttatnunk a kutatási projektünk várható kimenetelét, azt, hogy milyen eredményekre számítunk a munka végeztével. Ez nemcsak azért lényeges, hogy a pályázat elbírálóit meggyőzzük arról, hogy a mi projektünk a legjobb a benyújtott pályázatok között, mert olyan értékes eredményekhez vezet, hogy érdemes a támogatásukra, hanem saját magunk számára is fontos rögzíteni azt, hogy mit várunk el a kutatástól. A kutatásunk jelentőségének megfogalmazásakor a következő szempontokat tartsuk szem előtt (ezek közül nyilván azokat, amelyek alkalmazhatóak az adott témában, a teljesség igénye nélkül):

Hogyan fogják az eredményeink elosztatni a témában korábban felmerülő bizonytalanságokat?

Milyen tudással gazdagítják eredményeink az adott szakterületet?

Milyen új diagnosztikai vagy terápiás eljáráshoz vezethetnek eredményeink?

Népegészségügyi szempontból milyen jelentősége lesz az eredményeinknek?

Ennek a résznek a megfogalmazása közben még támadhatnak új gondolataink, pontosíthatjuk a kutatási kérdésünket és a hipotéziseinket, valamint meggyőződhetünk arról, hogy a feltett kérdésünk valóban elég érdekes ahhoz, hogy megválaszolására energiát, időt és pénzt áldozzunk.

4. A protokoll következő része a **tanulmány típusának** rögzítése. Ez a lépés gondos előzetes megfontolásokat igényel, hiszen ez szabja meg az összes

többi lépésünket. Azt, hogy milyen típusú tanulmányt kell terveznünk, nagymértékben befolyásolja a megfogalmazott tudományos kérdésünk. A munkahipotézisünk tulajdonképpen már ennek tudatában készül, és ha jól van megszerkesztve (egy vagy két mondatban megfogalmazva), akkor már abból kiderül a tanulmány típusa is. Nem felesleges mégsem explicit módon leírni a tanulmány típusát és kiemelni a protokollban, hogy a későbbiekben ez mindig azonnal szem előtt legyen. A tanulmány típusának meghatározásakor először azt kell átgondolni, hogy a kutató *aktív vagy passzív szerepet* vállal-e egy jelenség megfigyelésében, azaz intervenció vagy nem intervenció tanulmányról van szó. Az aktív vs. passzív szerep eldöntése mellett a tanulmány típusát befolyásolja annak *időbelisége* is. Az egyes tanulmánytípusokat a könyv 3. fejezete részletesen tárgyalja. Ide tartozik annak leírása is, hogy milyen típusú betegek (egészséges önkéntesek, általános populáció tagjai) képezik a vizsgálati populációt. Amennyiben valamilyen új gyógyszer (terápiás eljárás) tesztelése a cél, akkor a protokoll ezen pontján rögzíteni kell azt, hogy ún. „non-inferiority” vagy „superiority” tanulmányt kívánunk-e végezni. Az előbbi kifejezés azt jelenti, hogy a célunk annak kimutatása, hogy az új terápiás eljárás egy már meglévővel azonos hatékonyságú, míg az utóbbi kifejezés arra utal, hogy a standard terápiás eljárásnál nagyobb hatékonyság igazolása a cél. Itt kell nyilatkozni arról is, hogy randomizált vizsgálatot tervezünk-e, és milyen randomizációs eljárást kívánunk alkalmazni.

5. A protokoll következő részében kell rögzítenünk a **beválogatási** és a **kizárási kritériumokat**, illetve azt, hogy a betegeket (résztvevőket) milyen formában tesszük elérhetővé a tanulmány számára (toborzás formái), illetve milyen módon fogjuk őket követni. A veszélyeztetett csoportok (pl. gyermekek, pszichiátriai betegek) bevonása és követése speciális felkészültséget igényel, erről is nyilatkozni kell a protokollban. Lényeg az, hogy a beválogatási kritériumaink minél jobban meghatározzák a célpopulációt, vagyis minél alkalmasabbak legyenek a beválogatandó személyek a kutatási kérdésünk megválaszolására. Ha túl sok beválogatási kritériumot állítunk fel, akkor nagyon nehezen találunk majd megfelelő számú személyt, aki alkalmas lesz a tanulmányban való részvételre, viszont nagyon jól definiált populációt kapunk, és a vizsgálati populáció tanulmányozásából levont következtetéseink annál jobban alkal-

mazhatóak lesznek az adott célpopulációra. Ennek az ellentéte lesz igaz akkor, ha túl kevés beválogatási kritériumot állítunk fel. Ha sok a kizárási kritérium, sok olyan személyt elvesztünk a tanulmány számára, akik egyébként megfelelnek, ezáltal a tanulmányból kapott eredményünk nehezen lesz általánosítható. A beválogatási és kizárási kritériumokról és a toborzás kérdéseiről bővebben a könyv 6. és 11. fejezetében írunk.

6. A következő elem a **változók**, a mérendő paraméterek rögzítése. Az elemző típusú tanulmányokban mindig van legalább egy *magyarázó (prediktor)* és egy *kimeneteli* változó. A magyarázó változót szokás független változónak is, a kimeneteli változót pedig függő változónak is nevezni. A tanulmányban arra keressük a választ, hogy van-e összefüggés a kettő között. A legtöbb tanulmány általában több magyarázó változót és időnként több kimeneteli változót tartalmaz. A myocardialis infarctus kockázati tényezőinek keresésére irányuló tanulmányban például kimeneteli változó a myocardialis infarctus bekövetkezése, magyarázó változó pedig lehet például az életkor, a nem, a szérum-koleszterinszint, a plazma homocisztein-koncentrációja stb. Arra kell nagyon figyelni e szakasz tervezésekor, hogy lehetőleg minden lehetséges kimeneteli és magyarázó változót már itt „beletervezzünk” a tanulmányba, az utólagos „hozzáadogatások” ugyanis kezelhetlenné teszik és eltorzítják a tanulmányt statisztikai szempontból is. Az sem jó megoldás viszont, ha „füfá-virágot” beleveszünk a tanulmányba, „majd csak szignifikáns lesz valami” alapon, mert ekkor felmerül a többszörös hipotézisekkel kapcsolatos probléma, melyet e könyvben korábban már kifejtettünk (6. fejezet). Tekintetbe kell vennünk itt az ún. *zavaró tényezőket* is. Ezek olyan változók, amelyek többé-kevésbé szoros kapcsolatban vannak a magyarázó, vagy a kimeneteli változókkal és ezért a jelenlétük befolyásolja a statisztikai próbánk eredményét és az eredményeinkből levonható következtetéseket. Ezeket a tényezőket – ha ismerjük azokat – kiküszöbölhetjük úgy, hogy kizárási kritériumként rögzítjük a protokollban, vagy úgy, hogy nem zárjuk ugyan ki az azzal a tulajdonsággal rendelkező egyéneket, de e tényezők meglétét szigorúan rögzítjük a protokollban, és a statisztikai feldolgozás során korrigálunk azokra. Az intervenció vizsgálatok esetén a zavaró tényezők kiküszöbölésének módszere a randomizáció. Összefoglalva tehát, annyi változót tervezzünk a tanulmányunkba,

amennyinek klinikai szempontból jelentőségét látjuk, de csak annyit!

7. Ha megvan a munkahipotézisünk, rögzítettük a meghatározni kívánt változóinkat, a tanulmány típusát, és elhatároztuk, hogy milyen tulajdonsággal rendelkező személyeket kívánunk bevonni a tanulmányba, akkor a következő lépés a **statisztikai hipotézisalkotás**, amely alapján megtörténhet a résztvevők számának, azaz a **mintanagyságnak a meghatározása**, majd rögzítése a protokollban. Erről a kérdésről bőven értekezünk e könyv 6. fejezetében.

8. A protokoll záró eleme az eredmények statisztikai feldolgozásának ismertetése és a felhasználni kívánt statisztikai program rögzítése. Említést tehetünk esetleg a várható eredményünk publikálásának tervéről is (ezt néhány pályázat megköveteli), de nyilvánvaló, hogy a publikációt nagymértékben befolyásolja a majdan kapott eredmény, így arról a tervezés fázisában teljes bizonyossággal nem nyilatkozhatunk.

A kivitelezési útmutató

Az útmutató elkészítésekor arra kell törekednünk, hogy jól követhető legyen, és a tanulmány kivitelezésének minden lépését tartalmazza a megfelelő sorrendben és megfelelő részletességgel. Az útmutató akkor lesz jól használható, ha a készítésekor azt tartjuk szem előtt, hogy azt lépésről lépésre követve egy laikus is el tudja végezni az abban foglalt feladatokat. Szerencsére azért nem laikusokra kell bízunk a kivitelezést, de ha szövevényes és helyenként homályos pontokat is tartalmaz a kivitelezési útmutatónk, akkor biztosak lehetünk abban, hogy a legjobb szándék mellett is hibákat fog elkövetni a kivitelezésért felelős csoport, pl. nem fogja kétszer ugyanúgy elvégezni az adott mérést, nem mindig pontosan ugyanúgy végzi majd a vérminták vételét, nem mindig lesz a műszer megfelelően karbantartva, egyszóval nem kellően lesz standardizálva a tanulmány. Különösen kétségbeejtő helyzeteket teremthet a homályos útmutató több központú tanulmányok esetén, ahol a mérőhelyek esetleg több száz, vagy ezer km-re vannak egymástól, de az eredményeket közösen kívánják feldolgozni, és azokból egységes következtetést szeretnének levonni.

Bizonyos klinikai tanulmányok (elsősorban az intervenció tanulmányok) esetén szükség lehet a protokollban bizonyos speciális megfontolások rögzítése, úgymint a beavatkozások várható kockázatának meghatározása, nők és gyerekek esetén alkalmazandó előírások, mellékhatások és egyéb, a terápiás eljárással összefüggésben felmerülő problémák pontos definiálása, kezelése és azok jelentésére vonatkozó előírások (pl. SAE, „serious adverse event” jelentések), illetve a résztvevők számára megállapított anyagi juttatások. A gyógyszervizsgálatok esetén a megbízó (általában gyógyszergyár) szerepét is tisztázni kell a protokollban, illetve a megbízó, a CRO (Contract Research Organization) és a vizsgáló viszonyát is pontosan rögzíteni kell (lásd a könyv 5. fejezetét). A legtöbb tanulmány előfeltétele a vizsgálati alanyok tájékozott beleegyezésének megszerzése. A protokollban pontosan le kell írni a tájékoztatás módját és tartalmát és a beleegyező nyilatkozatot.

Azt előre kell bocsátanunk, hogy a kivitelezési útmutató felépítése nagymértékben függ attól, hogy milyen típusú tanulmányt terveztünk, mi a kutatási kérdés és mik a kivitelezés sajátos szempontjai. Éppen ezért itt sokkal kevésbé lehet egy egységes „receptet” ajánlani, mint a vizsgálati protokoll esetében. Azt tanácsoljuk, hogy a vizsgálati protokoll birtokában, még ha azt saját magunk készítettük is el (vagy csak egy szűk csoport vett részt benne), a kivitelezési útmutató elkészítésébe vonjuk be az adott terület szakembereit és magukat a kivitelezőket is, annak érdekében, hogy egyszerűen és kényelmesen végrehajtható, világosan megfogalmazott protokoll születhessen. A protokoll elkészítése során jelöljük ki az adott elem megvalósításáért felelős személy(ek)e)t és a megvalósítás határidejét (ahol ez értelmezhető) is!

Az útmutató legfontosabb elemei (a sorrend nem feltétlenül egyezik meg minden típusú tanulmány kivitelezésének logikai sorrendjével):

1. **A vizsgálati populáció kialakításának menete:** Kik és milyen módon toborozzák a résztvevőket, kik és milyen formában világoztatják fel őket a tanul-

mány céljáról, az alkalmazott eljárásokról és a kockázatokról és íratják alá a beleegyező nyilatkozatot. Szükséges mellékletek: etikai bizottság által jóváhagyott betegtájékoztatók, beleegyező nyilatkozatok.

2. A vizsgálati populáció orvosi vizsgálatának menete: Kik, hol, mikor és milyen eszközökkel vizsgálják a bevont személyeket, hol és milyen formában rögzítik a vizsgálatok (pl. antropometriai vizsgálatok, fizikális vizsgálat, EKG, szívvultrahang stb.) eredményeit. Kik, hol, mikor töltik ki a klinikai kérdőívet. Szükséges mellékletek: klinikai kérdőív, orvosi és antropometriai vizsgálatok eredményét rögzítő adatlap (ez gyakran elektronikusan történik és számítógépes adatbázis kialakítását jelenti). Külön ki kell térni azokra az esetekre, ahol a vizsgáló nem egyetlen alkalommal találkozik a vizsgálatban résztvevő személlyel, hanem több „vizit” is van. Minden egyes vizitre lebontva pontosan utasítani kell a vizsgálót, hogy milyen dokumentumokat töltsen ki a beteggel, milyen vizsgálatokat végezzen el rajta stb. Szerencsés, ha mellékelünk egy táblázatot ehhez a részhez, mely tartalmazza az egyes vizitek alkalmával végzendő feladatokat.

3. A vizsgálati populáción tervezett intervenció kivitelezése (ha releváns): Kik, hol, mikor, pontosan hogyan végzik el a beavatkozást (pl. vizsgálati gyógyszer beadása, valamilyen eszközös beavatkozás, mint egy új típusú pacemaker beültetése, sejtterápiás eljárás alkalmazása).

4. A vizsgálati populáció tagjain végzett laboratóriumi mérések előfeltételei: Kik, milyen körülmények között, hogyan végzik el a mintavételt, milyen mintavételi csövekbe és mennyi mintát kell, hogy vegyenek. Itt kell rögzíteni, hogy szükséges-e éhgyomorral végezni a mintavételt, van-e olyan kritérium, ami megköveteli, hogy a nap ugyanolyan szakában történjen minden résztvevőtől a mintavétel stb. Rögzítsük a mintaazonosítás, mintaszállítás körülményeit, az elsődleges feldolgozás követelményeit (centrifugálás, alikvotok készítése), a minták tárolásának körülményeit. Külön ki kell térni azokra az esetekre, ha a tanulmány során nem egyetlen alkalommal történik a mintavétel, ilyenkor az egyes mintavételi időpontokat szigorúan rögzíteni kell.

5. A laboratóriumi paraméterek mérésének pontos menete: Felhasznált reagensek, mérőműszerek ismeretése, a műszerek karbantartására vonatkozó szabályok, a mérések konkrét kivitelezése, minőségi kontroll kérdése. Szükséges mellékletek lehetnek: műszerkönyv, karbantartási napló, kontrollkártya,

reagensek gyári leírása, kalibrátorok, kontrollok kísérőpapírjai, módszerleírások. Az itt felsorolt mellékletek egy része nem feltétlenül csatolható magához a kivitelezési útmutatóhoz; ha a vizsgálatot végző laboratóriumban megbízhatóan működik a minőségirányítási rendszer, akkor itt elegendő utalni pl. a műszerkönyv, vagy a módszerleírások hollétére. Külön ki kell térni azokra az esetekre, ha a különböző mintavételi időpontokban más-más paramétereket kell meghatározni. Segítség lehet ilyenkor egy táblázat elkészítése, amiben egyszerűen követhető, hogy melyik mintavételből mit kell megmérni.

6. A laboratóriumi adatok, eredmények tárolására vonatkozó előírások.

7. Az eredmények statisztikai feldolgozásának módszerei, eszköze, menete.

Nem szabad elfelejtkeznünk az etikai engedély(ek) csatolásáról sem!

A jól megszerkesztett és minden részletre aprólékosan kiterjesztett vizsgálati protokoll és kivitelezési útmutató biztosítja azt, hogy a tanulmányból származó adatokból a megfelelő következtetéseket vonjuk le (belső validitás), és hogy következtetéseink minél inkább általánosíthatóak legyenek a célpopuláció tagjaira (külső validitás). Általános igazságként el kell fogadnunk azt, hogy hibátlan tanulmány nem létezik. A tervezés és a protokollírás során arra kell törekednünk, hogy a lehető legkisebbre csökkentsük az ún. random és szisztémás hiba lehetőségét. A random vagy véletlen hiba a tanulmány azon varianciája, amely egyenlő eséllyel következik be egyik vagy másik irányba. Például, ha egy paraméter valódi átlagértéke 21 mg/L a vizsgálati populációkban, a random hiba következtében kaphatjuk mi ezt az értéket 18 mg/L-nek és 23 mg/L-nek egyaránt. A random hiba csökkentésének egyik, leggyakrabban alkalmazott módja a mintanagyság növelése, de csökkenthető e hiba a mérés pontosságának (precision) egyéb módon történő növelésével is. A szisztémás hiba az előzővel ellentétben egy irányban történő tévedés, és a mintanagyság növelésével nem küszöbölhető ki. Ennek csökkentése a valóság vagy torzítatlanság (accuracy) növelésével lehetséges, vagyis olyan munkaterv készítésével, amely lehetőleg mentes a különböző torzításoktól (bias), vagy legalábbis rögzíti azokat. A tanulmány szisztémás és random hibája mellett a vizsgálandó paraméterek mérésének is megvannak ugyanezen hibái. A szisztémás és random hibákkal,

illetve azok kiküszöbölésével a könyv 4. és 7. fejezete foglalkozik részletesen.

A protokoll azonban – a legtökéletesebb is – „csak” egy előírás, ha nem tartjuk be pontosan, akkor hiába készítettük; minél több ponton térünk el tőle, annál messzebb kerülünk az eredeti célunktól. Általános szabály az, hogy NE térjünk el a vizsgálati protokolltól! Ha a tervezés fázisában nem vagyunk biztosak minden lépésünkben vagy mérési módszereinkben stb., akkor inkább tervezzünk egy rövid előzetes tanulmányt (ún. „pilot-study”), amely sokkal kevesebb bevont személlyel, sokkal rövidebb idő alatt és sokkal kevesebb pénzből kivitelezhető, mint az eredeti „nagy” munkatervünk. E rövidített tanulmány tisztázhatja a kétséges pontokat és eredményeinek birtokában akár át is formálhatjuk a munkahipotézisünket. Ha a tanulmány kivitelezése közben mégis kénytelenek vagyunk a protokolltól valamilyen ponton eltérni, akkor az eltérést szigorúan rögzítenünk kell, hogy az adatok feldolgozása során a lehető legkevesebb zavart okozza. A protokoll betartásának fő biztosítéka az ún. study koordinátor személye, aki ismerve a protokoll minden pontját, felelősséggel tudja folyamatosan ellenőrizni a tanulmány kivitelezését.

Végül álljon itt egy hipotetikus tanulmány kivonatos protokollja:

A klinikai vizsgálat címe: Az emelkedett plazma XIII-as faktor koncentráció és a myocardialis infarctus kapcsolatának vizsgálata fiatal nőkben.

A tudományos kérdés: Az emelkedett XIII-as faktor koncentráció emeli-e a myocardialis infarctus előfordulásának gyakoriságát fiatal nőkben?

A munkahipotézis: A 25 mg/L feletti XIII-as faktor koncentráció összefüggésben van-e a WHO-kritériumok alapján diagnosztizált myocardialis infarctus előfordulásának gyakoriságával 60 év alatti nőkben?

Tudományos háttér: A hemosztázis tényezői közül számos prokoaguláns faktor esetében bizonyították már, hogy emelkedett koncentrációjuk fokozza a kardiovaszkuláris betegségek, ezen belül a myocardialis infarctus kockázatát. Arra is vannak bizonyítékok, hogy bizonyos kockázati tényezők csak nők esetében érvényesülnek. Ezek közül az egyik ilyen tényező az emelkedett fibrinogén koncentráció, melyről igazolták, hogy nőkben a myocardialis infarctus független kockázati tényezője. A plazma XIII-as faktora szoros összefüggést mutat a fibrinogénnel, kulcsfontosságú tényező az alvadék stabilitá-

sának kialakításában és a fokozott fibrinolízis elleni védelemben. Átlagos koncentrációja 21 mg/L a referenciapopulációban, normál eloszlást mutat, az intézetünkben korábban meghatározott referencia tartománya: 14–28 mg/L. Az emelkedett, azaz a referenciatartomány feletti XIII-as faktorszint összefüggését a myocardialis infarctussal korábban még nem vizsgálták.

Várható eredmények, a kutatás jelentősége:

A plazma emelkedett XIII-as faktor koncentrációja várhatóan pozitív összefüggést mutat a női populációban a myocardialis infarctussal. Amennyiben ezt igazolni tudjuk, egyrészt további bizonyítékot szolgáltatunk a prokoaguláns tényezők jelentőségéről a myocardialis infarctus szempontjából a női populációban, másrészt új elemmel gazdagíthatjuk a kardiovaszkuláris kockázatfelmérés stratégiai listáját.

A tanulmány típusa: esetkontroll-tanulmány.

A résztvevők beválogatásának kritériumai: 60 évnél fiatalabb, myocardialis infarctuson átesett nőbetegek és 60 évnél fiatalabb kardiovaszkuláris betegségben nem szenvedő nők.

A beválogatás módja: a DEOEC Kardiológiai Intézetébe 2011. december 1. és 2012. december 1. között felvett, minden 60 év alatti nőbeteg (kényelmes, nem random mintabevonási eljárás).

Változók:

Magyarázó változó: emelkedett, azaz 25 mg/L feletti XIII-as faktorszinttel rendelkezők aránya

Kimeneteli változó: myocardialis infarctus.

Statisztikai nullhipotézis: Az emelkedett XIII-as faktor koncentrációval rendelkezők aránya ugyanakkora a myocardialis infarctusban szenvedő csoportban, mint a kontrollcsoportban.

Statisztikai alternatív hipotézis: Az emelkedett XIII-as faktor koncentrációval rendelkezők aránya eltér egymástól a myocardialis infarctust elszenvedett és a kontrollcsoportban (bár feltételezzük, hogy magasabb lesz az emelkedett XIII-as faktor koncentrációval rendelkezők aránya a myocardialis infarctust elszenvedett csoportban a kontrollcsoportéhoz képest, statisztikai megfontolások miatt mégis kétirányú alternatív hipotézist fogalmaztunk meg.)

Az eredmények statisztikai értékelése: Chi-négyzet próba.

A tanulmány kivitelezéséhez szükséges mintanagyság: (kiszámítása a chi-négyzet próbának megfelelően történt $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$ mellett, korábbi vizsgálatainkból ismerve azt, hogy 25 mg/L feletti

XIII-as faktor szinttel az egészséges nők kb. 5%-a rendelkezik. Arra számítunk, hogy a myocardialis infarctusban szenvedők 20%-kal gyakrabban mutat-

nak emelkedett XIII-as faktor szintet): $16(1-p)/(p_0-p_1)^2$, vagyis $16(1-0,15)/(0,05-0,25)^2 = 340$ résztvevőre van szükségünk csoportonként.

Költségtervezés

Az adott klinikai tanulmány költségkalkulációja, a főbb költségelemek feltüntetése minden pályázat egyik legfontosabb elemét képezi. Írásban történő költségelemzést azonban nemcsak a pályázati irodák kéréseire tekintettel érdemes készíteni, de saját érdeklődésünkben is, hiszen ezzel mérhetjük fel azt, hogy mennyibe is kerül a kutatási kérdésünkre megtalálni a választ. Gyakran nem is gondolunk bele a költségekbe addig, míg valaki nem kényszerít arra, hogy leírjuk az egyes elemek kivitelezéséhez szükséges pénzüsségeket. A pályázatokban általában egy előre strukturált rendszerben kell megfogalmaznunk a költségeket. Ezek a költségelemek általában a következők: személyi juttatások (idetartozik a projekten dolgozó, a projekt terhére alkalmazott munkatársak fizetése járulékokkal együtt, a vállalkozóknak megbízási szerződések alapján kifizetett juttatások, a projekt terhére hallgatói munkavállalás keretei között alkalmazott munkatársak bére, napi-díjak stb.), dologi költségek (idetartoznak például a külföldi utazás, konferencián való részvétel dologi kiadásai, a készletbeszerzések költségei stb.), eszközbeszerzések költségei, általános költségek, úgymint publikációs költségek, telefon, posta, könyvvásárlás stb. Az intervenció tanulmányok során felmerülnek az adott beavatkozás költségei, a betegeknek vagy egészséges önkénteseknek járó anyagi juttatások költségei is. A pályázatokban mindig kéri a költségterv rövidebb-hosszabb indoklását is, és ha ez az indoklás nem támasztja alá kellő mértékben a pályázott összeget, akkor nagy valószínűséggel elutasítják a támogatást, vagy kérhetik a költségterv alapos átdolgozását is. Általános jó tanács, hogy a költségterv kidolgozásának megkezdését ne hagyjuk a tanulmány tervezésének legvégére, nemcsak a pályázatírás szemszögéből, hanem azért sem, mert ha nem figyelünk a költségekre, könnyen kifuthatunk a rendelkezésre álló keretből. Célszerű, hogy minden kutatócsoportban (klinikai kutatást végző intézetben) álljon rendelkezésre gazdasági ismeretekkel rendelkező munkatárs, olyan, aki tisztában van a hatályos jogsza-

bályokkal és a protokoll (és/vagy pályázat) írásától kezdve a tanulmány befejezéséig, a publikációig jelen van, és tanácsaival segíteni tudja a kutatócsoportot, egyben folyamatosan ellenőrzi a kiadásokat, és jelzi az anomáliákat a kutatócsoport tagjainak.

A klinikai kutatások nem tartoznak a kevés pénzből megvalósítható kutatások közé. A különböző típusú tanulmányok azonban jelentősen különböznek egymástól a ráfordítani szükséges pénzüsszegek tekintetében. Általában elmondható, hogy a megfigyelésen alapuló tanulmányok kevesebbe kerülnek, mint az intervenció tanulmányok, és a megfigyelésen alapuló tanulmányok közül az esetkontroll-tanulmányok a „legolcsóbbak”, hacsak nem valamilyen extrém drága mérési módszert kell alkalmazni a megvalósítás során. Ahhoz, hogy jó költségtervet készíthessünk, szükségünk van a részletes vizsgálati protokollra, mely tartalmazza (vagy ha nem, a költségterv elkészítésének elősegítésére mellékelnünk kell): a projektre szánt idő, adatgyűjtési formák, ajánlatok az egyes szolgáltatóktól, az adatkezeléssel kapcsolatos eljárások, adminisztráció formája, résztvevők toborozásának módja, informatikai igény, vizsgálati alanyok költségtérítésének terve, a munkában résztvevők személyi költségének kalkulálásához szükséges információk. Jó költségtervet csak az tud készíteni, aki figyelmesen átrágja magát a vizsgálati protokollon (és a kivitelezési útmutatón), hogy az esetleges rejtett költségeket is felfedezhesse bennük.

A költségterv elkészítéséhez szükséges első lényeges információ a projekt kivitelezéséhez szükséges idő. A költségek szempontjából nem közömbös, hogy napokig, hetekig, esetleg évekig tartó tanulmányt tervezünk. A legtöbb költségelem ugyanis jelentősen növekszik az idővel, ilyenek például a személyi juttatások. A költségek tervezése szempontjából nem elég a projekt teljes időtartamának ismerete, hanem részfeladatokra kell bontanunk azt, és meg kell határoznunk az egyes részfeladatokra szánt időt. Ennek abból a szempontból van szerepe, hogy a részfeladatok költségigénye jelentősen el-

térhet egymástól. Egy adott vizsgálatban például, ahol a résztvevők toborzása viszonylag egyszerű feladat, mivel a kutatást kezdeményező intézményben dolgozó egészséges önkéntesekről van szó, minimális beválogatási kritériummal és kizárási feltétellel, viszont a résztvevők vérmintáin történő mérések egy olyan műszeren történnek, amin havonta karbantartást kell végezni, amit csak külföldi szervizek végezhetnek el, a mérési eredményekből olyan sok nyers adat generálódik, amit csak hozzáértő személyzet tud kezelni és statisztikai szempontból feldolgozhatóvá tenni, akkor nagyon nem mindegy, hogy a projekt egyes részfeladatai mennyi időt vesznek igénybe. Ebben az esetben (természetesen figyelembe véve a szakmai szempontok diktálta időbeosztást) akkor járunk anyagilag a legjobban, ha – mivel a mérések és az adatkezelés nagy költségű részfeladatok a projekten belül – megvárjuk, amíg összegyűlik az összes résztvevő vérmintája (tételizzük fel, hogy hosszan tárolható mintákról van szó), és a lehető legrövidebb idő alatt elvégezzük a méréseket, hogy az adott, nagy szervizigényű készülék minél kevesebb ideig működjön. Ebből már az is következik, hogy a személyi juttatásokra fordított költség is csökken, mivel a nyers adatokat egyszerre adjuk át az adatfeldolgozó személyzetnek a projekt második részében, így a személyi költségek is csökkennek, mivel nem folyamatosan, a projekt egész ideje alatt kell alkalmaznunk az adott munkatársakat. A személyi kifizetések tervezésekor ajánlatos, ha részletesen leírjuk, hogy előreláthatóan ki milyen részfeladat elvégzésére mennyi időt fog fordítani a kutatás során, és ez hogyan aránylik a projekt teljes időtartamához. Ennek a meghatározását (kutatási időráfordításnak is nevezik) a legtöbb pályázatban csatolni kell a költségtervhez.

Ha végiggondoljuk egy projekt részfeladatait, és meghatározzuk az egyes részfeladatokra szánt időt, akkor a következő lépés az, hogy a részfeladatokat állítsuk időrendi sorrendbe, majd rendeljünk költségeket minden egyes részfeladathoz költség típusonként (személyi kifizetés, dologi kiadás, eszközbeszerzés, egyéb) lebontva.

Egy általános klinikai kutatási projekt a **résztvevők toborzásával** kezdődik. Ennél a lépésnél ismernünk kell a bevonandó személyek számát és azt, hogy a kívánt mintanagyság eléréséhez hány személyt kell megvizsgálnunk, azaz szűrünk (ezt hívják a szakzsargonban „screeningnek”), hogy megfelel-e a beválogatási kritériumoknak. Ha sok és

szigorú beválogatási kritérium áll fenn, akkor számítanunk kell arra, hogy sokkal több személlyel kell a toborzáskor találkozoznunk, és elvégezni a vizsgálatokat, mint ahány végül részt vehet a tanulmányban. Ez jelentős mértékben nyújthatja ennek a részfeladatnak a hosszát, és növelheti a költségeket. A vizsgálatba történő bevonást megelőző szűrést a legkülönbözőbb formában követelheti meg a protokollunk. Elképzelhető az, hogy a szűrés mindössze egy kérdőív kitöltéséből áll, de az is lehet, hogy bonyolult, időigényes és drága vizsgálatok alapján dönthető el csak, hogy bevonható-e az adott személy a kutatásba vagy nem. A gyógyszercegek által finanszírozott kutatásoknál pontosan rögzítenünk kell, hogy a szűrés költségeit ki fogja fizetni; elképzelhető az is, hogy az adott cég csak a bevont személyek szűrővizsgálatainak költségét fizeti és azokat, akik a szűrővizsgálatok eredményei alapján nem kerülhetnek be a vizsgálatba, nem.

A bevont személyeket a kutatás során legtöbbször **követni** is kell, így nem közömbös az, hogy hány alkalommal kell visszarendelni egy-egy vizsgálati alanyt, és milyen klinikai és laboratóriumi vizsgálatokat kell egy-egy vizit alkalmával kivitelezni. Azt is rögzítenünk kell, hogy egy-egy vizit kb. mennyi ideig tart és milyen személyzet részvételét igényli. Sokkal kisebb költségű az a vizsgálat, amelyben csak egy időközi vizit van, ami csak egy telefonos interjúból áll, mely 5 percig tart, és asszisztens végzi, mint az, amelyben öt vizit van, és mindegyike személyes megjelenést igényel a beteg részéről, és a vizitek alkalmával orvosi vizsgálatokra (ez lehet képalakító vizsgálat vagy laboratóriumi vizsgálat is) van szükség.

A projekt költségelemeinek feltérképezésekor figyelembe kell venni azt, hogy egyközpontú vagy multicentrikus a vizsgálat, nyilván az utóbbi drágább. Az adott projekt **infrastrukturális** igényeit össze kell vetni az intézmény adta lehetőségekkel. Megdrágítja a vizsgálatot, ha helyhiány vagy egyéb probléma miatt vizsgálóhelyiséget kell bérelni, vagy bizonyos, az **orvosi vizsgálatok** kivitelezéséhez szükséges eszközök nem állnak rendelkezésre, ezért azok elvégzéséhez máshová kell a beteget elküldeni. Speciális megfontolásokat igényel a **laboratóriumi vizsgálatok** költségigényének a tervezése. Alapvető annak a kérdésnek az eldöntése, hogy az egyes laboratóriumi vizsgálatokat a kutatást végző intézményben végzik, vagy egy másik laborba (gyakran központi laborba, szakzsargonnal

„central labor”) kell juttatni a mintákat. A megvalósításhoz szükséges költségek jelentős részét képezik a mérőműszerek beszerzésének és szervizelésének költségei, a reagensek ára, a laboratóriumi személyzet díjazása, a laboratóriumi szolgáltatások díja (ha nem a kutatócsoport laboratóriumában történik a mérés, ez igen magas is lehet), a mintavétel, szállítás és tárolás költségei. A költségterv elkészítését megelőzően ezekre a tételekre árajánlatokat kell kérni és „megversenyeztetni” az egyes szolgáltatókat. Igen jelentős különbségeket fedezhetünk fel egy-egy reagensre adott árajánlat között gyártótól, illetve forgalmazótól függően. A tervezés fázisában végig kell gondolnunk a mintatárolás kérdését, és szükségünk lehet a tároló kapacitás bővítésére. Ez a költség nagy térfogatú mélyfagyasztó esetén például igen magas is lehet. Meglepően magas bizonyos készülékek, mérőműszerek szervizköltsége. Érdeemes néhány szervizalkalmat betervezni a költségvetésbe, szükség lesz rá! A helyben végzett laborvizsgálatoknál a döntő költségelemek a reagensek ára, a mérőműszerek, laboratóriumi automaták fenntartási költségei, a minőségi kontrollra fordított összeg és a laboratóriumi személyzet díjazása. A más intézményben lévő laborvizsgálatoknál a döntő költségelem a minták elsődleges feldolgozásának (centrifugálás, alikvotok készítése), időleges tárolásának (különösen, ha mélyfagyasztás szükséges) és szállításának költsége, főleg, ha például szárazjégben, gyorspostával megszire kell küldeni az adott mintát.

Az intervenció tanulmányoknál, ahol **gyógyszert vagy eszközt** alkalmaznak, ezek költsége jelentősen terheli az összköltségvetést.

Jelentős mennyiségű időt kell általában az **adatok kezelésére** szánni. Általában számítógépes feldolgozás során viszik be a kérdőívek adatait, az orvosi vizsgálatok eredményeit, a laboratóriumi eredményeket. Az adatbevitelt végző munkatárs(ak) költségeit is figyelembe kell vennünk, a nagy klinikai tanulmányok kivitelezésében az adminisztrációt végző személyzetnek jelentős szerep jut. A betegekkel (bevont személyekkel) való kapcsolattartás, azok vizsgálata is időigényes, a különböző betegvizitekkel kapcsolatos dokumentumok kitöltésére is időt kell szánni, nem beszélve a súlyos mellékhatás vagy a súlyos, nem kívánatos esemény (Serious Adverse Reaction – SAR or Serious Adverse Event – SAE) jelentésekről, a vizsgálatokat finanszírozó gyógyszercégek által kért információs kérdőívek (query) kitöl-

téséről. A projektek során (gyógyszercégek által szponzorált klinikai vizsgálatoknál) a kivitelezést folyamatosan ellenőrzik a monitorok és auditorok. Célszerű minden projektnél kijelölni a kutatócsoport egy tagját arra a feladatra, hogy tartsa ezekkel a személyekkel a kapcsolatot, és rendelkezésre álljon az ellenőrzések ideje alatt. Ezek mind a **személyi juttatások** költségelem részeit képezik.

Várható, hogy egy-egy kutatással kapcsolatban **konferenciákra**, tudományos összejövetelekre történő elutazással járó költségekkel is számolnunk kell.

Végül számolnunk kell **indirekt költségek** felmerülésére is. Ezek a legkülönfélébbek lehetnek, és ne gondoljuk azt, hogy elenyészőek, bár általában a projekt egészére vonatkoztatva azok. Indirekt költségek például a telefon, irodaszerek, internet, szakkönyvek stb.

Akadémiai intézmények (egyetemek, kutatóintézetek) esetében legtöbbször számolnunk kell a kutatás feltételeinek biztosításáért központilag levont költséggel (**overhead**) is, ami a kutatás teljes költségvetésének akár 20%-a is lehet.

A protokollt olvasva meg kell találnunk azokat a pontokat, amelyeket nem a kutatásra szánt pénzből kell finanszírozni (ha van ilyen), mert ez akár jelentős költségsökkentő tényező is lehet. Ha például szívűtött betegek képezik a vizsgálati alanyainkat, és számos, a kutatási tervben szereplő laboratóriumi paramétert kell meghatározni, de ezek között szerepelnek olyanok, amelyek rutinszerűen, a kutatási projekttől függetlenül mindenképpen meghatározásra kerülnek, akkor ezek költsége nem (feltétlenül) terheli a projekt költségvetését. A rutin költségeket mindenkor élesen el kell különíteni a projekt költségeitől, és élesen szét kell választani egymástól azokat a paramétereket vagy szolgáltatásokat, melyek meghatározását, elvégzését a projekt finanszírozói, és azokat, melyek meghatározását, elvégzését egyéb szervek (pl. egészségbiztosító) fizetik. A projekt megvalósítása során fel sem merülhet a kettős finanszírozás lehetősége, amikor egy adott beavatkozást például kifizetnének a pályázat költségvetéséből is és az egészségbiztosítóval is; ez nyilvánvalóan törvénytelen lenne.

Az alábbiakban ismertetjük a tipikus gyógyszer-kipróbálási vizsgálati protokollhoz kapcsolódó költségeket:

1. Beavatkozás költségei
2. Diagnosztikai procedúrák költségei
3. Laboratóriumi tesztek költségei

4. A vizsgálat lebonyolításáért felelős munkatársak személyi költségei: vezető kutató díjazása, résztvevő kutatók díjazása, projektkoordinátor díjazása, adatrögzítők díjazása, gyógyszerész díjazása, laboratóriumi technikus díjazása

5. A Contract Research Organization (CRO) – mely a gyógyszergyártó számára biztosítja a vizsgálat szervezését és felügyeli a kivitelezést – felé elszámolandó költségek, a Site Management Organization (SMO) – ami specializálódott, gyakorlott vizsgálóhelyeket (site) biztosít a szponzor gyógyszergyár számára – felé elszámolandó költségek. E költségek általában igen magasak.

6. Adminisztrációs költségek: a résztvevők toborzásának költségei, a vizsgálati alanyok költségtérítése, adatok archiválásának költségei

7. Logisztikai költségek

Célszerű a költségtervet táblázatos formában (is) elkészíteni a könnyebb áttekinthetőség kedvéért. A legjobb, ha a táblázatban költségtípusonként és időegységre lebontva (például évenként) csoportosítjuk a felmerülő kiadásokat, ez felel meg leginkább a pályázatokban is támasztott követelményeknek. A vizsgálati protokollhoz hasonlóan a költségterv készítésének is lehetnek bizonytalan pontjai és a pilot study elvégzése a költségterv szempontjából is segíthet tisztázni ezeket a pontokat.

Forrásirodalom

Canfield, D: Research budgeting. In Schuster, DP, Powers, WJ (eds): *Translational and experimental clinical research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005. 198–202.

Cummings, SR, Hulley, SB: Writing and funding a research proposal. In Hulley, SB, Cummings, SR,

Browner, WS, Grady, DG, Newman, TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 301–316.

Elliott, P, Peakman, TC: The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol*, 2008; 37: 324–44.

Enarson, DA, Kennedy, SM, Miller DL: Getting started in research: the research protocol. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004; 8: 1036–1040.

Hulley, SB, Newman, TB, Cummings, SR: Getting started: The anatomy and physiology of clinical research. In Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 3–15.

Ljung, R, Jansson, C, Nordenstedt, H, Martin, L, Lagergren, P, Lagergren, J: Twelve tips for conducting a postgraduate course on study design and study protocol writing for the medical profession. *Medical Teacher*, 2011; (doi: 10.3109/0142159X.2011.558144)

Maheswaran, R, Pearson, T, Campbell, MJ, Haining, RP, McLeod, CW, Smeeton, N, Wolfe, CD: A protocol for investigation of the effects of outdoor air pollution on stroke incidence, phenotypes and survival using the South London Stroke Register. *Int J Health Geogr*, 2006; 5: 10.

Matula, MA: Evaluating a protocol budget. In Gallin, JI, Ognibene, FP (eds): *Principles and Practice of Clinical Research*. 2nd ed. Academic Press of Elsevier, MA, 2007. 341–348.

Nussenblatt, RB: Writing a protocol. In Gallin, JI, Ognibene, FP (eds): *Principles and Practice of Clinical Research*. 2nd ed. Academic Press of Elsevier, MA, 2007. 335–336.

Payne, JM, France, KE, Henley, N, D'Antoine, HA, Bartu, AE, Elliott, EJ, Bower, C: Researcher's experience with project management in health and medical research: Results from a post-project review BMC. *Public Health*, 2011; 11: 424.

9. Az adatbázisok használata a klinikai kutatásban

Fazakas Ferenc

A meglévő adatbázisok használata

A klinikai kutatások szempontjából kiemelkedő fontosságúak a már meglévő adatbázisok. Számos hipotézis gyorsan, olcsón és egyszerűen megvizsgálható, amennyiben a megfelelő adatok a kutató birtokában vannak. A klinikai kutatások végső soron olyan adatok, megfigyelések szisztematikus gyűjtését is jelentik, amelyek révén a kutatási tervekben megfogalmazott kérdésekre válasz adható, így a meglévő vagy hozzáférhető adatbázisok használata nagy segítséget nyújthat a klinikai kutatások valamennyi fázisában.

A meglévő adatbázisok adatainak legáltalánosabb felhasználási formái:

a) Másodlagos adatelemzés (secondary data analysis), amelynek során egy korábbi adatgyűjtés céljaitól eltérő szempontok szerint történik az adatelemzés.

b) Kiegészítő tanulmányok végzése (ancillary study), amelynek során az eredeti vizsgálati protokollt kiegészítjük egy vagy több kiegészítő vizsgálattal, amelyek révén egy újabb, az eredeti vizsgálatban nem szereplő kérdés válaszolható meg.

c) Az összefoglaló tanulmányok (systematic review) számos azonos vagy részben azonos klinikai kutatás eredményeit vizsgálják, illetve összegzik. Az összefoglaló tanulmányok összegzett megállapításai súlyozottan tartalmazzák az egyes tanulmányok eredményeit, és az egyes tanulmányokhoz képest gyakran általánosabb érvényűek.

Mint minden egyszerű és praktikus módszernek, úgy a másodlagos adatelemzésnek is vannak előnyei és hátrányai. Előnyként említhető, hogy adatbázis-hozzáférés esetén számos kérdés pusztán statisztikai módszerek segítségével viszonylag könnyen meg-

vizsgálható. Ezek a vizsgálatok gyorsak és olcsók, nem igényelnek nagyszámú, speciálisan képzett személyzetet. Ezek a vizsgálatok nagyon fontosak lehetnek a klinikai kutatások tervezési fázisában, hiszen számos olyan klinikai vagy laboratóriumi paraméter együttes hatása jól megjósolható, amit egyébként csak költséges klinikai vagy laboratóriumi vizsgálatokat követően lehetne megvizsgálni. A másodlagos adatelemzés jelentőségét jól példázza egy, az 1980-as években történt széleskörű, kardiológiai prevenció tanuló esete. Ebben a tanulmányban (Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT) a szívbetegségek kialakulásának egyik rizikófaktorként a vizsgálatba bevont férfiak dohányzásról való leszokását is vizsgálták a feleségeik dohányzási szokásainak függvényében. A tanulmány befejeztével az egyik kutató felfigyelt arra, hogy a tanulmány során gyűjtött adatok potenciálisan tartalmazzák a passzív dohányzásnak a szívbetegségek kialakulására gyakorolt hatásainak megvizsgálásához szükséges adatokat is. Az adatok elemzésével kiderült, hogy a nem dohányzó feleségű nem dohányzó férfiakhoz képest a szívbetegségek kialakulásának incidenciája kétszeres azokban a nem dohányzó férfiakban, akiknek a felesége dohányzik. Az előnyök mellett a hátrányok nyilvánvalóak: az elemzőnek nincs semmilyen lehetősége az adatgyűjtés befolyásolására (populáció, vizsgált paraméterek megválasztása, a vizsgálatok ütemezése, minősége). Az adatelemzés alapjául szolgáló adatok minősége (amelynek megítélhetősége nem mindig triviális) valamennyi levont következtetésre hatással van. A másodlagos adatelemzésre csak jól megválasztott, ellenőrzött forrásból (esetleg korábbi saját kutatásokból) származó adatok alkalmasak.

Másodlagos adatelemzés

A másodlagos adatelemzéshez szükséges adatok számos forrásból beszerezhetőek, ezek közül a legfontosabbak a saját, korábbi kutatási eredményeket tartalmazó adatbázisok, nemzeti és nemzetközi adatbázisok, orvosi dokumentáció, egészségbiztosító, illetve statisztikai hivatal adatai stb. A klinikai kutatásokat végző kutatóhelyeken igen gyakran hozzáférhetőek a korábbi, az intézmény által végzett kutatások adatait tartalmazó adatbázisok. A klinikai kutatások során az adatelemzés és feldolgozás általában kizárólag az eredeti kutatási tervben előzetesen rögzített szabályok szerint történik (a cél a kutatási tervben megfogalmazott hipotézisek megvizsgálása), így egy más szempontok szerinti elemzés igen gyakran érdekes megállapításokhoz vezethet. Ezen adatbázisok nagy előnye, hogy az adatbázisok gazdáái (vezető kutatók) személyes ismerősök lehetnek, és az adatbázishoz való hozzáféréseken túl, számos hasznos, nem dokumentált információval szolgálhatnak az adatbázis létrehozásának mikéntjéről (a klinikai kutatás adatgyűjtési protokolljáról). Napjainkban egyre gyakoribb, hogy az állami vagy pályázati finanszírozású klinikai kutatások adatait egy bizonyos idő elteltével nyilvánossá kell tenni, így számos klinikai kutatóhely adatbázisai az Interneten is hozzáférhetőek.

Az adatforrások közül kiemelkedő jelentőségűek a nemzeti és nemzetközi betegségspecifikus regiszterek. A regiszterek komplex adatokat tartalmaznak: a betegek diagnózisát, annak időpontját, a megbetegedés helyét, leleteit, időszakos frissítéssel a betegség lefolyását, kezelését, az esetleges mellékhatásokat, a rehabilitációt, valamint az ezekből származtatható statisztikai adatokat (incidencia, prevalencia, mortalitás, földrajzi eloszlás stb.). Ezen regiszterek létrehozásának egyik fő célja betegségspecifikus adatok szolgáltatása a tudományos közösség számára. Az Egyesült Államok egyik legkomplexebb tumorregisztere a SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, <http://seer.cancer.gov/>), amely onkológiai adatokat tartalmaz az USA lakosságának mintegy 30%-ára vonatkozóan. Ennek az adatbázisnak a lekérdezésével lehetett meghatározni a San Franciscó-i öböl régiójában a mammográfiás szűrések specificitását. Az adatbázis lehetővé tette nagyszámú mammográfiás vizsgálat eredményének és a vizsgálatokon résztvevők nyomon követésének

lekérdezését, melyek eredményeképpen, egy adott idő elteltével, lehetővé vált a valós negatív mammográfiás esetek meghatározása.

Fontos adatforrások lehetnek a különböző lakossági nyilvántartások, regiszterek. Az Egyesült Államokban 1978 óta valamennyi elhalálozást a National Death Index-ben regisztrálják. Ez az adatbázis nyilvános adatokat tartalmaz, ezért megfelelő jogosultságokkal bárki számára elérhető. A National Death Index használata lehetővé teszi a nyomon követéses klinikai vizsgálatokban résztvevők további részleges nyomon követését a klinikai vizsgálatok befejeztével is (életben vannak-e még, mikor hunytak el stb.).

A másodlagos adatelemzés igen hatékony lehet terápiás eljárások alkalmazásának és hatékonyságának vizsgálatánál. Ezek az elemzések kiegészíthetik a randomizált klinikai vizsgálatokat, amelyek szigorúan kontrollált körülmények között zajlanak, és ilyenformán valós alkalmazási és hatékonysági információkkal nem szolgálnak. Valós alkalmazási körülmények között az egyes terápiák hatékonysága, alkalmazásának mértéke elmaradhat a klinikai vizsgálatokban megállapítottaktól. Ennek számos oka lehet (a vizsgálati helyekhez viszonyítva a valós kórházi ellátás színvonala eltérő, betegcompliance eltérései, „helyi” betegellátási protokollok stb.), amelyeket az egyes kórházak vagy egészségbiztosító szervezetek adatbázisainak vizsgálatával azonosítani lehet. A kórházi információs rendszerek, valamint az egészségbiztosítók adatbázisainak lekérdezésével az egyes terápiás beavatkozások során fellépő olyan ritka, nem várt események is vizsgálhatóak, amelyeknek célzott, tervezett vizsgálata kontrollált klinikai körülmények között kivitelezhetetlen. A myocardialis infarctusban alkalmazott rekombináns szöveti faktor dózisának és a terápia során bekövetkezett koponyaúri vérzések összefüggésének vizsgálata jellemzően egy ilyen probléma. A National Registry of Myocardial Infarction adatbázisát felhasználva megállapítható volt, hogy a 71 073 esetben alkalmazott rekombináns szöveti faktor terápia mellett 673 esetben alakult ki koponyaúri vérzés. Az adatok statisztikai elemzése során kiderült, hogy az 1,5 mg/kg fölött alkalmazott rekombináns szöveti faktor és a koponyaúri vérzések kialakulásának kockázata között

szignifikáns a kapcsolat. Az esetszámok alapján belátható, hogy randomizált klinikai vizsgálatokkal milyen nehezen és költségesen lett volna vizsgálható a fenti kérdés.

Néha összevont, aggregált adatok is felhasználhatóak másodlagos adatelemzésre. Ezek az adatok egy valamilyen szempontok szerint meghatározott csoportra (földrajzi, kor, nem, foglalkozási stb. csoportok) tartalmaznak adatokat (pl. méhnyakrák okozta elhalálozások száma egy adott korcsoportban). Ezekben az esetekben a csoport-összehasonlí-

tásokat különböző aggregált adatok összevetésével lehet megtenni (pl. a méhnyakrák és alkoholfogyasztás viszonya korcsoportonként), ezeket a vizsgálatokat ökológiai vizsgálatoknak nevezzük. Ezeknek a vizsgálatoknak nagy hátránya, hogy a kimutatott „összefüggések” mögött nincsenek ok-okozati kapcsolatok, ezért túl messzemenő következtetések levonására nem alkalmasak (a korosztályos alkoholfogyasztás és a méhnyakrák „kapcsolata” esetén nem biztos, hogy a méhnyakrákosok egyben alkoholfogyasztók is).

Kiegészítő tanulmányok (ancillary study)

A kiegészítő tanulmányok során egy, már meglévő klinikai vizsgálatához egy vagy több kiegészítő vizsgálatot rendelhetünk hozzá, amelynek során az eredeti vizsgálati protokollban nem szereplő hipotézis megvizsgálására nyílik lehetőség. Számos kiegészítő tanulmányt végeztek a HERS-tanulmányban, amelynek során 2763 idős nő bevonásával vizsgálták a hormonterápia és a koszorúér-történekek gyakorisága közti kapcsolatot. A vizsgálati alanyok utólag kitöltötték egy kiegészítő kérdőívet, amelyben a résztvevők inkontinenciastátuszát mérték fel. E kiegészítő kérdőív lehetővé tette, hogy az eredeti kardiológiai tanulmány mellett a hormonterápia és az időskori inkontinencia kapcsolatát is megvizsgálják minimális költségekkel. A kiegészítő tanulmányok a másodlagos adatelemzés számos előnyével rendelkeznek (olcsó, hatékony), ugyanakkor nagyobb szabadságot biztosítanak a kutatóknak, hiszen akár utólag, akár a klinikai vizsgálat során újabb, kérdésspecifikus vizsgálatokat iktathat be a vizsgálati protokollba. A kiegészítő tanulmányok beilleszthetők szinte valamennyi gyakori klinikai vizsgálati típusba (keresztmetszeti, esetkontroll-tanulmány stb.), de a legjobb hatással a nagy prospektív, kohorsz-, illetve randomizált vizsgálatoknál alkalmazhatók. A kiegészítő tanulmányok alkalmazása randomizált tanulmányok esetén két okból lehet problematikus: a) a randomizált tanulmányokban a tanulmány megkezdése előtt meghatározott vizsgálatok lesznek a leginformatívabbak, az utólagos vizsgálatok torzítják az eredményeket, b) külső kutatók csak rit-

kán szereznek tudomást a randomizált tanulmányokról a tanulmányok tervezési fázisában, így az „extra” vizsgálatok csak a tanulmány megkezdése (befejezése) után emelhetők be a vizsgálati protokollba.

Számos olyan vizsgálati paraméter létezik, amely időben lassan vagy egyáltalán nem változik (mentális képességek, genetikai jelek), ezért egy folyamatban lévő tanulmány bármely fázisában (akár utólag is) meghatározhatóak. A már említett HERS-tanulmány kapcsán, a kognitív képességek utólagos meghatározása lehetővé tette egy 4 éves időtartamú hormonterápia kognitív képességekre gyakorolt hatásának megítélését.

A kiegészítő tanulmányok nagyon jól használhatóak nagy klinikai tanulmányok során létrejött biobankok (szérum, DNS stb.), valamint képző eljárások során létrejött képi információk célirányos újvizsgálata során. Ezek a biobankok, illetve képtárak a klinikai tanulmány pillanatfelvételei az egész tanulmányt felölelő időszakban, és utólagos vizsgálatuk egy sor olyan kérdésre adhat választ, amelyek csak a tanulmány során, vagy annak végétével mérültek fel. A HERS-tanulmány alapján kiderült, hogy a hormonterápiában részesült csoportban magasabb a tromboembóliás megbetegedések aránya a kontrollcsoportéhoz képest. A tanulmány befejeztével egy 200 fős (az eredeti tanulmányba bevont egyének kevesebb mint egytizede) csoport genetikai vizsgálatával kideríthető volt, hogy az esetcsoport emelkedett trombozisz rizikóját nem a FV Leiden-mutáció okozza.

Összefoglaló tanulmányok (systematic reviews)

Az összefoglaló tanulmányok egy adott hipotézist vizsgáló kész tanulmányok megállapításait vizsgálják és hasonlítják össze, majd ezek alapján ismételt, összegző következtetéseket vonnak le a vizsgálatok alapját képező hipotézisre vonatkozóan. Az irodalmi áttekintések egy speciális formáját jelentik, mivel ezen tanulmányok előzetesen jól meghatározott szempontok szerint keresik és választják ki a tanulmány alapját képező forrástanulmányokat, előre meghatározott szabályok szerint dolgozzák fel a tanulmányba bevásztott forrástanulmányok adatait, és statisztikai módszerekkel, a forrástanulmányok adatainak alapján, egy összesített választ (becslést) adnak a tanulmányok alapját képező kérdésre. Az összesített tanulmányokban alkalmazott statisztikai eljárásokat metaanalízisnek nevezzük. Mivel az összefoglaló tanulmányok megállapításai jól meghatározott, nyomon követhető és reprodukálható metodika használatával, számos tanulmány alapján kerülnek megfogalmazásra, megállapításai általánosabb érvényűek, és ezért igen gyakran képezik szakmai ajánlások, illetve protokollok alapját.

Egy jól kivitelezett összefoglaló tanulmány fő komponensei a következők:

- Világosan megfogalmazott kérdés
- A potenciálisan használható, kész tanulmányok széleskörű és előítélet-mentes kiválasztása
- A bevásztási és kizárási kritériumok világos meghatározása
- Az egyes tanulmányok adatainak egységes és torzításmentes kivonatolása
- A tanulmányok adatainak egységes és torzításmentes bemutatása
- Az összesített hatásbecslések, valamint konfidencia-intervallumaik meghatározása
- A tanulmányok megállapításainak heterogenitásvizsgálata
- A publikációs torzítás vizsgálata
- Alcsoport- és szenzitivitásvizsgálat

A főbb lépések megvalósításának metodikáját még a tanulmány megkezdése előtt, írásban kell rögzíteni.

A tanulmány alapját képező tudományos kérdésnek egyértelműnek és világosnak kell lennie. A kérdésnek tartalmaznia kell a vizsgált betegségre vagy

állapotra vonatkozó információkat; a vizsgált vagy összehasonlított csoportokat; a beavatkozásokat; az alkalmazott terápiát; a vizsgálat végpontját. Például: „a monoterápiában alkalmazott aszpirinhez képest az aszpirin és intravénás heparin kombinált terápiája csökkenti-e az intenzív osztályra instabil anginával felvett betegek myocardialis infarctus rizikóját és mortalitását a bentfekvés ideje alatt?”

A potenciálisan használható, kész tanulmányokat egy előre meghatározott rendszer szerint kell megkeresni és összegyűjteni. Fontos, hogy a keresési rendszert az egyes közlemények konkrét eredményeinek megismerése előtt kell meghatározni, így biztosítva az előítélet-mentes és széleskörű adatgyűjtést. Az adatforrásokat nem célszerű csak a MEDLINE-ra korlátozni, mivel az angol nyelvű közleményeknek csak a felét, a nem angol nyelvű közleményeknek pedig csak töredékét tartalmazza. Adatforrásként számos elektronikus adatbázis (AIDSLINE, CANCERLIT, EMBASE), de korábbi összefoglaló tanulmányok irodalomjegyzéke, valamint a The Cochrane Library adatbázisai is használhatóak. A keresési metódusokat és adatforrásokat írásban kell rögzíteni a keresési folyamat megkezdése előtt, olyan módon, hogy annak alapján a keresés reprodukálható legyen.

A tanulmányok bevásztási és kizárási kritériumait „a priori”, vagyis a beválogatás megkezdése előtt világos, racionális elvek szerint kell meghatározni. A bevásztási kritériumok általában meghatározzák azt az időszakot, amelyen belül a publikált tanulmányok bevásztathatók, a tanulmány számára elfogadható populációt (rassz, kor, nem stb.), a tanulmány tárgyát képező betegséget vagy állapotot, a beavatkozások, terápiák típusait, az elfogadható kontrollcsoportokat, a várt eredményeket, a minimális követési időtartamot stb. jelentenek. Amint a bevásztási és kizárási feltételek adottak, a tanulmányok lekeresését követően, a potenciálisan használható tanulmányokat legalább két független bíráló megvizsgálja, a tanulmányba véleményazonosság esetén kerülnek be. A véleménykülönbség esetén egy harmadik bíráló is bevonható a döntésbe. A bevásztás gyakran vakon történik, a tanulmányok publikációs adatai (szerzők, kiadó stb.) és eredményei ismeretlenek a bevásztók számára. A bevásztáskor ügyelni kell arra, hogy a vizsgált ta-

nulmányok összefoglalói nem minden esetben tartalmaznak elegendő információt az adott tanulmányban használt adatokról, eljárásokról (így kizárásra kerülhetnek, annak ellenére, hogy a tanulmányban ezek részletesen megjelennek), illetve ennek az ellenkezője is előfordulhat, az absztrakt többet tartalmaz, mint ami a tanulmányban ténylegesen megjelenik. A közölt összefoglaló tanulmányokban fel kell tüntetni valamennyi potenciálisan alkalmas, lekeresett tanulmányt, és minden tanulmány kizárását indokolni szükséges. Adatgyűjtés: a kritériumoknak megfelelő, beválasztott tanulmányok adatait két vagy több, egymástól független absztraktor kivonatolja. Az adatok kinyerése egységes módon, előre meghatározott séma szerint történik. A két absztraktor véleményazonossága szükséges az adatok kivonatolásához, véleménykülönbség esetén egy harmadik absztraktor dönt. A kivonatolási elveket érthetően kell meghatározni, és ezeket az összefoglaló tanulmányban részletesen le kell írni. Az absztrahálás során kivonatolt adatoknak tartalmazniuk kell a beválasztási paramétereknek megfelelő, a tanulmányok típusaira, a vizsgált populáció jellemzőire, a vizsgált állapotokra, beavatkozásokra, elsődleges, másodlagos eredményekre stb. vonatkozó adatokat. Általános elv szerint minden, az összefoglaló tanulmányban felhasznált és megjelenő adatnak (szöveges adat, táblázat, ábra, grafikon stb.) a kivonatolt adatok között szerepelnie kell.

Az összefoglaló tanulmányok alapvetően háromféle típusú információt tartalmaznak: a beválasztott tanulmányok jellemzőit, az egyes tanulmányok megállapításait és a metaanalízis eredményeit (a beválasztott tanulmányok eredményei alapján meghatározott összesített hatásbecslést, a konfidencia-intervallumot, a szenzitivitást, az alcsoport-analízis eredményeit). A tanulmányok jellemzői (esetszám, vizsgált populáció jellemzői, vizsgált állapotok, beavatkozások kimeneteli eredményei, követési időtartam, vizsgálati, statisztikai módszerek stb.) általában táblázatos, eredményei (becsült rizikó, konfidencia-intervallum, p-érték) táblázatos vagy grafikus formában kerülnek bemutatásra. A metaanalízis eredményei képezik az összefoglaló tanulmányok legfőbb megállapításait. Ezek bemutatásakor külön gondot kell fordítani arra, hogy a megállapítások ne kizárólag csak statisztikailag – táblázatosan vagy szövegesen – legyenek bemutatva, hanem a felhasznált tanulmányok kivonatolt és bemutatott adatai is utaljanak ezen megállapításokra.

Az összefoglaló tanulmányokban alkalmazott statisztikai eljárás a metaanalízis, aminek eredményei – a felhasznált irodalmi adatok alapján – az összesített hatásbecslések (összesített relatív rizikó, összesített esélyhányados stb.), illetve ezek konfidencia-intervallumai (részletesen lásd a könyv 13. fejezetében). Matematikailag az összesített becslések az egyes tanulmányok becsléseinek súlyozott átlaga, ahol a súlyozás az egyes tanulmányok esetszáma vagy hatásbecsléseinek inverz varianciája alapján történik. A legegyszerűbben úgy végezhetjük el a becslések súlyozott átlagának kiszámítását, ha az egyes tanulmányok hatásbecsléseinek értékeit (pl. a relatív rizikót) megszorozzuk az adott tanulmány esetszámával, ezeket a szorzatokat összeadjuk és elosztjuk az összes esetszámmal. E módszer legfőbb hátránya, hogy nem veszi figyelembe az egyes tanulmányok eredményeinek számát és eloszlását. Napjainkban a súlyozás az egyes tanulmányok hatásbecsléseinek inverz varianciája ($1/\text{variancia}$) alapján történik. A hatásbecslések súlyozott átlagának kiszámításakor az egyes tanulmányok hatásbecsléseinek inverz varianciáját ($1/\text{variancia}$) megszorozzuk a hatásbecslés logaritmusával (pl. log esélyhányados), ezeket tanulmányonként összeadjuk, és elosztjuk a hatásbecslések inverz varianciáinak összegével. Mivel a kis esetszámú tanulmányok esetén a variancia általában nagy (az $1/\text{variancia}$ értéke kicsi), így azok kevésbé vesznek részt az összesített hatásbecslés kialakításában. Nagy tanulmányok esetén a variancia általában kisebb (az $1/\text{variancia}$ értéke nagyobb), így az ezekből a tanulmányokból származó becslések jelentősebben járulnak hozzá az összesített hatásbecslés kialakításához. Az összesített hatásbecslés szignifikanciájának, valamint konfidenciatartományának meghatározása az összesített hatásbecslés varianciájának meghatározásával történik. A variancia ismeretében az összesített hatásbecslés 95%-os konfidencia-intervalluma kiszámítható ($\pm 1,96 \times \text{Xvar}^{1/2}$). A metaanalízisekben leggyakrabban alkalmazott statisztikai módszerek a rögzített és a véletlenszerű hatásmodellek (részletesen lásd a könyv 13. fejezetében). Mindkét modell hasonló hatásbecslést eredményez, ugyanakkor a randomhatás modelljének esetén a konfidencia-intervallum szélesebb, így az összesített hatásbecslések szignifikanciája általában alacsonyabb.

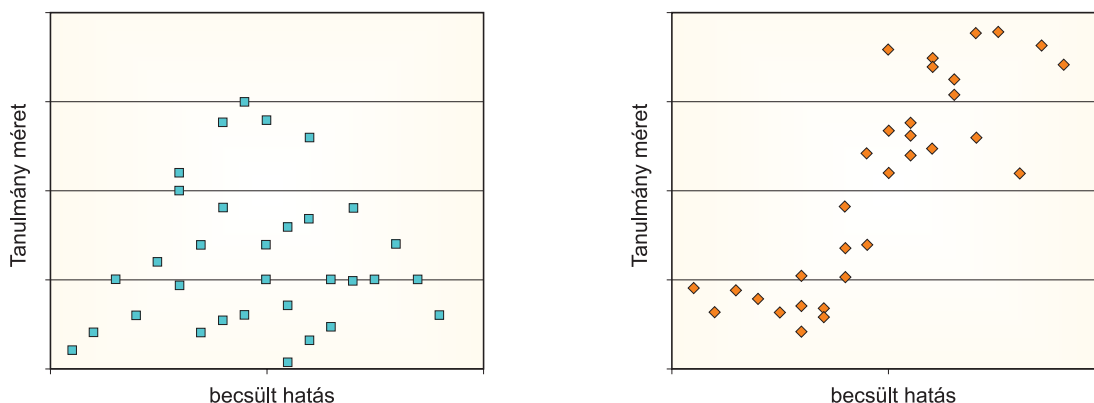
Az összefoglaló tanulmányok készítésekor nélkülözhetetlen az egyes beválasztott tanulmányok heterogenitásvizsgálata. A heterogenitásvizsgálat célja azoknak a beválasztott tanulmányoknak az azonosí-

tása és esetleges kiejtése, amelyek klinikai, metodológiai stb. szempontból jelentősen eltérnek (eltérő beválasztási kritériumok, beavatkozások, kontrollok stb.). Amennyiben a metodológia hasonló vagy azonos, az eltérő eredmények valamilyen rejtett, de jelentős különbségre utalnak. A tanulmányok eredményei variabilitásuk függvényében lehetnek homogének és heterogének. A heterogenitás néha szembeötlő (néhány tanulmány szerint egy terápia kifejezetten hatásos, míg mások szerint kifejezetten ártalmas), ugyanakkor a kisebb eltérések (50% vs. 30% hatás) heterogenitásra gyakorolt hatása nem mindig ítéltető meg könnyen. A nagy eltérések esetén a heterogenitást az ellentmondó tanulmányok elemzésével (tanulmánytípus, vizsgált populáció, metodika stb.), a kisebb eltérések esetén statisztikai módszerekkel (homogenitásvizsgálat) vizsgálhatjuk. Nullhipotézisként feltételezzük, hogy a tanulmányok eredményei homogének, és ezt vizsgáljuk chi-négyzet próbával. A tanulmányok alacsony száma miatt a p-érték megválasztásánál célszerű a szokásos 0,05 helyett 0,1-et használni. Ha szignifikáns mértékű heterogenitás mutatható ki, nem szabad összesített hatásbecslést számolni az adott tanulmányok alapján.

A jól kivitelezett összesítő tanulmányok egyik legfontosabb követelménye, hogy az alapjául szolgáló tanulmányok reprezentatívak legyenek az adott témakörben végzett vizsgálatok vonatkozásában. A reprezentativitás eldöntése nem mindig egyszerű, hiszen általában pozitív eredményeket (valamilyen jelentős hatást, megállapítást) szoktak publikálni, a negatív eredmények igen gyakran nem kerülnek

közlésre. Ha a publikálatlan tanulmányok megállapításai a publikáltakétól eltérnek, és az előbbiek az összesítő tanulmányba nem kerülnek bele, az összesített tanulmányban publikációs torzítás jön létre. A publikációs torzítást célszerű kiküszöbölni, vagy kiküszöbölhetetlensége esetén megbecsülni a mértékét, és ezt az összesített hatásbecslésekben figyelembe venni. Kiküszöbölésképpen meg lehet kísérelni a publikálatlan tanulmányok felkutatását, ugyanakkor ezen adatok felhasználhatósága gyakran problematikus (nehéz becsleni a valós számukat, gyakran félkészek, kis esetszámúak stb.).

A torzítás becslésének alapja az a jelenség, hogy a nagy tanulmányokban publikált eredményektől eltérő (nem divatos) megállapításokat jóval kisebb esetszámú tanulmányokban publikálják. Ha a hatás mértéke (megállapítás minősége) függ a tanulmány méretétől (esetszámától), publikációs torzítás valószínűsíthető. A publikációs torzítás becslésére gyakran az ún. Kendall-féle tau korrelációs koefficienszt szokták használni. A publikációs torzítás grafikus vizsgálatára az ún. „funnel” (tölcsér) ábrázolást használják (9.1. ábra), amelynek során az egyes tanulmányok hatásbecslését ábrázolják az adott tanulmány „méretének” (esetszám, becslések standard hibája, inverz varianciája stb.) függvényében. Nincs publikációs torzítás, ha a grafikon szimmetrikus, harang vagy háromszög alakú, és az átlaga az összesített hatás becslült értékének környékén van. Ha ettől eltér (aszimmetrikus, hiányzik valamelyik oldala stb.) nagy valószínűséggel publikációs torzítás vagy szisztémás heterogenitás feltételezhető.



9.1. ábra. Funnel (tölcsér) diagram a publikációs torzítás becslésére

A bal oldali grafikonon a szabályos háromszög alakú, itt a becslült hatás nem predeterminálja a tanulmány „méretét”, míg a jobb oldali grafikonon egyértelműen jósolható a tanulmány mérete a becslült hatás mértékétől függően.

Az összesített tanulmányokban gyakran alcsoport-analízisre is lehetőség van, ami a hatásbecslések bizonyos csoportok szerinti vizsgálatát jelenti. Az alcsoport-analízis során minden olyan beválasztott tanulmány felhasználható, ami azonos alcsoportok szerinti hatásbecslést is tartalmaz. Például egy, a posztmenopauzális ösztrogénterápia és az endometriumrák kialakulásának kockázatát elemző tanulmány alapját olyan tanulmányok is képezték, amelyekben a rizikót az ösztrogénterápia időtartama szerint is elemezték. Ezen tanulmányok egy olyan alcsoport elemzését tették lehetővé, amely megerősítette az ösztrogénterápia időtartama és az endometriumrák kockázatának kapcsolatát.

Az összesített tanulmányok szenzitivitásvizsgálata alapján meg lehet határozni, hogy az egyes beválasztási kritériumok mennyire befolyásolják az összesített rizikóbecslést, illetve mennyire szilárdak az összesített becslések. Ha a szerzők a beválasztási kritériumokon lazítva (esetleg szigorítva), enyhén eltérő tervezésű vagy metodikájú tanulmányok felhasználásával is hasonló összesített hatásbecsléseket kapnak, az jó jele annak, hogy a következtetéseik vagy eredményeik megalapozottak. Az összesített tanulmányokban a szenzitivitás vizsgálat minden önkényes vagy kérdésesnek tűnő következtetés megfogalmazása esetén indokolt.

Új adatbázisok létrehozása, adatkezelés

A klinikai kutatások során az adattárolásnak számos módja van, ezek közül kiemelkedő jelentőséggel bírnak a számítógépes adatbázisok. Ezek az adatbázisok a vizsgálatokba bevont személyek adatainak valamint a vizsgálatok során létrejött adatok tárolásán túlmenően lehetővé teszik az egyes adatok folyamatos monitorozását, frissítését, valamint az adatok előformázását statisztikai elemzésekhez. Az adatok tárolásának legegyszerűbb formája a táblázatos tárolás (általában egy sorba vagy egy oszlopba rendezett adatok), a komplex szerkezetű adatok tárolása adatbáziskezelő szoftverek segítségével történik.

Akármelyik tárolási módszert is választjuk, a klinikai vizsgálatok megkezdése előtt meg kell tervezni az adattáblákat (milyen adatokat, milyen sorrendben, milyen típusú értékekkel, milyen táblázatokban), az adatok bevitelének, valamint az adatok lekérdezésének módját.

Adattáblák

Minden számítógépes adatbázis egy vagy több adattábla halmaza. Az adattáblák általában sorokban tartalmazzák a bejegyzéseket (rekordokat), míg az oszlopok határozzák meg az egyes bejegyzések mezőit. A rekordokban tárolt adatok általában egybe tartoznak (pl. a rekord egyedi azonosítója, az adott sorban tárolt személy neve, születési dátuma, a vizs-

gált paraméter értéke stb.), míg az oszlopokban, egymás alatt elhelyezkedő adatok azonos típusúak (egyedi azonosítókat, neveket, születési dátumokat, vizsgált paramétereket stb. tartalmazó oszlopok). Általánosan bevett szokás, hogy az adatbázisokban az egyes rekordokat nem az adott sorban tárolt személy nevével, hanem egy, a név mellett meghatározott egyéni azonosító számmal azonosítjuk. Az egyéni azonosítók használatával kiküszöbölhető az azonos nevű egyének felcserélése, ugyanakkor külső elemzők számára az adatok könnyen pszeudonimizálhatók.

A 9.2. ábra egy elképzelt tanulmányból származó egyszerű adattáblát mutat be, amelyben az újszülöttkori sárgaság és az ötéves korban mért IQ kapcsolatot vizsgálják. A táblázat mindegyik sora egy vizsgált gyereknek felel meg. A sorokban az egyes mezők az egyéni azonosítót (ID), a nevet, a születési dátumot, a nemet, az újszülöttkori sárgaság meglétét (IN), vizsgálati időpontját, a vizsgálatkor mért magasságot, súlyt és IQ-t tartalmazzák. A tárolt adatok lehetnek szöveges vagy numerikus adatok, dichotómok (igen-nem), diszkrét (pl. IQ) vagy folytonos (pl. súly).

Ha egy vizsgálat során az egyes rekordok (vizsgált személyek) minden mezőjéhez nem több mint egy érték tartozik, akkor az adatok tárolására megfelelő egy, a fentihez hasonló kétdimenziós táblázat. Ezeket a táblázatokat minden táblázatkezelő (pl. MS

ID	Név	Születési dátum	Nem	IN	Vizsgálati idő	Magasság	Súly	IQ
1	Tóth Tamás	2006.10.06.	F	<input type="checkbox"/>	2011.06.13.	112,0	21,0	102
2	Kis Anna	2005.08.08.	N	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.04.05.	103,0	18,0	104
3	Varga Gábor	2006.07.09.	F	<input type="checkbox"/>	2011.05.11.	114,0	22,0	93
4	Karsai Attila	2005.04.16.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.06.13.	111,0	20,0	115
5	Tóth Imola	2006.09.16.	N	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.04.05.	109,0	19,0	89
6	Barta Szabolcs	2006.12.11.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.01.11.	106,0	20,0	97
7	Kolozsvári Emese	2006.09.19.	N	<input type="checkbox"/>	2011.02.18.	122,0	26,0	107
8	Kelemen András	2006.01.01.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.05.19.	118,0	24,0	120

9.2. ábra. Egyszerű, kétdimenziós táblázat

Excel, Open Office Calc stb.) programban létre lehet hozni. A létrehozott táblázatok statisztikai analízisét vagy a táblázatkezelő szoftverben vagy speciális statisztikai szoftverekben lehet elvégezni. Az egyszerű táblázatokat a táblázatkezelők általában a saját formátumukban tárolják (pl. xls, xlsx), de tábláttal vagy vesszővel elválasztott szöveges állományokba is ki tudják az adatokat exportálni. Ismerve az exportált adatok szerkezetét (pl. a csv-formátumban az egyes sorok mezői vesszővel vannak elválasztva), az exportált adatokat könnyedén importálhatjuk más statisztikai vagy táblázatkezelő programokba. Az exportálásnál fontos szempont, hogy a mezőket elválasztó karakterek (tabulátor, szóköz, vessző stb.) semmilyen körülmények között se szerepeljenek a tárolt adatok között.

A komplexebb adatsorok tárolására az egyszerű táblázatok nem alkalmasak. Könnyen belátható, ha egy vizsgált populáció tagjánál bizonyos vizsgálatokat többször, de előre nem megjósolható számban ismételnék meg, a vizsgálati eredmények tárolása már nem lehetséges kétdimenziós táblázatokban. Ezekben az esetekben a nyilvánvalóan egyedi személyes adatokat és a vizsgált személyek egyedi azonosítóit egy táblázatban, míg az egyes vizsgálat típusok eredményeinek a tárolására külön táblázatokat hozunk létre, amelyben az adott vizsgálatok eredményeit, valamint a vizsgált személyek egyedi azonosítóit tároljuk (9.3. ábra). A két táblázatot kapcsolott táblázatnak nevezzük, ahol egyedi azonosítók biztosítják a két táblázat közötti egyértelmű kapcsolatot. Az ilyen jellegű kapcsolat típusa egy a sokhoz (one to many), hiszen minden személyhez (az egyik táblázat egy sora) egy vagy több sor tartozik a kapcsolott táblázatból (ismételt vizsgálati eredmények). A kapcsolott táblázatokról felépülő adatbázisokat relációs adatbázisoknak nevezzük.

A relációs adatbázisok nagy előnye, hogy megszünteti az adattárolás redundanciáját, hiszen minden adat csak egy helyen tárolódik az adatbázis valamelyik táblájában (az egyedi azonosítók kivételével). A relációs adatbázisok szinte korlátlanul bővíthetők az adatok struktúrájának változtatása nélkül (nem oszlopot kell beszúrni egy táblázatba, hanem egy új táblát kell létrehozni), ugyanakkor az adatbázis-lekérdezések gyorsak maradnak az adatbázis bővítése esetén is, hiszen a keresés csak a lekérdezett adatokat és az egyéni azonosítókat tartalmazó adattáblákban történik. A táblázatkezelőktől eltérően az adatbázis-kezelők biztosítják az adatok relációs integritását is (nem hozhatóak létre vizsgálati eredmények az adatbázisban nem szereplő személyek számára, ugyanakkor nem maradhatnak gazdátlan vizsgálati eredmények egy vizsgált személy kitörlése esetén sem). A relációs integritás megtartása különösen fontos az adatbázisból történő törlések és adatbeszúrások esetén.

Az egyes adattáblák szerkezete hasonlít a hagyományos táblázatok szerkezetéhez, az oszlopok fejlece az oszlopban tárolt adatokat jelöli (egyedi azonosító, név, születési dátum stb.), az összetartozó adatok sorokban helyezkednek el. A hagyományos táblázatoktól eltérően a táblázatok egyes oszlopaikat részletesen lehet paraméterezni (milyen típusú a tárolt adat, hány karakter hosszú lehet, kötelező-e kitölteni, milyen értékeket fogadhat el), kitöltésükre validációs szabályokat lehet létrehozni (pl. a születési dátum nem lehet későbbi az aktuális dátumnál stb.). Az adatok kitöltési validációjával, illetve az előre meghatározott megengedett értékekkel elkerülhetőek azok az esetek, amikor a tizedesponthelyett vesszőt használunk, vagy a férfi nemet néha F helyett ffi-vel rövidítjük (9.4. ábra, Validation Rule). Az egyes oszlopok nevei (Field Name) általában rövidített formában kerülnek meghatározásra (pl. a

ID	Név	Születési dátum	Nem	IN
1	Tóth Tamás	2006.10.06.	F	<input checked="" type="checkbox"/>
2	Kis Anna	2005.08.08.	N	<input type="checkbox"/>
3	Varga Gábor	2006.07.09.	F	<input type="checkbox"/>
4	Karsai Attila	2006.04.16.	F	<input checked="" type="checkbox"/>
5	Tóth Imola	2006.09.16.	N	<input checked="" type="checkbox"/>
6	Barta Szabolcs	2006.12.11.	F	<input checked="" type="checkbox"/>
7	Kolozsvári Emese	2006.09.19.	N	<input type="checkbox"/>
8	Kelemen András	2006.01.01.	F	<input checked="" type="checkbox"/>
*	(New)			<input type="checkbox"/>

ID	Gy_ID	Vizsgálati idő	Magasság	Súly	IQ
2	2	2011.04.05.	103,0	18,0	104
3	3	2011.05.11.	114,0	22,0	93
4	1	2011.06.13.	112,0	21,0	102
5	4	2011.06.13.	111,0	20,0	115
7	5	2011.04.05.	109,0	19,0	89
8	6	2011.01.11.	106,0	20,0	97
9	7	2011.02.18.	122,0	26,0	107
10	8	2011.05.19.	118,0	24,0	120
11	1	2010.06.08.	109,0	20,0	103
12	1	2010.04.13.	108,0	20,0	102
*	(New)				

9.3. ábra. Az újszülöttkori sárgaság és az ötéves korban mért IQ közötti összefüggést vizsgáló tanulmány adatai kapcsolt táblákban tárolódnak

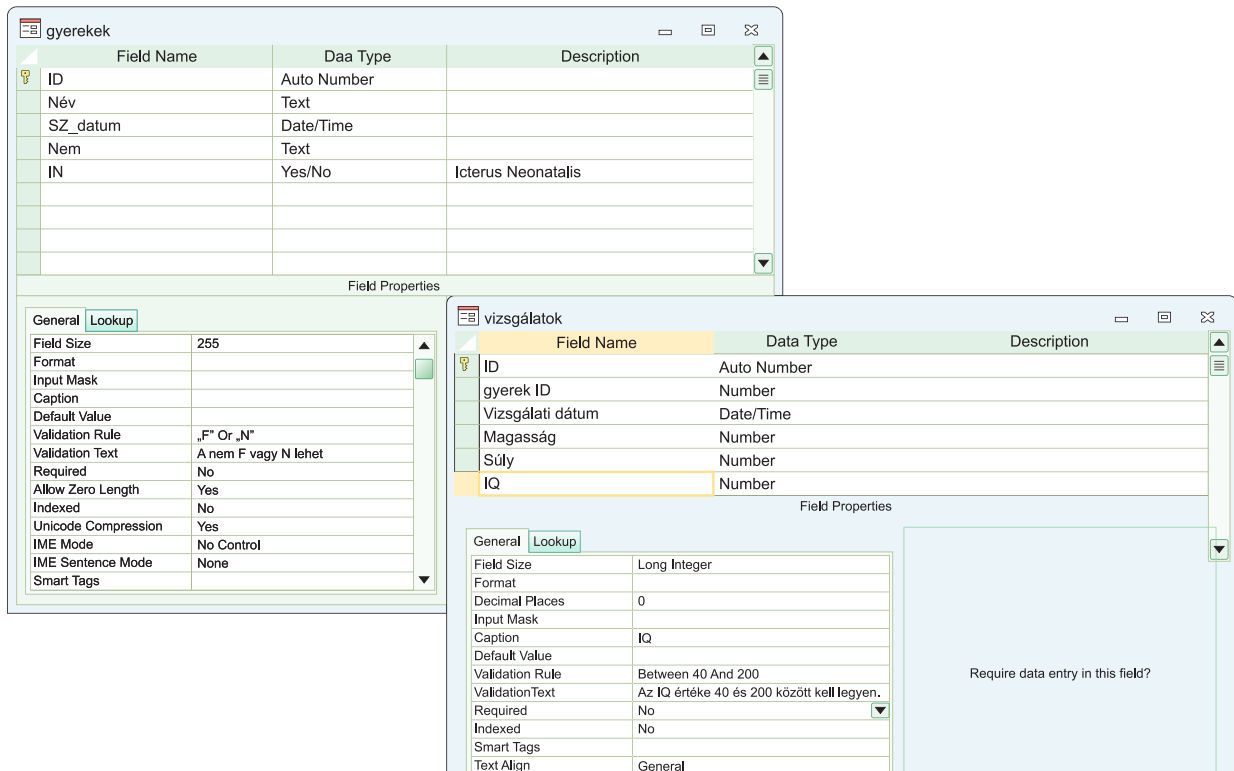
Látható, hogy a gyerekek adatait a „gyerekek”, a vizsgálati eredményeket a „vizsgalatok” tábla tartalmazza. A nyilak azt jelölik, hogy az 1-es ID-vel rendelkező Tóth Tamásnak 3 különböző időben végzett vizsgálati eredménye is van a „vizsgalatok” adattáblában (a két táblázatot a „gyerekek” adattábla ID-mezője és a „vizsgalatok” adattábla gy_ID-mezője kapcsolja össze, mindkét adattáblában ezen mezők értéke 1).

születési dátum gyakran SZ_datum), ami általában nem okoz gondot, mivel az adattáblákat a felhasználók közvetlenül ritkán látják.

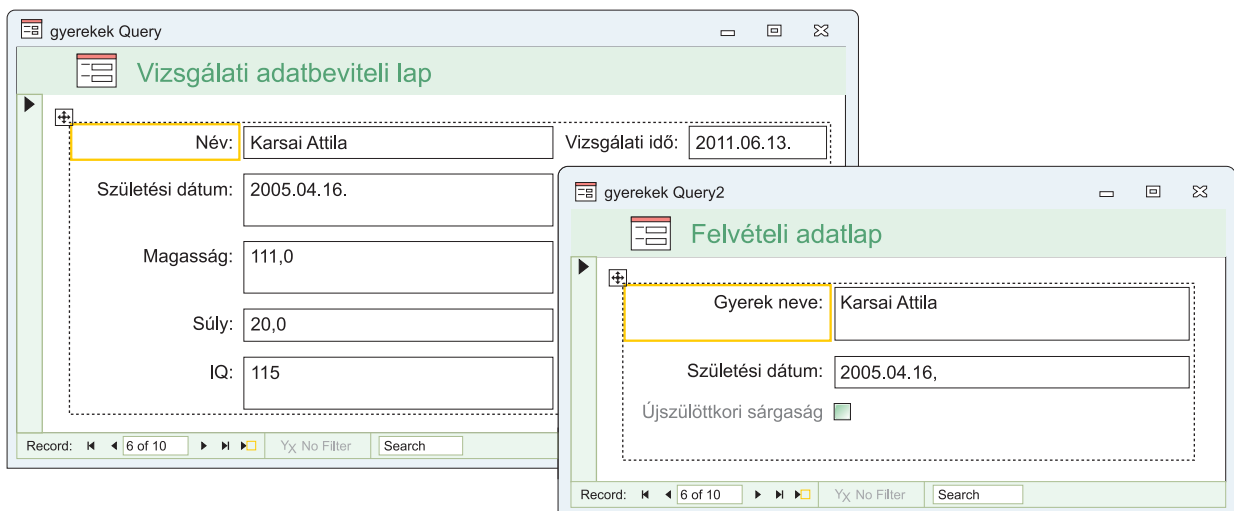
Az adattáblák mezőinek feltöltésére általában könnyen kezelhető adatbeviteli felületeket hoznak létre. A felhasználói adatbeviteli felületek előnye, hogy az adattáblák mezőinek rövidített formái helyett az egyes mezőkre könnyen érthető formában lehet hivatkozni. Az adatbeviteli felületek lehetővé teszik egy olyan logikai sorrendiség kialakítását, amely tükrözi a vizsgálat menetét, ugyanakkor eltér az adatok tárolásának logikai szerkezetétől (különböző táblázatok nem szomszédos mezői kerülnek a felhasználói felületen egymás mellé, ugyanakkor a táblázatokban az adatok a megfelelő helyen tárolódnak). Mivel az adattárolás, adatlekérdezés és az adatbevitel egymástól elkülönített platformokon történik, ezért ugyanannak az adatbázisnak számtalan adatbeviteli felületét lehet létrehozni anélkül, hogy az általuk tárolt adatok szerkezetében bármiféle változás jönne létre (9.5. ábra).

A különböző adatbeviteli felületek nagyon hasznosak lehetnek azokban az esetekben, amikor a vizsgálatok nem egy helyen, nem egy időben történnek, vagy nem érnek véget a beteg megjelenésének

idején. Utólagos adatbevitel esetén (amikor valamennyi rögzítendő adat rendelkezésre áll) a kérdőívek szerkezete és a beviteli felület teljesen megegyezhet, ugyanakkor közvetlen, a betegvizsgálat során történő bevitel esetén bizonyos részek hiányozhatnak (pl. vizsgálat során megkért, de még el nem készült laboratóriumi vizsgálat eredménye). Az adatbevitel speciális formája, amikor az adatbázis közvetlenül kommunikál egy másik adatbázissal (pl. kórházi vagy laboratóriumi információs rendszerrel), ezekben az esetekben az adatok a két rendszer között a háttérben cserélődnek ki, adatbeviteli felület nincs. Ez az adatbevitel legbiztonságosabb formája, emberi ellenőrzést nem igényel. Utólagos, kézi adatbevitel esetén számos biztonsági ellenőrzési eljárás valósítható meg akár az adatbeviteli felület, akár az adattárolás szintjén is. Az utólagos adatbevitelkor, nagy fontosságú adatok esetén kettős adatbevitel szabható meg: két külön személy egymástól függetlenül viszi be ugyanazokat az adatokat, amelyek az adatbázisban csak teljes egyezőség esetén rögzítődnek. Ez egy lassú és fáradtságos eljárás, ezért bizonyos esetekben csak az adatok egy részét rögzítik duplán, az adatbázis-kezelő automatikusan ellenőrzi az eltéréseket, és ha ez egy megengedett



9.4. ábra. A „gyerekek” tábla „nem” mezőjének és a „vizsgálatok” tábla „IQ” mezőjének paraméterezése
Látható, hogy a „nem” mező csak „N” vagy „F” értékeket fogad el, az IQ értéke pedig 40 és 200 között fogadható el.



9.5. ábra Az adatbázis különböző helyen, időben és céllal történő felhasználásához számtalan felület hozható létre
A fenti két felület közül az egyik a felvétel során jellemző adatok, míg a másik a vizsgálatra jellemző adatok bevitelét teszi lehetővé.

szinten belül marad, akkor engedélyezi valamennyi addig bevitt adat rögzítését. Utólagos adatbevitellel használhatóak az optikai karakter-felismerő programok is, hátrányuk, hogy a tévedések kiküszöbölésére folyamatos emberi felügyeletet igényelnek. Az adatbázisok létrehozására, kezelésére és az adatfeldolgozásra számos kereskedelmi és szabad felhasználású szoftvercsomag érhető el (9.1. táblázat).

Lekérdezések (queries)

Az adatbázisok kiértékelése, monitorozása, illetve rendszerezése az adatbázis-lekérdezések révén valósul meg. Az adatbázis-lekérdezés alatt az adatbázis adatainak általunk meghatározott kritériumok sze-

rinti leválogatást értjük (pl. kíváncsiak vagyunk minden gyerek korára, aki 112 cm-nél magasabb és 20 kg-nál nehezebb). A relációs adatbázis-lekérdezések programozása az ún. SQL (Structured Query Language) nyelven történik. A lekérdezések megírhatóak közvetlenül SQL-nyelven, de a legtöbb adatbázis-kezelő grafikus SQL parancsszerkesztő felülettel rendelkezik. A létrehozott lekérdezések az adatbázisba elmenthetők, így ismételt használatuk esetén nem kell újra létrehozni őket. Az egyes lekérdezéseket általában adatbázis-programozók hozzák létre (írják meg), a felhasználók csak a lekérdezések paramétereit adják meg (pl. milyen korú, nemű stb. gyerekeket gyűjtsön ki az adott lekérdezés). A lekérdezések legfontosabb szerepe az adatbázisban különböző adattáblákban tárolt adatok egymás mellé rendezése és bizonyos szempontok szerinti szűrése. A lekérdezések és a táblázatkezelők szűrő, sorba rendező stb. funkciói közötti leglényegesebb különbség, hogy az SQL-lekérdezések nem az adatbázis táblázatait szűkítik (mint az MS EXCEL esetén), hanem új adattáblákat hoznak létre szűkített adatokkal. Ezek az adattáblák nem statikusak, hanem minden lekérdezés esetén az adatbázisban létrejött változásoknak megfelelően dinamikusan frissülnek (aktualizálódnak). A lekérdezések adatait tartalmazó táblák adatai számos adattáblából lehetnek összefésülve, amely megjelenésében a táblázatkezelőkben létrehozott táblázatokra emlékeztet (9.6. ábra).

Az így létrejött adattáblák mezői között logikai vagy matematikai műveletek értelmezhetők. A táblázatkezelőktől eltérően a műveletek nem cellák abszolút vagy relatív hivatkozásai, hanem mezők között értelmezettek, tehát egy adott művelet nem annyi bejegyzésen történik meg, ahány bejegyzésre (rekordra) előzetesen definiáltuk (mint például az Excel-táblázatok esetén), hanem annyiszor, ahány bejegyzés megfelelt az SQL szűrő feltételeinek. A lekérdezések eredményeit vagy táblázatos formában látják a felhasználók, vagy a lekérdezések adatainak bemutatására egy vagy több felhasználói felületet lehet definiálni (9.7. ábra).

Ezzel lehetővé válik az, hogy a felhasználó csak azokat az adatokat vagy származtatott eredményeket lássa, amelyekre valóban szüksége van. A lekérdezések eredménye a háttérben megmarad, és szükség esetén számos, tartalmilag más, de a lekérdezésen alapuló felületet (ablakot, grafikont, táblázatot stb.) lehet generálni az adatbázis ismételt

9.1. táblázat. A leggyakoribb, adatbázis-kezelésben használatos szoftverek

Táblázatkezelő
Excel Open Office Calc
Statisztikai szoftver
SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) SAS (Statistical Analysis System) Stata R
Deszktop adatbáziskezelő szoftverek
MS Access Open Office Base
Vállalati adatbáziskezelő rendszerek
Oracle MySQL MS SQL server
Felhasználói felületszerkesztők
Adobe Acrobat Visual Studio JBuilder Eclipse
Web alapú klinikai kutatási adatbáziskezelők
Oracle Clinical QuesGen Labmatrix

ID	Név	Születési dátum	Nem	IN	Vizsgálati idő	Magasság	Súly	IQ
1	Tóth Tamás	2006.10.06.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.06.13.	112,0	21,0	102
1	Tóth Tamás	2006.10.06.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2010.06.08.	109,0	20,0	103
1	Tóth Tamás	2006.10.06.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2010.04.13.	108,0	20,0	102
2	Kis Anna	2005.08.08.	N	<input type="checkbox"/>	2011.04.05.	103,0	18,0	104
3	Varga Gábor	2006.07.09.	F	<input type="checkbox"/>	2011.05.11.	114,0	22,0	111
4	Karsai Attila	2005.04.16.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.06.13.	111,0	20,0	115
5	Tóth Imola	2006.09.16.	N	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.04.05.	109,0	19,0	89
6	Barta Szabolcs	2006.12.11.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.01.11.	106,0	20,0	97
7	Kolozsvári Emese	2006.09.19.	N	<input type="checkbox"/>	2011.02.18.	122,0	26,0	107
8	Kelemen András	2006.01.01.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.05.19.	118,0	24,0	120

9.6. ábra. Az adatbázis lekérdezésével olyan táblák hozhatóak létre, amelyek az elsődleges adattárolásra nem szolgálnak

A fenti lekérdezés során létrejött adattábla több adattáblából származó (a „gyerekek” és a „vizsgálatok” táblák) összevont és összerendezett adatokat tartalmaz, számos esetben áttekinthetőbb adattáblákat eredményez.

Vizsgált gyermekek és eredményeik							
Név	Születési dátum	Nem	IN	Vizsgálati idő	Magasság	Súly	IQ
Tóth Tamás	2006.10.06.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2010.04.13.	108,0	20,0	102
				2010.06.08.	109,0	20,0	103
				2011.06.13.	112,0	21,0	102
Kis Anna	2005.08.08.	N	<input type="checkbox"/>	2011.04.05.	103,0	18,0	104
Varga Gábor	2006.07.09.	F	<input type="checkbox"/>	2011.05.11.	114,0	22,0	111
Karsai Attila	2005.04.16.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.06.13.	111,0	20,0	115
Tóth Imola	2006.09.16.	N	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.04.05.	109,0	19,0	89
Barta Szabolcs	2006.12.11.	F	<input checked="" type="checkbox"/>	2011.04.05.	103,0	18,0	104

9.7. ábra. A tanulmány eredményeinek lekérdezésének összevont, táblázatos ábrázolása

lekérdezése nélkül. Az SQL-lekérdezések segítségével – a tárolt adatok struktúrájának megváltoztatása nélkül –, a statisztikai programok számára szükséges speciális struktúrájú táblázatok a legkomplexebb adatbázisokból is gyorsan létrehozhatóak. A klinikai kutatás során, még az adatgyűjtés megkezdése előtt létre lehet hozni azokat a lekérdezéseket, amelyekkel nyomon követhető a vizsgált populáció, bizo-

nyos paraméterek szerint rendszerezve, valós idejű részeredményeket és összesítéseket szolgáltatva az adatgyűjtés során. Az összesítéseknek nagy jelentősége van a hibaelhárításban is, hiszen a hiányos vagy nem megfelelően kitöltött mezők monitorozásával felderíthetjük akár óriási adatbázisok inkonzisztenciáit is.

Adatbiztonság

Az adatbázis kiszolgáló és kliens gépek felhasználó szintű adatbiztonsági előírásai alapvetően nem térnek el az általános számítógépes adatbiztonsági előírásoktól. A vírusellenőrző, töredezettségmentesítő és automatikus biztonsági másolatokat készítő szoftverek használata általában nélkülözhetetlen.

A fokozott adatbiztonság érdekében az adatok tárolása gyakran tükrözve, redundánsan, több összefűzött merevlemezen történik, így egy esetleges merevlemez meghibásodás esetén azok maradéktalanul visszaállíthatóak. A biztonsági másolatok elhelyezésére általában egy, az adott gépben lévő másik merevlemez szoktak használni, ugyanakkor ez nem védi az adatokat a számítógép fizikai megsemmisülése esetén. A fizikai megsemmisülés esetén bekövetkező adatvesztés elleni védekezés részeként gyakran egy olyan biztonsági szervert használunk, amely fizikailag egy másik épületben (lehetőleg nagyobb távolságban), más áramhálózaton helyezkedik el.

Az általános adatvédelmi megfontolásokon túl, a komolyabb adatbázisokba számos biztonsági szabályozást építenek be. Ezek közül a legfontosabbak a felhasználók jelszó védett, jogosultságszintű korlátozása (egy adott felhasználói csoport csak bizonyos adatokat vihet be az adatbázisba, vagy kérdezhet le,

egy másik csoport adatokat nem vihet be, nem módosíthat, csak bizonyos lekérdezéseket végezhet, a rendszergazdáknak általában teljes hozzáférésük van az adatbázis minden adatához). A jelszóhasználatot is lehet adatbázisszinten szabályozni (jelszóösszetettséggel, jelszováltás gyakorisága stb.), de ezen túlmenően a felhasználónak tisztában kell lennie azzal, hogy a jelszóvédelemnek az is része, hogy egy adott feladatot csak az adott feladathoz szükséges és elégséges jogosultsággal, és nem az elérhető legmagasabb szintű jogosultsággal célszerű elvégezni. A jelszóvédelmen túl, az adatbázisírások, módosítások gyakran automatikusan, a háttérben naplózottak, így lehetővé válik az adatbázis bármilyen módosításának nyomon követése (ki, mikor, mit, honnan, mire, miért módosított), illetve szükség esetén a módosítás megszüntetése.

Forrásirodalom

Kohn, MA: Data management. In Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 257–269.

10. A klinikai kutatások előfeltételeinek biztosítása

Bagoly Zsuzsa

A klinikai kutatások kivitelezése előtt számos előfeltétel biztosítására van szükség. A magas szintű klinikai kutatás költségvonzata jelentős: a kutatáshoz szükséges anyagi forrásokat az egyes kutatóintézetek főként pályázatok révén gyűjthetik be. A kutatási pályázatok elnyerése napjainkban rendkívül kompetitív. A sikeres kutatási pályázat leggyakrabban igazi csapatmunka eredménye, egy-egy jelentősebb pályázat benyújtását több kutatócsoport-tag összehangolt munkája előzi meg. A megfelelő személyi háttér biztosítása nem csak a pályázat megírása, hanem a kutatási projekt kivitelezése során is elengedhetetlen. A kutatás kivitelezését megelőzően számos egyéb

feltétel megvalósulásáról is gondoskodni kell: a kutatáshoz elengedhetetlen a megfelelő műszerpark kialakítása, a kutatáshoz szükséges tárgyi feltételek biztosítása. A kutatáshoz szükséges biológiai minták biztosításáról is gondoskodni kell: amennyiben a kutatás önkénteseket vagy betegpopulációt involvál, fontos megtervezni, hogy a kutatás célkitűzésének megfelelő létszámot milyen módszerrel kívánjuk elérni. Pontos tervezést és gondos előkészítést igényel a biológiai minták vételének, tárolásának megszervezése, különös tekintettel biobankok vagy DNS-bankok létrehozására. A biobankok létrehozását, működtetését hazánkban törvény szabályozza.

Pályázatírás

Főbb pályázattípusok

A pályázat írása során az első feladat annak eldöntése, hogy milyen típusú pályázatot szeretnénk írni. Amennyiben már megszületett a tervezett kutatás protokollja, az egy jó kiindulási alap a megfelelő pályázattípus kiválasztásához. A protokoll (lásd 8. fejezet) azonban nem egyenlő a pályázattal. A pályázat része lehet a protokoll vagy annak egy rövid formája, de a protokollon kívül a pályázat tartalmaz munkatervet, költségtervet, tartalmazza a résztvevők feladatait és a résztvevők önéletrajzát, tudomány-metriai adatait.

A pályázattípusokat csoportosíthatjuk aszerint, hogy hazai vagy nemzetközi pályázatról van szó (a kiíró fél alapján), alap- vagy alkalmazott kutatásra lehet-e pályázni, csoportosíthatjuk a kutatócsoport

létszámától függően, a vezető kutató tapasztalata/életkorától függően, ill., hogy hazai vagy nemzetközi együttműködést támogató pályázatról van-e szó. A megfelelő pályázattípus kiválasztása a sikeresen megírt pályázat alapköve. Az adott pályázattípus ismérveit a kiíró a pályázat kiírásában mindig közli, ennek áttanulmányozása a legelső lépés a pályázatírás folyamatában. Az egyes pályázattípusok specifikációja változó lehet, de több külföldi, ill. hazai pályázati rendszer esetén is megfigyelhetők az alábbi alapvető típusok:

Fiatal kutatói/posztdoktori pályázat: célja, hogy a PhD-képzést eredményesen befejező hallgatók önálló kutatókká válhassanak, segítséget nyújt az önálló kutatócsoport kialakításában, az első önálló kutatási téma feltételeinek megteremtésében. A pályázó életkora általában 40 év alatti (egyes esetek-

ben 35 év alatti) kell, hogy legyen. Az esetek többségében relatíve kisebb összegű pályázati forma.

Kutatási pályázat: a legáltalánosabb pályázati forma, a kiírástól függően alap, klinikai vagy alkalmazott kutatás támogatását szolgálhatja. Általában közepes létszámú kutatócsoport pályázhatja (kb. 5–15 fő), a vezető kutató tapasztalattal rendelkező, a PhD-fokozat megszerzése után is eredményes kutatói munkát prezentáló kutató kell, hogy legyen. Ez a pályázati forma gyakran megengedi, vagy akár feltételezi az intézetek vagy intézmények közötti kollaborációt, alkalmazott kutatás esetén cégekkel, vállalkozásokkal való együttműködést is. A finanszírozás összege a kiírástól függően tág határok között mozoghat.

Nagy költségvetésű, kiemelt kutatási pályázat: ebben a pályázati formában a vezető kutató személye, ill. a pályázat témája is meghatározó. A vezető kutatónak hazai ill. nemzetközi szinten is elismert kutatónak kell lennie, elvárható, hogy publikációs adatai, idézettségi mutatói kiemelkedőek legyenek. Általában előnyt jelent, ha a vezető kutató koráb-

ban számos sikeres kutatási projektben vett rész ill. volt vezető kutató. A pályázat témaválasztása rendkívül fontos, az esetek egy részében elvárás, hogy kiemelkedő gazdasági-társadalmi jelentőségű kell, hogy legyen. A kutatócsoport létszáma az esetek többségében nagy (10–30 fő), gyakran konzorciális formában valósul meg a pályázat. A finanszírozás összege általában jelentős.

Nemzetközi együttműködési pályázat: különböző országokban működő kutatócsoportok közötti együttműködés. Az esetek többségében már a pályázat benyújtása előtt is volt kapcsolat a pályázó intézetek között, de korábbi közös pályázat általában nem feltétel. Az egyes intézetek a pályázatukat vagy külön-külön is benyújtják a pályázatot kiíróhoz vagy az együttesen kialakított pályázatot az egyik fél nyújtja be. A pályázat költségvetése általában jelentős: a pályázati összeg az egyes intézetek között megoszlik, magában foglalja a résztvevők utazási költségeit, a kollaboráció sikerességéhez szükséges konferenciák költségeit.

A kivitelezés főbb szempontjai

A kutatási pályázatok benyújtását általában több hétig, nagyobb pályázatok esetén több hónapig tartó munka előzi meg. A megfelelő pályázattípus kiválasztása után a pályázat megírása számos, egymásra épülő folyamatból áll. A pályázatok készítése csoportmunka, a kutató(k), kutatóhely, intézmény közös tevékenységére épül. A szereplők tevékenységének összehangolását a vezető kutató biztosítja.

A munkacsoport tagjainak kiválasztása és a vezető kutató megnevezése. Az első és legfontosabb lépések egyike a pályázatban részt vevő kutatók és a vezető kutató kiválasztása. A vezető kutató vállalja a felelősséget a pályázat hitelességéért, a pályázat megítélése esetén pedig annak kivitelezéséért. A nagyobb pályázatok megírásában és kivitelezésében a kutatókon kívül segédkeznek a technikai megvalósításért, gazdasági kérdésekért felelős személyek (könyvelő, gazdasági előadó, titkárnő).

A pályázati kiírás pontos áttanulmányozása. A pályázati kiírás tartalmazza a pályázat elkészítésének részletes útmutatóját. Az útmutatót a pályázók-

nak figyelmesen át kell tanulmányozni. Az útmutató tartalmazza a pályázat formai követelményeit, a pályázható összeget és minden olyan hasznos információt, amely a pályázat benyújtásához elengedhetetlen.

Lista készítése a teendőkről és a határidők kiszabása. A pályázat elkészítése során az egyik legsúlyosabb hiba a határidőből való kicsúszás. Már a kezdetekkor fontos az egyes feladatok kiosztása, a részhatáridők kitűzése és rendszeres megbeszélések szervezése az egyes feladatok teljesítésének nyomon követése érdekében. A legtöbb pályázatot on-line formátumban vagy e-mailen kell leadni, és csak ezután kell a kinyomtatott, aláírt formátumot elpostáznia a pályázati iroda részére. Az on-line határidőket szigorúan betartják: a legtöbb esetben a beadási dátum után már nincs is lehetőség a pályázat elküldésére. Amennyiben on-line pályázati rendszerhez küldünk be pályázatot, előre kell gondolni arra, hogy az egyes résztvevőknek saját belépésre lehet szükségük, amelyhez a szükséges kódokat előre kell megkérni. Egyes pályázatoknál az on-line pályázat lezárása és beadása előtt az intézmény jóváhagyására is

szükség van, ennek megkérésére is időt kell szánni. A nyomtatott formátumú pályázatok esetén a résztvevők aláírása, ill. az intézményi vezetők aláírása is követelmény lehet, a benyújtás előtt időt kell hagyni az aláírások begyűjtésére.

Korábbi, sikeres pályázatok áttanulmányozása. Amennyiben lehetőségünk van rá, kérjünk kölcsön kollegáktól korábbi sikeres pályázatokat, ezek áttanulmányozása hasznos ötleteket adhat a saját pályázatunk megírásához. Számos pályázati iroda honlapján megtekinthetők korábbi nyertes pályázatok, melyek szintén segítségül vagy támpontul szolgálhatnak. Amennyiben korábbi sikeres vagy sikertelen pályázatok bírálataihoz is hozzá tudunk férni, az rendkívül fontos információkkal szolgálhat a bírálók szempontjaival kapcsolatban. A kölcsönkért pályázatok esetén azonban a titoktartási nyilatkozat aláírása előfeltétel lehet, hiszen ellenkező esetben nem kivédhető, hogy a kölcsönkért pályázati anyagban szereplő ötleteket más szerepeltesse a saját pályázata megírása során. A pályázat elbírálásának szempontjait sok pályázati iroda közzéteszi, ennek

áttanulmányozása segít a pályázat írása során a pályázat erényeinek hangsúlyozásában.

Kivonat készítése. A munkaterv és a pályázat szakmai részeinek megírása során rendkívül hasznos egy kivonat készítése, amely saját magunk számára tartalmazza a pályázatban leírni kívánt elemeket. Ennek segítségével arányosan építhetjük fel a szakmai tervet. A kivonat segítségével a tervezett kutatási célokat, módszereket a pályázat terjedelmének ismeretében rendszerezetten tudjuk megfogalmazni.

A pályázat újraolvasása, javítása, tesztelése. A pályázat leírt első változata a legritkább esetben lehet a beadott változat. A pályázat egyes részeit érdemes többször átolvasni, javítani, érhetőbbé tenni. Ebben a folyamatban a javítást végzők általában a pályázatban szereplő kutatók, de értő kívülállók is érdemes lehet megmutatni a pályázatot beadás előtt. Mielőtt a pályázat beadásra kerül, fontos ismételt ellenőrizni, hogy megfelel-e a pályázati kiírás minden szempontjának, formátuma rendben van-e, nem maradtak-e benne helyesírási hibák.

A pályázat részei

Az egyes pályázatok felépítése a kiírástól függően változó lehet, ezzel kapcsolatban mindig követni kell a pályázati kiírás útmutatóját. Az *10.1. táblázat* az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA) pályázatok során leginkább alkalmazott felépítést mutatja be, a legtöbb hazai, ill. nemzetközi pályázat felépítése hasonló sémát követ.

Cím. A pályázat címe tömör, ugyanakkor kellően informatív kell, hogy legyen. A cím adja az első benyomást a pályázatról, és a továbbiakban fémjelzi a pályázat tartalmát. A túlságosan hosszú, terjengős, leíró jellegű címek kerülendőek; a legtöbb pályázat esetén a cím karakterszáma limitált. Egyes pályázati rendszerekben a pályázat tudományterületi besorolását a cím alapján teszik meg, ezért fontos, hogy a cím megfelelően tükrözze a pályázat mondanivalóját, célját.

Összefoglalás (absztrakt). Az absztrakt legyen tárgyilagos és lényegre törő. Célja, hogy rövid formában fogalmazza meg a pályázatban elérendő célokat, közérthetően, de a tudományos élet nyilvánosságának szánt formában. Az összefoglaló a

legtöbb esetben fél oldal-egy oldal (1000–2000 karakter) terjedelmű. Az absztrakt önmagában érthető kell, hogy legyen, nem hivatkozhat a pályázat más részeire. Általában nem használható az absztraktban táblázat, kép, képlet. Az absztraktot (amennyiben a pályázati kiírás nem másként rendel) érdemes az alábbiak szerint tagolni: tudományos előzmények, célkitűzés, módszerek, a kutatás várható eredményei, az eredmények közlési formája. Az absztraktot érdemes azután megírni, hogy a részletes szakmai rész (kutatási terv, munkaterv) elkészült, hiszen ezek ismeretében tükrözi az absztrakt leginkább a pályázat mondanivalóját. Az absztrakt a kutatási pályázatok egyik legfontosabb eleme: a bírálók először az absztraktot olvassák el, az első benyomást az absztrakt alapján nyerik. Amennyiben többlépcsős bírálati rendszerben kerül a pályázat megítélésre, az is elképzelhető, hogy a bírálói folyamatban részt vevők egy része kizárólag az absztraktot fogja látni.

Szakmai rész. A pályázat szakmai része általában a részletes kutatási tervet, a munkatervet éves bontásban, továbbá a résztvevők feladatait tartalmazza.

10.1. táblázat. A pályázat részei

- **Cím**
- **Összefoglalás**
- **Szakmai rész:**
 - részletes kutatási terv
 - nemzetközi és hazai előzmények (bevezetés)
 - célkitűzés
 - módszerek
 - a várható eredmények társadalmi/gazdasági jelentősége, elméleti vagy gyakorlati haszna
 - az eredmények kívánt közzéadási formája
 - munkaterv (éves bontásban)
 - résztvevők feladatai
- **Résztvevő kutatók adatai:**
 - Személyi adatok
 - Szakmai önéletrajz
 - Közleményjegyzék
 - Tudományometriai adatok, idézettség
 - Kutatóképzés
 - Korábbi sikeres projektek
- **Költségterv és indoklás**
- **Engedélyek**
- **Egyéb:**
 - pl. nemzetközi együttműködések adatai, párhuzamos kutatások, egyéb tudományos eredmények stb.
- **Nyilatkozatok, aláírások**

A **részletes kutatási tervben** ki kell térni a kutatási téma nemzetközi és hazai előzményeire, a célkitűzésekre, a megvalósítás módszereire, a várható eredményekre, azok elméleti vagy gyakorlati hasznára, adott esetben társadalmi jelentőségére, az eredmények kívánt közzéadási formájára. Gyakran a részletes kutatási tervben kell kitérni a személyi és infrastrukturális vagy tárgyi feltételek meglétére.

A nemzetközi és hazai előzmények a pályázat tudományos háttérét, aktualitását kell, hogy feltárják, megfelelő referenciákkal alátámasztva. Ezt a részt lehetőség szerint tudományosan, de oly módon kell megírni, hogy érthető legyen a területen kevésbé tájékozottak számára is. Ez a rész jól összefoglalhatja a pályázó szerteágazó tudását, rálátását a pályázni kívánt területre. Kerülendő a tudományos közleményekben közölt eredmények minden összekötés nélkül történő felsorolása. A pályázat elméleti háttérének megfogalmazásakor helyes, ha felhívjuk

a figyelmet arra, hogy mely területeken hiányos a jelenlegi tudásunk, és a jelenlegi pályázat hogyan segítené a tudományterület fejlődését. Itt felsorolhatjuk az előzetes kutatási eredményeinket, előzetes kísérleteinket a témában.

A célkitűzés legyen világos, kellően specifikus és tömör. Kerülendő a túlzott számú célkitűzés listázása, amennyiben nagyon sok célt tartalmaz a pályázat, érdemes nagyobb, főbb iránycélokra osztani, különben a bírálók elveszhetnek a célkitűzések listájában és a túlzó célkitűzések a megvalósíthatóságot is megkérdőjelezhetik. Emeljük ki a kutatási célok eredetiségét, újszerűségét.

A módszerek megfelelő leírása a pályázat egyik legfőbb része. Mivel a pályázat eredményeket nem tartalmaz, a bírálók számára az alkalmazni kívánt módszerek a tervezett kutatás színvonalának fontos iránymutatói. Részletezni kell a kutatáshoz szükséges minta- vagy betegszámot, a méréseket, a pontos alkalmazott módszereket, a statisztikai számításokat. Fontos, hogy ez a leírás tartalmazzon minden olyan részletet, melynek révén a bíráló számára világosan érthetővé válhat a kutatás pontos kivitelezésének menete és az alkalmazott módszerek indokoltsága. Amennyiben hosszas módszertani leírás szükséges a pályázatban a kutatási terv megértéséhez, néha lehetőség van azt a függelékben közölni.

A várható eredmények leírásában óvatosan, túlszók nélkül kell megfogalmazni a kutatásból várható eredményeket. Pontos várható eredményekre való hivatkozás ennél a résznél negatív érzést kelt. Számos pályázat esetén követelmény a várható eredmények társadalmi vagy gazdasági jelentőségének, lehetséges elméleti vagy gyakorlati hasznának kiemelése.

A **munkaterv** tartalmazza a megvalósítani kívánt feladatok listáját éves bontásban.

A **résztvevők feladatainál** ki kell térni a pályázatban résztvevő egyes kutatók, ill. az asszisztensek, technikusok vagy segédzemélyzet feladataira a pályázat időtartama alatt. Egyes pályázatok esetén szükséges a kutatói egyenérték, a „full time equivalent” (FTE) megadása. Egy, csak kutatással foglalkozó kutató egyévi teljes kutatási kapacitása 1 FTE, három évre 3 FTE. Amennyiben a pályázatban résztvevő nem csak kutatással foglalkozik (egyetemi oktató, egészségügyben betegellátást végez), úgy meghatározható, hogy munkaidejének hány százalékát tölti kutatással, és ez kifejezhető FTE értékben (pl. amennyiben munkaidejének 50 százalékát tölti kutatással egy évben, úgy éves FTE értéke 0,5).

Amennyiben a kutató nem teljes munkaidejű alkalmazású kutató (munkaideje kevesebb, mint heti 40 óra), az FTE érték a munkaidőtől függően csökken. Az egyes pályázatokban általában meg kell adni, hogy egyes kutatók hány FTE-vel járulnak hozzá a pályázathoz a projekt időtartama alatt, ill. hogy az összes pályázatban részt vevő kutató projektre fordított FTE értékének összege hogyan alakul.

A kutatásban részt vevő kutatók adatai. A pályázatban részt vevő kutatók saját maguk felelősek azért, hogy adataik helyesen szerepeljenek a pályázatban. Hibás adatok megadása a pályázat érvénytelenségét, kizárását eredményezheti. A pályázatban résztvevő minden kutatónak meg kell adni a személyi adatait, legtöbb esetben az önéletrajzát is. Pályázati formától függően minden kutatónak, esetenként csak a vezető vagy szenior kutatóknak meg kell adniuk a tudományometriai adataikat. A tudományometriai adatok magukban foglalják a kutató összesített impakt faktorát, idézettségeinek számát, kutatóképzésben való részvételét. A pályázathoz csatolni kell a kutató közleményjegyzékét, hivatkozási listáját (citációs lista). Az impakt faktorokat az Institute of Scientific Information (ISI) által kiadott Journal Citation Reports (JCR) alapján kell megadni, leggyakrabban a közlemény megjelenési évét figyelembe véve. Amennyiben az aktuális évre vonatkozó JCR a benyújtáskor még nem áll rendelkezésre, a legutolsó megjelent évre vonatkozó adatokat kell figyelembe venni. A hivatkozási lista megadásakor legtöbbször a független hivatkozásokat kell megadni, vagyis azokat, ahol az idéző és az idézett közleményeknek nincs közös szerzője. Néha a pályázati kiírásban követelmény, hogy a kutató nevezzen meg válogatott, számára vagy a pályázat szempontjából fontosnak tartott saját közleményeket. A válogatott közlemények megadásakor érdemes mérlegelni, hogy mely közleményeket, alkotásokat tartja kiemelkedőnek a kutató, melyeket akar az értékelőknek külön megmutatni. Érdemes olyan közleményeket választani, amelyben a kutató első vagy levelező szerző (corresponding author), témája a pályázat témájához kapcsolható, és impakt faktora a közleménylistán szereplők között előkelő helyet foglal el. A kutatóképzésben való részvételnél fel kell sorolni a kutató vezetésével készült PhD vagy kandidátusi disszertációkat. Szintén fel kell sorolni a vezető kutató korábbi sikeres pályázatait.

Költségterv és indoklás. A költségterv helyes megtervezésekor figyelemmel kell kísérni a pályáza-

ti útmutatóban megadott specifikációkat és a pályázható összeget. Nagyobb pályázatok esetén a költségterv megalkotásakor javasolt gazdasági előadó vagy könyvelő segítségét alkalmazni. A pályázható költségek lehetnek tárgyi jellegűek (eszközbeszerzések), személyi jellegűek (alkalmazások), dologi jellegűek (fogyóeszköz, reagens), konferencián való részvétel támogatása (utazás, szállás, napidíj) egyéb költségek (publikációs költségek stb.). Az egyes költség típusok százalékos aránya az esetek többségében kötött. Eszközbeszerzéseket a pályázat első felére kell időzíteni, míg konferenciaköltségeket a pályázat második felére érdemes tervezni. Amennyiben alkalmazás is tervezhető a pályázat költségvetésében, az alkalmazott személy munkabérét és annak járulékait részben vagy egészben a pályázatból lehet finanszírozni. Ebben az esetben általában elvárás, hogy az alkalmazott személy munkaidejének a támogatás mértékétől függő hányadában a kutatási terv megvalósításával foglalkozzon (teljes munkaidejű állás esetén a pályázat megvalósítására számított FTE értéke évente 0,8–1 legyen). A költségterv részletes indoklása fontos része a pályázatnak, a pályázat értékelésének gyakran kiemelt szempontja az igényelt támogatási összeg felhasználási módja és tétel indoklása. A munkaterv, kutatási idő ráfordítás, a várható eredmények és költségterv viszonyának összhangban kell lenni. Irreális igények gyakran a pályázatok elutasításával járnak. Megítélt támogatás esetén a pályázat költségterve a szerződés része lesz. Kisebbségi költségvetési korrekciókra a pályázat megvalósítása során általában van lehetőség, nagyobb változtatások gyakran bonyodalmakba ütközhetnek, ezért érdemes a pályázat benyújtásakor jól megfontolni a költségkalkuláció egyes tételeit.

Engedélyek. Az élettudományi kutatások jelentős része etikai engedélyköteles (lásd 15. fejezet). A vezető kutatónak a szükséges etikai engedélyek megletéről a pályázat benyújtásakor nyilatkoznia kell, a meglévő etikai engedélyeket csatoljuk a pályázatához. Amennyiben az etikai engedély beszerzése folyamatban van, a pályázó felelőssége, hogy a támogatás odaítélése esetén, a kutatás megkezdése előtt megszerezze a szükséges engedélyeket.

Egyéb. Egyes pályázatoknál részletezni kell a vezető kutató vagy társkutatók nemzetközi kapcsolatait, nemzetközi együttműködésekben való részvételét. Néha fel kell tüntetni a vezető kutató vagy társkutatók egyéb, jelenleg is folyó párhuzamos

pályázatait, annak eldöntésére, hogy vannak-e átfedései a benyújtott pályázattal. A pályázatot kiíró ennél a résznél lehetőséget adhat egyéb, a kutató által jelentősnek vélt tudományos vagy egyéb adat megjelenítésére.

Nyilatkozatok, aláírások. Számos pályázati típus benyújtása esetén jogi nyilatkozatot kell aláírnia

a vezető kutatónak, továbbá nélkülözhetetlen a intézmény vezetőjének jóváhagyása, aláírása, gyakran az intézmény pénzügyi vezetőjének jóváhagyása és aláírása is. A legtöbb pályázat esetén a megfelelő jóváhagyások és aláírások nélkül a pályázatot nem lehet benyújtani, ezért erre időt kell hagyni a pályázat benyújtása előtt.

A sikeres pályázat ismérvei

Napjainkban a kutatási pályázatok elnyerése rendkívül kompetitív, számos pályázat kerül visszautasításra. Egy jó kutatási pályázat esetén több tényező járul hozzá a sikerhez. Az első és legfontosabb a kutatási terv tudományos értéke: amennyiben a tudományos kérdéssel foglalkozó érdekes, hasznos, a kutatási terv innovatív, az alkalmazott módszerek megfelelőek, magas színvonalúak, a pályázat jó úton halad a siker felé. Nagyon fontos szempont a vezető kutató és a kutatócsoport tagjainak korábbi tudományos teljesítménye, a tágabb kutatási témában végzett előzetes kutatásaik, eredményeik színvonala. A kutatási célok, kérdéssel foglalkozó egyszerűsége, letisztultsága szintén fontos eleme a sikeres pályázatnak. Túlságosan bonyolult, nem kellően fókuszált kutatási terv unalmas, vagy zavart kelthet benne, és emiatt egy amúgy tudományosan magas színvonalú pályázatot is alacsonyabb helyre rangsorolhat. A pályázat formai prezentációja szintén az érthetőséget kell, hogy szolgálja. Túlságosan egybeírt fejezetek,

tagolás nélküli oldalak rontják az olvashatóságot. A helyesírási hibák nagy aránya kidolgozatlanyságot sejtet. A legtöbb bírálót nem nyűgözi le a kutatásból várható eredmények jelentőségének túlbecslése, előfordulhat, hogy éppen szkeptikussá teszi a pályázat megvalósíthatósága szempontjából, ezért inkább realisztikusan érdemes leírni a várható eredményeket. Amennyiben a pályázatban a kutatás természetéből adódóan rizikók, limitációk fordulhatnak elő, adott esetben helyesebb ezeket is megemlíteni a pályázatban. Tapasztalt bíráló ezeket a veszélyeket a pályázat olvasásakor egyébként is felismeri, és hiányérzetet teremthet ezek elhallgatása. A racionális költségterv a sikeres pályázat szintén fontos eleme, amennyiben nincs arányban a kutatási tervvel és munkatervvel, a projekt elutasításra kerülhet. Amennyiben a kutatási terv etikailag megkérdőjelezhető, szintén visszautasítható. Formai hiányosságok a pályázat kizárásához vezethetnek, a beadás előtt ezeket mindig ellenőrizni kell.

Személyi és tárgyi feltételek

Személyi feltételek

A klinikai kutatások kivitelezésében különböző végzettségű és gyakorlati tudású egyének vesznek részt. A kutatás elkezdése előtt alapvető feladat a kutatáshoz szükséges megfelelő személyi háttér biztosítása, a résztvevők oktatása, felkészítése a kutatásban rájuk szabott feladatokra. A résztvevőket alapvetően két nagy csoportra oszthatjuk: azokra, akik képzett kutatók vagy kutatói környezetben dolgoznak, illetve, akik nem különösebben jártasak a kutatások területén. Az első csoportba tartozik a vizsgálat

vezető kutatója, társkutatók, statisztikusok, kutató analitikusok, tanulmánykoordinátorok, a kutatásban résztvevő technikusok. A második csoportba elsősorban olyan klinikusok vagy háziorvosok tartoznak, akik főként vagy kizárólag betegellátással foglalkoznak, ide tartoznak a betegellátásban dolgozó nővérek, ápolók, mintaszállítók, egyéb egészségügyi személyzet, továbbá a gazdasági kérdésekben segítséget nyújtó egyének (könyvelő, pénzügyi előadó) és az általános adminisztratív és számítógépes teendőket ellátók (pl. titkárnő, számítógép-rendszergazda).

Személyi feltételek a kutatói környezetben. A klinikai kutatás összefogása, összehangolása, a főbb szerepek meghatározása a vezető kutató feladata. A projekt elkezdése előtt a vizsgálóhelyek kiválasztása, az egyes vizsgálóhelyek főbb szerepeinek meghatározása szintén a vezető kutató feladata. A vezető kutató feladata a rendszeres megbeszélések, beszámolók megszervezése, ahol a társkutatók prezentálják a projekt jelenlegi helyzetét, felvázolják az esetleges problémákat. A kutatás hitelességéért, az eredmények valóságáért a vezető kutató vállalja a felelősséget. A vizsgálat lezárultával az eredmények közlésében a vezető kutatónak van koordináló, aktív szerepe.

Nagyobb projektek, több centrumban zajló kutatások esetén szükség lehet helyi vezetők megnevezésére, vagy társvetítő kutató kinevezésére. A társvetítő kutató feladata ilyenkor a projektben résztvevő kutatók felügyelete, a kapcsolattartás, a betegbeválasztás felügyelete, a mintavétel, mintakezelés módjának ellenőrzése, a vizsgálatok elvégzésének felügyelete. A társvetítő kutató folyamatosan ellenőrzi és összegzi a begyűjtött adatokat. Bármilyen felmerülő probléma esetén leggyakrabban a társvetítő kutató feladata a hiba elhárítása. A társvetítő kutató kíséri figyelemmel, hogy a vizsgálat az etikai szabályok betartásával történik-e.

Klinikai kutatások esetén rendkívül hasznos, ha a kutatócsoport szerves tagja egy statisztikus, aki már a projekt megtervezésében is segítséget nyújt, de részeredmények ellenőrzését is folyamatosan elvégzi. A statisztikus feladata a végső eredmények kiszámítása és a közlemény megírásában is segédkezik.

A legtöbb klinikai kutatás esetén szinte elengedhetetlen egy studykoordinátor alkalmazása: az ő feladata a mintavétel megszervezése, a minták megfelelő szállítása, kódolása, tárolása. A studykoordinátor tart kapcsolatot a betegekkel, időpontot egyeztet velük, tájékoztatja őket a mintavétel körülményeiről (éghyomorra történjen-e a vizsgálat, a mintavétel előtt fizikai aktivitást végezhet-e, gyógyszerit bevegye-e stb.). A studykoordinátor lehet kutatói környezetben dolgozó vagy klinikusi környezetben dolgozó, de kutatási háttérrel, tapasztalattal rendelkező személy.

A mintákból a méréseket laboratóriumi kutató analitikusok vagy technikusok végzik el. Technikai problémák esetén (kevés, nem megfelelő minőségű minta) az ő feladatuk a probléma jelzése. A kutató

analitikus feladata a mérésekhez szükséges eszközök, reagensek fogyásának figyelemmel kísérése, rendelések megírása, a műszerek karbantartása és minőségi kontrolljának vezetése.

Személyi feltételek a nem kutatói környezetben. A nem kutatói környezetben dolgozók esetén elsődleges feladat a projekt részletes ismertetése, oktatás a protokoll egyes szakaszainak (pl. betegbeválasztás, mintakezelés stb.) kivitelezési módjáról. Már a projekt kezdetén érdemes meghatározni, hogy hány vizsgálóhelyen fog folyni a betegbeválasztás, és egy hozzávetőleges ütemtervet felállítani a betegbeválasztás menetére vonatkozóan az egyes vizsgálóhelyek számára. A fejezetnek ugyan nem célja a fázis III. klinikai vizsgálatok specifikumainak taglalása, ugyanakkor megjegyzendő, hogy az ilyen vizsgálatokban a nem kutatói környezetben dolgozók pluszmunkájukért általában anyagi kompenzációra számíthatnak, melynek megállapítása a vizsgálat megkezdése előtt történik meg.

Minden vizsgálóhelyen szükség van egy klinikusra (házi orvosra), aki a betegek beválogatását elvégzi, tájékoztatja őket a vizsgálat menetéről, a lehetséges előnyökről vagy rizikókról, a vizsgálatot járó kötelezettségekről. A klinikus feladata a megfelelő tájékoztatás után a beteg beleegyező nyilatkozatának aláírása. A klinikus végzi el a projekthez kapcsolódó orvosi beavatkozásokat is (ha vannak ilyenek) a betegeken. A vizsgálatok egy részénél fontos lehet a betegek folyamatos obszervációja, éjszakai vagy hétvégi ügyelet biztosítása. Fontos, hogy ne hárítsunk olyan feladatokat a klinikusokra, amelyek időbeosztásuk miatt vállalhatatlan vagy eleve kudarcra ítélt feladatok (pl. betegek visszahívásának intézése, hosszas kérdőívek kitöltetése a betegekkel). Az ilyen feladatok jelentős részét a projektkoordinátor (study nurse) vagy a klinikus mellett dolgozó nővér is elvégezheti, a projekt sikerét inkább az szolgálja, ha megfelelő munkamegosztást alakítunk ki. A projektkoordinátor kiemelkedő szereppel bír a sikeres projekt megvalósításában, számos terhet levesz a klinikus válláról, szervezői, logisztikai funkciót is betölt.

A vizsgálóhelyen dolgozó nővér vagy asszisztens pontos munkája kiemelt szerepet kap: ő végzi el a mintavételt és az egyéb szükséges, egyszerűbb vagy orvost nem igénylő vizsgálatokat, felel a minták megfelelő kódolásáért, felvehet egyszerűbb kérdőíveket a betegekkel, vezetheti a klinikai dokumentáció egy részét.

A vizsgálóhelyen szükséges a mintaszállítás megfelelő megszervezése: amennyiben a mintavétel helye és a laboratórium közel van, mintaszállító kisértő személyzettel vagy modernebb rendszerek esetén pneumatikus csőrendszerrel megoldható a mintaszállítás. Amennyiben a laboratórium távol esik a mintavétel helyétől, úgy meg kell szervezni a minták ideiglenes tárolását, centrifugálását, hűtését stb.,

Tárgyi feltételek

A klinikai kutatás elkezdése előtt elengedhetetlen, hogy a kutatáshoz szükséges tárgyi eszközök beszerzésre kerüljenek. A vezető kutató vagy a társvezető kutató feladata, hogy a kutatás megkezdése előtt minden szükséges tárgyi eszköz és dologi feltétel rendelkezésre álljon a klinikai vizsgálóhelyen, a laboratóriumban és az irodában.

A klinikai vizsgálóhely tárgyi feltételei. Alapvető vizsgálati eszközök (pl. EKG, mérleg, vérnyomásmérő, kesztyűk, vérvételi eszközök) általában rendelkezésre állnak a vizsgálóhelyeken, de ezek ellenőrzése, állapotuk felmérése a projekt megkezdése előtt elengedhetetlen. Amennyiben a vizsgálathoz speciális mintavételi cső szükséges, elegendő mennyiségben biztosítani kell azt a vizsgálat megkezdése előtt. A vizsgálóhely számára biztosítani kell a minták kódolásához szükséges matricákat, a kódoláshoz szükséges dokumentáció anyagát. Fontos a veszélyes hulladékok megfelelő megsemmisítésére szolgáló badellák biztosítása. Amennyiben a klinikai vizsgálóhelynek speciális műszerre van igénye a vizsgálat kivitelezéséhez, annak beszerzése és rendszeres karbantartásának, szervizelhetőségének megszervezése szükséges. A klinikai vizsgálóhelyen kell a betegtájékoztató, beteg-beleegyező dokumentumokat elhelyezni, az aláírt dokumentumok megfelelő tárolásáról gondoskodni kell. Gyógyszerek kipróbálása esetén a gyógyszerek megfelelő hőmérsékletű tárolását, biztonságos elzárását meg kell oldani. Fázis III. vizsgálatok esetén a „good clinical practice” (GCP) szabályai szerint kell a vizsgálóhelynek eljárni (jelen fejezetnek nem célja a GCP részletes taglálása, ezzel kapcsolatban lásd az 5. fejezetet, ill. a Forrásirodalom egyes hivatkozásait). Amennyiben a vizsgálóhely a laboratóriumtól messze van, és az azonnali mintaszállítás nem megoldható, a vizsgáló-

majd bizonyos mintaszám elérése után a minták szállítását a laboratóriumba.

A klinikai kutatás kivitelezésében, a pályázatok kezelésében, gazdasági, technikai ügyek intézésében fontos segítséget nyújt a pénzügyi előadó, a titkárnő, a rendszergazda és a műszerfelelős, nagyobb projektek esetén segítségük nélkülözhetetlen a sikeres kivitelezésben.

helyen szükség lehet centrifugára, a minták tárolásához szükséges kis műanyag csövekre, pipettákra, mélyfagyasztóra is.

Tárgyi feltételek a laboratóriumban. A laboratórium tárgyi feltételei között találunk általános laboratóriumi eszközöket (pl. centrifuga, hűtőszekrény, fagyasztószekrény, üvegedények, műanyag mintatárolók, pipetták, vízfürdők stb.) és speciális műszereket, melyek a mérések kivitelezéséhez szükségesek. Az általános tárgyi eszközök esetén fontos előre megtervezni a várható mintaszám függvényében a fogyóeszközök, reagensek, mintatároló csövek, dobozok fogyásának mértékét, és aszerint megrendelni őket. A mintatároláshoz szükséges hűtőszekrény, mélyfagyasztó tárolási lehetőségeket a kutatás megkezdése előtt fel kell mérni, nagyobb projektek esetén mélyfagyasztó vásárlása mellett kell dönteni a mintavételek elkezdése előtt. Rendkívül fontos a hűtők, mélyfagyasztók ellátása szünetmentes tápegységgel és a hőmérséklet-ellenőrző lapok folyamatos vezetése. A speciális műszerek esetén fel kell mérni, hogy a meglévő műszerek kapacitása mellett képesek lesznek-e ellátni a várható mintamennyiséget. Nagyobb műszerek beszerzését jóval a projekt indulása előtt kell megindítani. Analitikai műszerek esetén biztosítsuk az eszköz rendszeres karbantartását – erről vezessünk naplót –, alapvetően fontos a belső minőségi kontrollok rendszeres használata, szükség esetén külső minőség-ellenőrzési rendszerben való részvétel. Amennyiben a kutatást csak good laboratory practice (GLP) tanúsítvánnyal rendelkező laboratórium végezheti, úgy a laboratórium működésére a megfelelő kormányrendelet vonatkozik (lásd 7. fejezet).

Irodai feltételek. A kutatás során nyert adatok tárolása elképzelhetetlen megfelelő teljesítményű

számítógépek nélkül. Szükség van nyomtatókra, fénymásolóra, az adatbevitelhez és a statisztikai számításokhoz szükséges szoftverekre. Több vizsgálóhelyen folyó kutatás esetén elengedhetetlen a kommunikáció eszközeinek akadálytalan biztosítása: telefon, fax, e-mail, konferenciabeszélgetés stb. A kutatásról szóló weboldal kifejlesztése és annak

folyamatos frissítése, információkkal való feltöltése nagyobb projektek esetén segítséget nyújt a betegek, önkéntesek, résztvevők toborzásában. A résztvevők toborzása érdekében szükség lehet szórólapok, kiadványok szerkesztésére, nyomtatására, ennek feltételeit is meg kell teremteni.

Résztevők toborzása

Megfelelő számú résztvevő toborzása a klinikai kutatás kivitelezéséhez a kutatás egyik legfőbb limitáló tényezője lehet. A klinikai kutatásban résztvevők lehetnek egészséges önkéntesek (gyakran kontrollok), vagy lehetnek valamilyen betegcsoportba tartozó betegek, bizonyos gyógyszert szedő egyének stb. A résztvevők beszerzése a klinikai kutatásba gyakran nem könnyű feladat. Összességében elmondható, hogy több egyént kell megkeresni, felhívást intézni a kutatásban való részvételre, mint ahányan végül beleegyeznek a vizsgálatba. Az önkéntesek, ill. a betegek egy része, még ha jelentkezik is a vizsgálatba, az első találkozás alkalmával kiderül, hogy nem felel meg a beválasztási kritériumoknak, vagy valamilyen okból rögtön kizárásra kerül a vizsgálatból. Prospektív vizsgálatok során szintén gyakori a lemorzsolódás és a non-compliance, melyek csökkentése a klinikai kutatások nagy kihívása. A klinikai kutatásokban résztvevők toborzására vonatkozó aktuális szabályok megtalálhatók az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottságának (ETT KFEB) állásfoglalásaiban (<http://www.ett.hu/allasfoglalas.htm>).

Egészséges önkéntesek toborzása. Önkéntesek toborzásának számos módja lehet. Felhívhatjuk a kutatásban való részvétel lehetőségére az önkéntesek figyelmét szórólapok segítségével, pl. várótermekben, véradási helyeken, bevásárló központokban, egyéb nagy forgalmú helyeken (pl. állomás, egyetem). A kampányszerű ingyenes szűrőprogramokra jelentkezők közül is jelentkezhetnek résztvevők. Az Interneten számos közösségi portál segítségével juttathatjuk el felhívásunkat az általunk vizsgálni kívánt célcsoporthoz. Ügyelni kell azonban arra, hogy a felhívás módjától, helyétől függhet az, hogy ön-

kénteseink milyen korcsoportba, társadalmi-gazdasági vagy éppen kisebbségi csoportba tartoznak. Egyoldalú toborzás esetén nem lesz kellően reprezentatív az általunk vizsgált csoport, amely befolyásolhatja az eredményeket. Az egészséges önkéntesek toborzása esetén számos esetben kiderül, hogy mégsem egészséges az önkéntes, így végül nem választható be, vagy kizárásra kerül a vizsgálatból. Az ilyen esetek minimalizálását előzetesen telefonos beszélgetéssel vagy kérdőív kitöltésével csökkenthetjük, vagy a kutatási felhívásban specifikálhatunk bizonyos kritériumokat (az utóbbi két hétben gyógyszert nem szedett, az utóbbi egy hónapban nagyobb betegségen nem esett át stb.). Reprodukzív korban lévő nők esetén a kutatásba való beleegyezéskor tisztázni kell, hogy nem terhes-e, ill. hogy a közeljövőben tervez-e terhességet.

Betegek toborzása. A betegek toborzása leggyakrabban a kutatásban részt vevő klinikusok feladata, megkeresésük megtörténhet egy amúgy is esedékes vizit során. Elsősorban krónikus betegek esetén működhet az a megközelítés, amikor kórlapi dokumentációk, laboratóriumi eredmények alapján kikereshetők a vizsgálatba potenciálisan bevonható betegek, és velük telefonon, e-mailen vagy levélben felvehető a kapcsolat. A személyiségi jogok védelme érdekében az utóbbi esetben fontos, hogy a helyi etikai bizottság engedélyt adjon a páciensek ily módon történő felkutatására.

Speciális résztvevők toborzása. Gyerekek, korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen egyének, fogyatékossgal élők toborzása számos akadályba ütközhet, az ilyen vizsgálatok csak a szülők, ill. gondozók felügyelete mellett, azok beleegyezésével valósulhatnak meg szigorú etikai szabályok mellett. Mivel a korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen egyének veszélyeztetett, sérülékeny

populáció, toborzásukra szigorú rendeletek vonatkoznak (lásd 14., 15. 16. fejezetek és az Egészségügyi Tudományos Tanács honlapján megtalálható aktuális rendeletek <http://www.ett.hu/tukeb>). Kisebbségek, zárt etnikai csoportok toborzása a klinikai vizsgálatokhoz szintén embert próbáló feladat lehet, ilyen esetekben helyi segítséget (pl. helyi tanárok, háziorvosok, vallási vezetők) érdemes igénybe venni.

A klinikai kutatás a résztvevő szempontjából.

A résztvevőt a kutatási projektbe való jelentkezésekor kellő információval kell ellátni a kutatás menetével kapcsolatban, fel kell világosítani őt a vizsgálat céljáról, a potenciális előnyökről és a rizikókról, majd alá kell íratni vele a beleegyező nyilatkozatot (lásd 15., 16. fejezet). Amennyiben speciálisan genetikai mintavétel is történik, ahhoz külön betegtájékoztató és külön beleegyező nyilatkozat szükséges (lásd <http://www.ett.hu/tukeb>). A vizsgálatban való részvételét a jelentkező természetesen bármikor, következmény nélkül visszavonhatja. Nagyon fontos, hogy a résztvevő felé megfelelően kommunikáljuk a vizsgálat célját, a részvétellel járó elkötelezettségeket, így csökkenthető a non-compliance aránya. Számos módja van annak, hogy a résztvevőt elkötelezetté tegyük a vizsgálattal szemben: lehetőleg egyszerű legyen a protokoll, ne legyen szükség túlságosan sok vagy invazív vizsgálatra, a résztvevőnek ne kelljen várakoznia a vizsgálatok során, utazási költségeit lehetőleg térítsük meg. Amennyiben a vizsgálat típusa megengedi, rendkívül fontos az eredmények, részeredmények közzlése a résztvevővel: sok ember számára a felajánlott ingyenes állapotfelmérés, soron kívüli labor- vagy képalkotó vizsgálat a legfőbb ok, amiért belegezik a kutatásba. A nagyobb projektekből részt vevő kutatók tévé- vagy rádiós szereplésekkel népszerűsíthetik a kutatási ter-

vet, ennek révén sokakban csökkenhet az alapvető bizalmatlanságérzés, amely a klinikai kutatások gyakori, téves velejárója. Nagyobb vizsgálatok, multicentrikus tanulmányok esetén a részeredményekről szóló újságcikkeket, médiaanyagokat a résztvevők számára elérhetővé teszik, ezzel jelezve a résztvevők fontosságát, eredményes közreműködését egy sikeres vagy ígéretes projektben. Amennyiben a résztvevőknek a vizsgálat során gyógyszereket kell bevenni, a non-compliance csökkenthető a gyógyszeradagok praktikus kiszerezésével, a hét napjai szerinti csomagolással. A betegeket pontos információkkal kell ellátni a vizsgálat alatt tiltott és megengedett egyéb gyógyszerekkel kapcsolatban. A résztvevők jelentkezési arányát és a compliance-t figyelemmel kell kísérni (pl. a helyi menzára kiállított étkezési utalvány, ingyenes parkolás a vizsgálóhely területén) szintén növelik. A klinikai kutatásokban résztvevő önkéntesek vagy betegek legtöbbször megtisztelőnek érzik, hogy részvételükkel másokon segíthetnek, vagy egy betegség gyógyítását szolgálhatják. A nem kellően motivált résztvevőt szerencsés már a jelentkezéskor kiszűrni, és nem beavogatni, ezáltal megkímélni őt és a kutatócsoport tagjait is a jövőbeni problémáktól. A vizsgálatba bevont személyek vizsgálatból való kilépése vagy kiesése minden esetben feljegyzendő, indokolandó esemény. Fázis III. klinikai vizsgálatok, gyógyszerkipróbálások esetén pontosan rögzíteni kell, hogy mikor, milyen esetekben szükséges a vizsgált személynek a vizsgálatból való kivonása és annak mi a módja. A vizsgálat protokollja minden esetben tartalmazza, hogy kell-e pótolni a vizsgálatból kieső személyeket, és ha igen, hogyan. Az adott vizsgálatból függ, hogy szükséges-e a vizsgálatból kivont/lemorzsolódott egyének utánkötése valamilyen formában.

Mintavétel, mintaszállítás, mintakezelés és tárolás (preanalitika)

A laboratóriumi vizsgálatoknak három fázisa van: preanalitikai, analitikai és posztanalitikai fázis. A preanalitikai szakasz foglalja magába a vizsgálatkérésről/mintavételtől az aktuális mérés kivitelezéséig tartó szakaszt, az analitikai fázis jelenti a mérés

kivitelezését, a posztanalitikai fázis pedig a kapott eredmények értékelését, validálását.

Vizsgálati minta vétele. Leggyakrabban vérvételt jelent, de a klinikai kutatások során gyakran történik vizeletminta vizsgálata, ritkábban egyéb testfolyadékok vizsgálata. Egyes klinikai vizsgálatokban

különböző szövetek vagy biopszia vétele is része lehet a kutatásnak. A minták megfelelő kódolása, azonosítása a mintavétel egyik kulcspontja. Még a mintavétel előtt fontos a vérvételi cső, mintavételi tartály felcímkézése, azonosítása. Napjainkban a mintaazonosítás leggyakrabban vonalkódos matrikák segítségével történik, amely a mintacserék lehetőségét csökkenti. A mintavétel előtt fontos a vizsgálatban részvevő azonosítása, személyi igazolvány, TAJ-kártya segítségével. A mintavételt megelőzően a résztvevőt fel kell készíteni a mintavételre. Vérvétel esetén a résztvevőnek tudnia kell, hogy éhgyomorral kell-e lennie a vizsgálathoz, amennyiben igen, pontosan el kell magyarázni, hogy mikor lehet utoljára, és fel kell hívni a figyelmét gyakori hibákra (pl. a vérvétel előtt nem ihat kávét). Fontos speciális körülményekre felhívni a figyelmet, pl. előfordulhat, hogy a résztvevő a vérvétel előtt nem végezhet megterhelő fizikai munkát, a vérvételt megelőző két hétben nem szedhet fájdalomcsillapítót, előző nap nem fogyaszthat alkoholt, vagy például nem adhat vért. A vérvételek megtervezésénél fontos előre tudni, hogy milyen laboratóriumi vizsgálatok szerepelnek a szóban forgó klinikai projektben, ill. milyen vizsgálatok szerepelhetnek a jövőben. A vizsgálatoknak megfelelően kell a vérvételi csövek számát és típusát megtervezni. Ismernünk kell az egyes vizsgálatok mintaigényét, és kalkulálnunk kell ismétlésekkel, váratlan, addicionális vizsgálatok lehetőségével. Az egy alkalommal egy résztvevőtől levehető vérmennyiség ugyanakkor limitált, különösen fontos a mintavétel mennyiségének pazarlás nélküli megtervezése gyermekek, csecsemők vizsgálatai esetén.

A vizeletvizsgálat lehet a résztvevő reggeli első vizelete, ilyenkor fel kell hívni a résztvevő figyelmét a vizeletvétel szabályaira. Amennyiben 24 órás, gyűjtött vizelet szükséges a vizsgálathoz, és azt a résztvevő otthonában gyűjti, érdemes pontosan leírni a résztvevőnek a vizeletgyűjtés, tárolás módját és biztosítani számára a mintavételi edényt.

Egyéb testfolyadékok vizsgálata (pl. liquor, ascites, könny stb.) esetén általában hosszabb felvilágosításban kell részesíteni a résztvevőt, különös tekintettel a mintavétel lehetséges kockázataira, a mintavétel után szükséges pihenésre, óvintézkedésekre. Hasonló eljárás vonatkozik szövetek, biopsziás anyagok, csontvelő vételére.

Mintaszállítás. A mintaszállítás a preanalitika egyik legkritikusabb eleme. A mintaszállítás szempontjait alapvetően az határozza meg, hogy milyen

távolságra található a laboratórium a mintavételi helytől. Amennyiben a laboratórium a mintavételi helyhez relatíve közel található, általában mintaszállítók segítségével jut a minta a laboratóriumba. A szállítás során figyelmet kell szentelni egyes minták esetén a felmerülő speciális szállítási körülményeknek (pl. homocisztein-meghatározás: jég között kell szállítani a mintát). A mintaszállítással eltöltött időtartam a legtöbb mintatípus esetén kritikus, ezért törekedni kell arra, hogy a mintavétel után a minta a lehető leghamarabb (a protokollban meghatározott időn belül) a laboratóriumba kerüljön. A mintaszállítás modern formája a pneumatikus csőrendszer: ennek segítségével csökkenthető a mintaszállításkor felmerülő emberi hibaforrások lehetősége, jelentősen lerövidülhet a mintaszállítás ideje. A pneumatikus csőrendszert úgy dolgozták ki, hogy a minták szállítása közben hemolízis ne fordulhasson elő: a szállítás során a minták gyorsulása, ill. lassulása következtében a mintára ható g erő minimálisra van csökkentve. Egyes centrumokban a pneumatikus csőrendszerrel vannak összekötve egymástól távoli laboratóriumok és klinikák vagy vizsgálóhelyek; akár 20 km távolság is áthidalható a megfelelően kiépített csőrendszer segítségével. Amennyiben a vizsgálóhely a laboratóriumtól messze található és nincs mód a relatíve gyors mintaszállításra, a vizsgálóhelyen kell kialakítani a minta kezelésének feltételeit.

Mintakezelés. A mintakezelés az alábbi folyamatokat foglal(hat)ja magába: a minták szortírozása, centrifugálása, szétosztása (alíkvotozás), tárolásra való előkészítése. A minták szortírozására azért van szükség, mert az egyes mintatípusokból más-más vizsgálatok végezhetőek el. A vizsgálatok megtervezésekor előre számoljunk azzal, hogy mely vizsgálatokat kell azonnal elvégezni a mintákból, illetve mely vizsgálatokhoz lehet tárolni a mintát, és később, megfelelő mintaszám elérése után lemérni. Fontos megtervezni, hogy mely mintatípus kerüljön centrifugálásra, vannak-e olyan vizsgálatok, amelyeket teljes vérből kell kivitelezni. Centrifugálásra az esetek többségében szükség van (pl. szérum, plazma nyérése céljából, egyéb testfolyadékok esetén azok sejtmontesítése céljából). Amennyiben egy mintatípusból több mérés is történik, vagy nem azonnal kerül sor a mérések kivitelezésére, szükséges a minták alíkvotozása és fagyasztva tárolása. Az alíkvotozás során fontos előre megtervezni az ésszerű alíkvotterfogatot, figyelembe véve az egyes analízatorok mintaigényét. A legtöbb esetben fagyasztás utáni ki-

olvasztást követően a minta újabb fagyasztása és későbbi kiolvasztása nem megengedhető: az alikvot térfogatának megtervezésekor erre is figyelni kell. Az alikvotok szétosztásánál fontos a megfelelő címkézés, kódolás. Amennyiben ez manuálisan történik, számos hibalehetőséget rejthet magában: elírás, tévesztés, olvashatatlan írás stb. Figyelni kell arra, hogy egyes matricák vízzel érintkezve leválhatnak a mintatároló csövekről, ezért fagyasztás utáni felolvasztáskor felismerhetetlenné válhat a minta. Érdemes az egyes tanulmányokhoz előre sorszámozott matricákat gyártani, és azt a mintatároló cső méretének megfelelő méretűre tervezni. Ma már számos cég ajánl olyan magas színvonalú preanalitikai rendszert, amely a minta beérkezésétől az alikvotok elkészítéséig teljesen automatizált. Az ilyen rendszerek a beérkező mintát vonalkód alapján felismerik és azonosítják, hogy milyen vizsgálatot kell végezni a mintából, szükség esetén centrifugálják, ellenőrzik, megfelelő-e a minta térfogata és hogy alvadékmentes-e, majd előre meghatározott térfogatú és számú alikvotot készítenek, amelyeket megfelelően felcímkéznek és külön tárolóhelyekre továbbítanak. Az ilyen rendszerek nagyobb projektek esetén rengeteg manuális munkát takarítanak meg, csökkentik a hibalehetőségeket, minimalizálják a fertőzésveszélyt.

Mintatárolás. A megfelelő mintatárolás a klinikai kutatások egyik kritikus pontja. Kisebb kutatási projektek esetén is átlagosan ezres nagyságrendű tárolt mintaszámmal kell számolni, de egy-egy nagyobb klinikai kutatási projekt esetén a tárolt alikvotok

száma elérheti a többszázazres nagyságrendet. Általánosságban a klinikai kutatásokhoz szükséges minták tárolása rendkívül nagy helyigényű. A tárolás megtervezésekor az első szempont annak tisztázása, hogy milyen hőmérsékleten kell tárolni a biológiai mintákat (szobahőmérséklet, 4°Celsius, -20°Celsius, -80°Celsius, -196°Celsius), hány minta tárolását tervezzük az adott hőmérsékleten, és ennek megfelelően kell kialakítani a tárolási kapacitást. Nagyobb klinikai projektek esetén a mintatárolás akár többszobányi helyet vagy akár egy egész épületszintet is magában foglalhat. A tárolás során fontos annak vezetése, naplózása, hogy az egyes kódszámú minták pontosan milyen helyre kerülnek a számozott tároló rekeszekben, így utólagosan könnyen visszakereshetők az alikvotok. Nagyobb projektek esetén a mintatárolást és a minták utólagos kikeresését kifejezetten erre a célra kifejlesztett szoftver segítségével végzik. A tárolás során a szükséges tárolási hőmérsékletet az egész projekt időtartama alatt biztosítani kell: a hűtőszekrényeket, fagyasztókat szünetmentes tápegységgel kell ellátni, áramkimaradás esetén alternatív áramforrásról gondoskodni kell. A hűtőszekrényeket, mélyhűtőket hőmérséklet-ellenőrző készülékekkel kell ellátni, és folyamatosan dokumentálni kell a hőmérsékletüket. A mélyfagyasztókat elengedhetetlen a hőmérséklet-csökkenést vagy áramkimaradást jelző riasztókészülékkel ellátni. Műszaki hiba esetére gondoskodni kell tartalék tárolóhelyről.

Biobankok, DNS-bankok

A biobank biológiai mintákat későbbi vizsgálat vagy felhasználás céljából fagyasztva tároló raktározási rendszer. Legtöbbször genetikai mintát és az ehhez kapcsolódó genetikai és személyazonosító adatokat tartalmazó mintagyűjtemény. A genetikai minta minden olyan, emberből származó biológiai anyagminta lehet, így szövet-, sejt-, testnedvminta, transzformált sejtvonala vagy sejtekből kivont DNS, RNS, amelyből humán genetikai vizsgálat elvégezhető.

A biobankokat több szempont szerint csoportosíthatjuk. Forrásuk szerint elkülöníthetünk klinikai, terápiás, kutatási és igazságügyi biobankokat. A klinikai biobankok a klinikai diagnosztika és terápia

során gyűjtött biológiai mintákat foglalják magukba. A terápiás biobankok biológiai eredetű terapeutikumokat (pl. vérkészítményt) tartalmaznak. A kutatási biobankok célzott kutatási projektek biológiai mintáit tárolják. Az igazságügyi orvostani minták tárolását igazságügyi biobankok végzik. A biobankokat csoportosíthatjuk metodikájuk szerint is, így elkülöníthetünk betegségalapú vagy populációalapú biobankokat. A betegségalapú biobankok egy adott betegség diagnosztikájának, terápiájának elősegítésére irányuló céllal tárolnak biológiai mintákat. A populációalapú biobankok ezzel szemben az átlagnépségből véletlenszerűen kiválasztott egyének

biológiai mintáinak gyűjtőhelyei. A populációalapú biobankok elsősorban a preventív medicina, ill. az epidemiológiai kutatások fontos eszközei.

Jogi szabályozások. A gének részletes megismeréséhez, a betegségek kórokainak feltárására irányuló genetikai kutatásokhoz már a 80-as években felmerült az igény genetikai minták gyűjtésére és azokból különböző kutatások, vizsgálatok elvégzésére. Az elmúlt évtizedben a genetikai adatok, illetve az ezek forrását jelentő emberi DNS-minták, szövet- és sejtminták gyűjtése egyre fontosabb szerepet kapott az orvosbiológiai kutatásokban. A humánbiológiai anyagmintán végzett genetikai kutatás a betegségek hátterének megértése és kezelési lehetőségek feltárása útján komoly tudományos jelentőséggel bír, ugyanakkor az egyén veleszületett, életre szóló genetikai jellemzőinek speciális és fokozott adatvédelmére mindenképpen szükség van. Tekintettel arra, hogy a genetikai kutatások során az emberi méltóság fokozott védelme indokolt, a genetikai minták gyűjtését, biobank létrehozását hazánkban jelenleg a 2008. évi XXI. törvény (A humán-genetikai adatok védelméről, a humán-genetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól) szabályozza. A törvény célja, hogy megfelelő szinten szabályozza a gyógykezelés és humán-genetikai kutatás céljából végzett genetikai adatgyűjtést, a genetikai adatok kezelésének feltételeit és céljait, valamint a biobankokra vonatkozó szabályokat.

A törvény három témakörben foglalja össze a genetikai adatok gyűjtésével, kezelésével, tárolásával összefüggő tevékenységek szabályozását.

Általános rendelkezések. A törvény első része a genetikai vizsgálatokra vonatkozó alapvető szabályokat állapítja meg. Az általános rendelkezések meghatározzák a genetikai adat fogalmát, kezelésének céljait, a genetikai adatot kezelni jogosultak körét, valamint az érintett személyek jogait, részletezve az elhunyt személyből történő genetikai mintavétel szabályait.

A genetikai minták és adatok kutatási célú felhasználásának szabályozása. A második témakörben a törvény rögzíti a humán-genetikai kutatások visszaélés mentes felhasználásának garanciáit. Mindezek biztosítására rögzíti a törvény a minták és adatok kutatási célú felhasználásának kereteit, a felhasználáskor szükséges adatvédelmi garanciákat, a populáción végzett genetikai kutatásra – mint speciális genetikai kutatásra – vonatkozó szabályokat,

valamint az archivált gyűjteménybe került minták új kutatáshoz történő felhasználásának feltételeit.

A biobankok működésére vonatkozó szabályok. A törvény harmadik szakasza a biobankok működési feltételeinek jogszabályi rendjéről szól. Eszerint a genetikai mintát, illetve adatot kizárólag biobankban, az érintett egyén beleegyező nyilatkozatában meghatározott formában kell tárolni. Az érintett egyének személyiségi jogait védi az a rendelkezés, hogy a tárolás során biztosítani kell a genetikai minta, illetve adat védelmét a megsemmisítéssel, megsemmisüléssel, megváltoztatással, károsodással, nyilvánosságra kerüléssel, továbbá illetéktelen személy hozzáféréseivel szemben. A fentiek biztosítása érdekében írja elő a törvény, hogy a kódolt genetikai mintát, adatot, illetve a kódkulcsokat mind fizikailag, mind elektronikusan elkülönítve kell tárolni, továbbá a kódkulcshoz való hozzáférés joga kizárólag a törvény szerinti felelős személyt illeti meg. A kódkulcs elkülönített tárolása során biztosítani kell, hogy az arra jogosult személyen kívül más ne férhessen hozzá. A törvény előírja, hogy genetikai minta, illetve adat személyazonosító adatokkal együttesen csak az érintett hozzájárulása alapján tárolható, összhangban a beleegyező nyilatkozatában foglaltakkal.

A törvény kimondja, hogy biobankot genetikai vizsgálatokra, illetve meghatározott orvostudományi kutatások végzésére jogosult egészségügyi szolgáltató, valamint humán-genetikai kutatások végzésére jogosult más intézmény – mely a biobank létesítésére és fenntartására vonatkozó feltételekkel rendelkezik – létesíthet és tarthat fenn. A törvény rendelkezik a biobankban alkalmazandó felelős személy feladatairól, a biobankban tárolt adatok megőrzéséről és az adatok továbbításáról, valamint a biobankokat tartalmazó nyilvántartásról. A törvény szerint a biobankban tárolt minden genetikai mintát és adatot, valamint az ezekkel kapcsolatos minden eljárást, tevékenységet, a genetikai minta és adat továbbítását nyilván kell tartani az adatfelvételtől számított legalább 30 évig, kivéve, ha az érintett a genetikai adat kezeléséhez adott beleegyezését visszavonja. Amennyiben az érintett beleegyezését visszavonja – tájékoztatását követően – valamennyi, a genetikai adataira vonatkozó nyilvántartást meg kell semmisíteni.

Az adatok továbbítása a személyiségi jogok érvényesítésének rendkívül érzékeny területe. E téren ezért az érintett nyilatkozata tekintendő elsődleges-

nek. A biobank további genetikai vizsgálat, illetve humángenetikai kutatás céljából nem anonimizált módon, csak az érintett beleegyező nyilatkozata keretei között továbbíthat genetikai adatot. Minden további, a beleegyező nyilatkozat kereteit meghaladó adattovábbításához az érintett beleegyezésének ismételt beszerzése szükséges. A biobank csak megfelelő kutatási engedéllyel rendelkező, más humángenetikai kutatást vagy vizsgálatot végző intézmény, illetőleg ezen intézmény biobankja számára adhat át genetikai mintát, illetve adatot.

Az egészségügyi államigazgatási szerv az egészségügyi szolgáltatók nyilvántartásától elkülönített nyilvántartást vezet a biobankokról, illetve az érvényes kutatási engedély alapján genetikai mintát, adatot tároló intézményekről, amely nyilvánosan hozzáférhető.

A gyakorlati megvalósítás szempontjai. Nagyobb biobankok a legmagasabb szintű technikákat alkalmazják a minták tárolására, az ilyen rendszerek akár egy millió minta tárolására is képesek. A mintatárolás folyékony nitrogén tartályokban (−196 Celsius fokon) valósul meg. Mivel törvényi előírás, hogy a tárolás során biztosítani kell a genetikai minta védelmét megsemmisítéssel, megsemmisüléssel, megváltoztatással, károsodással szemben, a folyékony nitrogéntartályok riasztó rendszerrel vannak ellátva, amely bármilyen meghibásodás esetén (pl. a nitrogénszint csökkenése esetén) jelez, és telefonon is értesítést küld a biztonságért felügyelő személyeknek. A biztonságos tárolás érdekében egy egyéntől duplikált mintavétel történik, és a duplikátum tárolása másik nitrogén tartályban megy végbe. A minták tárolásának egyik legfőbb veszélye a tartós áramkimaradás: a nagyobb biobankok többlépcsős biztonsági pótáramforrással rendelkeznek. A mintakezelést, tárolást, azonosítást speciális szoftver segítségével végzik. Az egyes mintatároló rekeszek további alrekeszekre oszthatók, bennük meghatározott helyeken tárolódnak a vonalkóddal ellátott minták, az adatokat pedig a számítógépes rendszer tárolja. A minták utólagos kikeresése az azonosító, a mintavétel dátuma szerint egyszerű kereséssel könnyen kivitelezhető, a szoftver jelzi, hogy milyen típusú mintából hány alikvot és pontosan hol van tárolva az adott azonosítóval ellátott egyéntől. A legtöbb biobank az egyén személyiségi jogainak védelme érdekében anonimizált vagy pszeudonimizált mintákkal dolgozik. Anonimizált minták esetén a mintatároló szoftver nem tartalmaz személyes ada-

tokat (pl. név, születési dátum, TAJ-szám), kizárólag kódszámokat és a mintavétel idejét. Pszeudonimizált minták esetén bizonyos személyes adatokat helyettesítenek kódok, de számos személyes adatot nem (pl. születési dátum, lakcím irányítószáma). A kódkulcsot az egyének személyes adataival elektronikusan külön kell tárolni, és csak megfelelő jogosultságú, rendszerbelépési kóddal rendelkező egyén törheti fel. A mintakezelő szoftverhez és a mintákhoz szintén csak megfelelő jogosultságú, beléptető kóddal rendelkező egyének férhetnek hozzá.

Az utóbbi években számos szervezet jött létre annak érdekében, hogy a különböző országok biobankjainak mintáit összehangolják. Európai országok esetén a Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) végez összehangoló, koordináló jellegű tevékenységet (www.bbmr.eu). Magyarországon hasonló célt szolgált a Nemzeti Biobank Hálózat (www.biobanks.hu).

Forrásirodalom

- Bartlett, OT, Postow, E: Getting the funding you need to support your research: navigating the National Institutes of Health peer review process. In *Principles and practice of clinical research*. Eds: Gallin, JI, Ognibene, FP, Elsevier, Burlington, MA, 2nd edition, 2007. 359–390.
- Canfield, D: Research Budgeting. In *Translational and experimental clinical research*. Eds: Schuster, DP, Powers, WJ. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005. 198–202
- Cummings, SR, Hulley, SB: Writing and funding a research proposal. In *Designing clinical research*. Eds: Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman BT. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 301–316.
- Gill, TM, McDermott, MM, Ibrahim, SA, Petersen, LA, Doebbeling, BN: Getting funded. Career development awards for aspiring clinical investigators. *J Gen Intern Med*, 2004; 19: 472–478.
- Good, PI: Recruiting and retaining physicians and patients. In Good, PI: *A manager's guide to the design and conduct of clinical trials*. Wiley Liss, New York, 2002. 95–107.
- Gregory, PJ, Cicero, T: Funding clinical research. In *Translational and experimental clinical research*. Eds: Schuster, DP, Powers, WJ. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005. 189–197.
- Hulley, SB, Newman TB, Cummings SR: Choosing the study subjects: specification, sampling and recruitment. In *Designing clinical research*. Eds: Hul-

- ley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman BT. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 27–36.
- Hulley SB, Martin JN, Cummings SR: Planning the measurements: precision and accuracy. In *Designing clinical research*. Eds: Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman BT. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 37–49.
- Inczédy-Farkas G, Molnár MJ: A biobankok. *Orvosképzés*, 2011; S3: 289–290.
- Inouye, SK, Fiellin, DA: An evidence-base guide to writing grant proposals for clinical research. *Ann Intern Med*, 2005; 142: 274–282.
- Matula MA: Evaluating a protocol budget. In *Principles and practice of clinical research*. Eds: Gallin, JI, Ognibene, FP, Elsevier, Burlington, MA, 2nd edition, 2007. 341–349.
- McGill, JB: Recruiting research participants. In *Translational and experimental clinical research*. Eds: Schuster, DP, Powers, WJ. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005. 54–66.
- Nesbitt, LA: Clinical Trial Implementation In Nesbitt, LA: *Clinical research. What it is and how it works*. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury MA. 2004. 103–134.
- Nesbitt LA: The Clinical Research Site. In Nesbitt, LA: *Clinical research. What it is and how it works*. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury MA. 2004. 235–263.
- Norris, D: Recruiting and enrolling subjects. In Norris, D: *Clinical research coordinator handbook*. Plexus Publishing, Medford NJ, 4th edition, 2009. 63–66.
- Sunheimer, RL, Threatte, G: Analysis: clinical laboratory automation. In *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Eds: McPherson, RA, Pincus, MR. Elsevier, Burlington, MA, 21th edition, 2007. 56–63.
- Az ETT TUKÉB feladatait meghatározó rendeletek <http://www.ett.hu/tukeb/tukeb.htm>
2008. évi XXI. törvény a humán genetikai adatok védelméről, a humán genetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól. <http://www.ett.hu/tukeb/tukeb.htm>
- A helyes klinikai gyakorlat irányelvei. <http://www.ett.hu/nemzajanl/gcp.pdf>
- OTKA: Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok. <http://www.otka.hu>
- Moli-Bank: the biological bank of the Moli-sani project. <http://biobank.moli-sani.org/en/home.html>
- Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure. www.bbmri.eu
- Nemzeti Biobank Hálózat. www.biobanks.hu

11. Kérdőívek tervezése, interjúk

Bagoly Zsuzsa

A klinikai kutatásokhoz, epidemiológiai tanulmányokhoz felhasznált adatok jelentős részét kérdőívek vagy interjúk segítségével gyűjthetjük be. Egy megfelelő adatokat szolgáltató kérdőív megtervezése nehéz feladat. A nem megfelelően megtervezett kérdőív gyenge minőségű adathalmazt fog eredményezni, és az eredmények feldolgozása téves konklúziókhoz vezethet. A kérdőívek tervezése egy többlépcsős folyamat. A kérdőívtervezés főbb lépéseit a 11.1. táblázat mutatja.

11.1. táblázat. A kérdőívtervezés lépései

1. A kutatási célok megnevezése
2. A populáció és minta megnevezése
3. A kérdőív megszerkesztése
4. A kérdőív tesztelése kislétszámú csoporton
5. A célcsoport tesztelése
6. Az adatok elemzése

A kutatási célok, a kutatási célcsoport megnevezése

A kérdőív tervezés során az első feladat a kutatási célok megnevezése. A célok megnevezésével lehet olyan kérdéseket találni a kérdőívhez, amelyre megfelelő válaszokat kaphatunk. Pontosan meg kell fogalmaznunk, mire vagyunk kíváncsiak, miről szeretnénk meggyőződni. Kerülendő a túl sok cél kitűzése, a túl sok kérdés kérdőívbe szerkesztése. Az egyszerűbb kérdőívek esetén jobb a válaszadási ráta és jobb minőségű adatok nyerhetők. A következő feladat a vizsgálni kívánt populáció és minta megnevezése. A populáció magában foglalja azon emberek halmazát, akikről információt szeretnénk nyerni. A minta a populáció egy kisebb része, azok az egyének, akiken a tanulmányt kivitelezük. A szükséges mintaszám meghatározásánál figyelembe kell venni a nembeli, korbelti sajátosságokat, a feltételezett vá-

laszadási rátát, szükség esetén egyéb tényezőket (pl. iskolázottság mértéke stb.). A kérdőívek tervezésénél érdemes meglévő kérdőíveket begyűjteni. Előfordulhat, hogy az általunk vizsgálni kívánt célokhoz már van validált és közölt kérdőív: ez jelentős munkát és energiát takaríthat meg. A klinikai kutatásoknál gyakran használnak standard kérdőíveket, az így végrehajtott vizsgálatok egymással összevethetővé válnak. Ugyanakkor meg kell győződni arról, hogy a meglévő kérdőív valóban megfelel-e céljainknak, tényleg egy az egyben átültethető-e a vizsgálatunkba. Gondolni kell arra, hogy amennyiben egy meglévő kérdőíven a saját céljainknak megfelelő változtatást akarunk eszközölni, az befolyásolhatja a nyert adatok minőségét.

A kérdőívek szerkesztése

Kérdéstípusok

Két alapvető kérdéstípust ismerünk: a nyitott, ill. a zárt kérdéstípust. Mindkét kérdéstípus eltérő célokat szolgál.

Nyitott kérdések. A nyitott kérdések akkor hasznosak, amikor az szeretnénk, hogy a megkérdezett saját szavaival válaszoljon a feltett kérdésre. Például:

Mit tesz Ön egészsége megőrzése érdekében?

A nyitott kérdések a válaszadónak szabadságot adnak a válasz kifejtésére, a választ nem befolyásolják előre megadott lehetőségek, külső tényezők. Általában az így megkérdezettek több információt szolgáltathatnak, mintha egy megadott listából válaszhatnának, de a válaszok adott esetben kevésbé lehetnek teljes körűek. A nyitott kérdéstípusok legfőbb hátránya, hogy feldolgozásuk szubjektív és kvalitatív megközelítést kíván. Az eredmények begyűjtése sokkal több időt vesz igénybe, mint a zárt kérdéstípusú kérdőívek esetén. Nyitott kérdés alkalmazására gyakran egy adott terület vizsgálatának kezdeti szakaszában kerül sor, amikor még nem állnak rendelkezésünkre a zárt kérdések megfogalmazásához szükséges információk.

Zárt kérdések. A zárt kérdéstípusok alkalmazása sokkal gyakoribb, és a legtöbb standardizált kérdőív esetén ezeket alkalmazzák. Zárt kérdés alkalmazása esetén a megkérdezett nem a saját szavaival válaszolja meg a kérdést, hanem az előre felsorolt válaszlemezek közül választ. A zárt kérdéseknek többféle formája létezik. Legegyszerűbb az eldöntendő (igen-nem) kérdéstípus.

Például:

Fogyaszt-e heti rendszerességgel gyümölcsöt?

Igen

Nem

A zárt kérdés egy másik formája esetén a kérdés megválaszolásakor a válaszadó több választ is megjelölhet:

Például:

Mit tesz Ön egészsége megőrzése érdekében?

Nem dohányzom

Rendszeresen sportolok

Heti rendszerességgel fogyasztok gyümölcsöt és zöldséget

Nem fogyasztok alkoholt

Tekintettel arra, hogy a zárt kérdéstípusok előre felsorolt alternatívákat adnak meg, amelyből a válaszadó választhat, gyorsabban kitölthetők, és könnyebben megválaszolhatók. Legnagyobb előnyük, hogy az eredményt könnyű feldolgozni. További előnyük, hogy a lehetséges válaszok listája gyakran tisztázza a félreérthető kérdéseket, vagy segít a kérdés értelmezésében. Alkalmazásukkal pontosan meghatározott területeket célozhatunk meg, az előre megadott válaszalternatívák pedig biztosítják, hogy a kutató számára releváns válaszok szülessenek. Hátrányuk viszont, hogy a válaszalternatívákat a kérdőív összeállítója fogalmazza meg, és gyakori hiba, hogy a válaszok a kérdőív készítőjének prekoncepcióit tükrözik. Szintén hátrány lehet, hogy a megadott lista nem tartalmaz minden lehetőséget. Erre megoldásként szolgálhat, ha az „egyéb: éspedig...” vagy az „egyik sem” válaszlehetőségeket is tartalmazza a kérdőív. Az „egyéb: éspedig...” típusú lehetőséggel azonban óvatosan kell bánni, hiszen ez gyakorlatilag nyitott kérdésnek számít, és ha sokan választják ezt az opciót, az adatok feldolgozását nehezíteni fogja. Amennyiben a felsorolt listából csak egyetlen választ lehet kiválasztani, ezt tisztán jelezni kell a válaszadó számára. Ilyenkor alapvetően fontos, hogy a lehetséges válaszok egymást kizáróak legyenek, ne legyen köztük átfedés.

Amennyiben egy kérdésre több lehetséges választ várunk, nem ideális, ha pusztán arra utasítjuk a válaszadót, hogy válassza ki a felsoroltak közül az általa helyesnek gondoltakat. A válaszadó ilyenkor nem feltétlenül törekszik minden általa helyesnek tartott lehetséges válasz megjelölésére, és az eredményből nem derül ki, hogy a válaszadó valóban megfontolt-e minden lehetséges választ. Elképzelhető, hogy a nem megjelölt elemek között vannak olyanok, amelyek nem voltak értelmezhetőek számára, vagy egyes válaszokat egyszerűen átugrott. Az ilyen hibák kiküszöbölése érdekében érdemes igen-nem

kérdéstípussal feltenni a szóban forgó kérdést, biztosítva egy harmadik, „nem tudom” lehetőséget is.

Példa:

Az alábbiak közül mely rizikótényező fordult elő szüleinél, nagyszüleinél?

	Igen	Nem	Nem tudom
Dohányzás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elhízás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stresszes életmód	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mozgásszegény életmód	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A zárt kérdések közé tartozik az ún. rangsorkérdés is, melynek lényege, hogy a kérdezett a megadott válaszokat valamilyen szempont szerint, sorrendbe állítja.

Rendezze fontossági sorrendbe, hogy az alábbi ételek közül melyiket fogyasztja a legszívesebben? Kezdje a legfontosabbal!

- Halételek
- Szárnyasok
- Tésztafélék
- Vörös húsok (disznó, marha)

Skálakérdések. A zárt kérdések egyik legnagyobb előnye, hogy skálakérdés formájában is alkalmazhatjuk őket. Néha különösen nehéz lehet bizonyos absztrakt kérdésekre kvantitatívan is értékelhető választ nyerni. A skálakérdés egy egyszerű, de szellemes módszer a kérdésekre adott válaszok számszerűsítésére. Sokféle típusa létezik, a leggyakoribb, hogy az iskolai osztályozás mintájára 1-es és 5-ös között

osztályoztatjuk le a megkérdezettekkel a vizsgált jelenséget. Ügyelni kell a skála szimmetriájára, tehát arra, hogy a semleges attitűdöt kifejező középső válaszhoz képest ugyanannyi pozitív és negatív hozzáállást kifejező választ legyen. A skálafokokozatok száma ezért általában páratlan. Ha nincs közepe a skálának, akkor a válaszadónak döntenie kell, hogy pozitív vagy negatív hozzáállást kifejező választ adjon, mely nehezítheti a válaszadást. A választást szintén nehezíti, ha túl nagy a skálafokokozatok száma, ezért a gyakorlatban 7 fokozatnál többet ritkán használnak. A leggyakrabban alkalmazott típus az ún. *Likert-skála*, mely 5 vagy 7 fokozatos. Az ilyen skála esetén a válaszadónak egy állítással, véleménnyel való egyetértésének mértékét kell kifejeznie (11.2. táblázat).

A Likert-skála hátránya lehet, hogy a válaszadók nagy része gyakran a középső, semleges választ adja meg (centrális tendenciahiba), illetve, hogy a társadalmi elvárásoknak megfelelő választ húzza be (szociális elvárás hiba). Amennyiben a skálából kihagyjuk a középső, semleges válaszlehetőséget (páros skálafokokozat), ez részben elkerülhető, de nem biztos, hogy helyes megközelítés.

A skálák számszerűsítése, adatainak feldolgozása során egyszerűen összeadhatjuk vagy átlagolhatjuk az eredményt a megválaszolt kérdéseknél. Ilyen esetekben feltételezzük, hogy az egyes kérdések hasonló súlyúak és hasonló karakterisztikájúak. A belső konzisztencia, a tesztek megbízhatóságának tesztelésére többféle statisztikai módszer is ismert. Az egyik az ún. felezéses eljárás, amikor a tételek két csoportba osztásával nyert két alszkalát korreláltatják egymással. Minél magasabb a korreláció, annál megbízhatóbban mérik ugyanazt a skála itemei. *Cronbach* 1951-ben írta le, hogy az egyszerű tesztfelezéses eljárás helyett tökéletesebb mutatót kellene használni a tesztek megbízhatóságának indikátorként. A *Cronbach* által javasolt mutató – ún. *Cron-*

11.2. táblázat. Kérjük, karikázza be az egyes állítások esetén az ön véleményét leginkább tükröző számot

	Teljesen egyetértek	Egyetértek	Közömbös számomra	Nem értek egyet	Egyáltalán nem értek egyet
A dohányzást nyilvános helyeken tiltani kellene.	1	2	3	4	5
A dohányzás káros hatásait ismertető hirdetések számát növelni kellene.	1	2	3	4	5

bach-alfa – nem egyszerű tesztfelelésen alapul, hanem egyenlő az összes lehetséges tesztfeleléskor kapott együttthatók számtani átlagával. Az alfa-érték tehát az egyes kérdésekre adott válaszok közötti korrelációból kalkulálható. Minél magasabb értéket kapunk az alfára (pl. 0,8 felett), annál valószínűbb, hogy a tesztkérdések egy és ugyanazon dolog vizsgálatára szolgálnak. A Cronbach-alfa az egyik legnépszerűbb módszer a skála konzisztenciájának statisztikai tesztelésére.

A vizuális analóg skála egy másik, egyszerűen használható lehetőség a zárt típusú kérdésekre feltett válaszok számszerűsítésére. A válaszadót arra kérjük, hogy egy vonalon, amely az egyik végtől a másikig tart, jelölje be a véleményét (érzését) leginkább tükröző pontot. Ezt a típusú skálát leggyakrabban a fájdalom mértékének megismerésére használják.

Az időfaktor

A klinikai kutatások során gyakran lehet szükség a résztvevők valamilyen ismétlődő szokásának vagy időben változó viselkedésmódjának felmérésére (pl. alkoholfogyasztás vagy fájdalomcsillapítók szedésének gyakorisága, étrendre vonatkozó kérdések stb.). A legegyszerűbb a helyzet, amennyiben mindennap ismétlődő tevékenységről van szó (pl. bizonyos gyógyszerek szedése esetén), a helyzet azonban a legtöbbször nem ilyen egyszerű. Egyes viselkedésformák változhatnak napról napra, szezonálisan, vagy akár évről évre (pl. alkoholfogyasztás, dohányzás mértéke). Annak érdekében, hogy ezekről megfelelő információt nyerjünk, a vizsgálónak először is el kell dönteni, hogy a viselkedésmódnak mely formája lényeges a vizsgálat szempontjából: az átlag vagy az extrémítás. Például, amennyiben a krónikus alkoholfogyasztás és a kardiovaszkuláris rizikó mértéke közötti összefüggést akarjuk vizsgálni, inkább az átlagos alkoholfogyasztás lehet fontos információ. Ezzel szemben, ha az alkoholfogyasztás és a balesetek kialakulása közötti összefüggést akarjuk vizsgálni, fontosabb tudni, hogy az illető milyen gyakran iszik olyan mértékben alkoholt, amely miatt intoxikált állapotba kerül.

Az átlagos viselkedésmóddal kapcsolatos kérdéseket kétféle módon lehet feltenni. Az első megközelítés, hogy kérdéseket teszünk fel az „átlagos” vagy „típusos” viselkedésről.

Példa:

Kérjük, tegyen egy X-et arra a helyre, amely a leginkább megfelel az Ön által érzett fájdalom súlyosságának mértékével.

↑ Nincs fájdalmam	Elviselhetetlen a fájdalmam ↑
----------------------	----------------------------------

Az egyszerűség kedvéért a vonal gyakran 10 cm hosszú, így az eredmény a legalacsonyabb végponttól való távolság lesz. Amennyiben például a válaszadó pontosan a vonal közepét jelölte meg, az 5 cm lesz, így az eredmény 5.0 vagy 50%. A vizuális analóg skálának egyéb kivitelezési formái (pl. színskála, mosolygó-szomorú arc skála) is ismertek.

Például:

*Egy átlagos héten ön hány pohár bort fogyaszt?
(egy pohár 2 deciliter)*

pohár bort fogyasztok hetente

Ez a formátum egyszerű és könnyen megválaszolható. Ugyanakkor feltételezi, hogy a válaszadó megfelelően tudja átlagolni a borfogyasztási szokásait és egy „átlagos” hetet tud képezni a szokásai alapján. Az alkoholfogyasztási szokásokra gyakran igaz, hogy nagymértékben változhatnak rövid időintervallumokon belül is, a válaszadónak nehéz lehet eldönteni, hogy mi számít egy típusos hétnak. Amikor átlagos viselkedésformákról kérdezzük embereket, gyakran hajlamosak az extrémításokat, nagyobb kihágásokat figyelmen kívül hagyni, és csak a fennmaradó viselkedésformát tekinteni átlagosnak (pl. a hétvégi buli során elfogyasztott bormennyiséget nem számítja bele a kérdésbe, csak az alkalmanként a vacsorához elfogyasztott bort). Az átlagos alkoholfogyasztással kapcsolatos kérdésekre adott válaszok a legtöbb esetben alábecslik az alkoholfogyasztás mértékét, főleg a hétvégén nagyobb mennyiséget fogyasztók esetén.

A másik megközelítés, hogy rákérdezzünk az aktuális esetek számára egy tetszőleges időintervallumban.

Például:

Az elmúlt 7 nap folyamán Ön hány pohár bort fogyasztott? (egy pohár 2 deciliter)

pohár bort fogyasztottam az elmúlt 7 nap folyamán

A cél ilyenkor a legrövidebb olyan időintervallumra rákérdezni, amelyre a válaszadó feltehetőleg emlékszik, és a kutatás szempontjából releváns információt ad. A megfelelő időintervallum tág határok között változhat a kutatás témájától, céljától függően. Például az édességfogyasztás mértéke változhat ugyan napról napra, de az elmúlt 7 napról nyert információk jó eséllyel reprezentálhatják az elmúlt egy évet. A szűrővizsgálatokon való megjelenés viszont általában egyéves intervallum vagy adott esetben annál tágabb intervallum keretén belül vizsgálható. Amennyiben a tanulmány megkívánja, a résztvevők számára napló is rendelkezésre bocsátható, amelyben pontosan feljegyezhetik a tanulmány szempontjából fontos eseményeket. Ez olyan esetekben lehet hasznos, ha az esemény bekövetkezésének pontos ideje vagy előfordulásának száma rendkívül fontos, de feltételezhető, hogy a résztvevő utólag már nem fog rá pontosan emlékezni (pl. napi vizeletürítések száma). A naplót a kért eseményekről a résztvevő vezeti a vizsgálat időtartama alatt, majd az eredmények bevihetők a számítógépes adatbázisba. A naplózás alkalmazása csak megfelelően közreműködő résztvevők esetén jön szóba, hiszen a napló vezetése időt igényel, és az elmulasztott naplózásból adódó események hiánya súlyosan torzíthatja a tanulmány eredményét.

A kérdőív formátuma

Általános szabály, hogy a kérdőív első oldalán közöljük a tanulmány célját és azt, hogy a kérdőív révén nyert adatok milyen formátumban kerülnek majd feldolgozásra. Amennyiben a résztvevő még nem írt alá bejegyző nyilatkozatot, tájékoztatni kell a részvétel önkéntességéről. A bevezető részben tájékoztatást kell nyújtani a kitöltés pontos módjáról,

adott esetben célszerű illusztrálni is a kitöltés módját egy példa segítségével. A bevezetőben nyújthatunk tájékoztatást a kitöltés várható időigényéről, az esetleges visszajelzés várható idejéről, formájáról, nem azonnal beadandó kérdőívek esetén a beadás határ-idejéről, módjáról.

A kérdőív kitöltésének egyszerűsítése érdekében a nagyobb témakörökkel foglalkozó kérdéseket érdemes csoportba rendezni, és címekkel vagy alcímekkel elválasztani egymástól. A válaszadó „bemelegítése” érdekében a kérdőív első szakasza mindig egyszerű (név, elérhetőség) vagy emocionálisan semleges kérdéseket tartalmazzon. A kérdőív középső részére tegyük az érzékenyebb témájú kérdéseket, a zavarba ejtő vagy túlságosan személyes jellegű kérdéseket (pl. szexuális aktivitás) pedig a kérdőív legvégére érdemes elhelyezni.

Amennyiben a kérdőívben többféle típusú kérdést alkalmazunk, az egyes kérdéstípusok váltása előtt mindig újra el kell magyarázni a kitöltés módját. Amennyiben néhány kérdésben ugyanazt az időintervallumot használunk, majd a következőkben változtatunk időintervallumokat, érdemesebb minden kérdésbe ismételten beiktatni az adott kérdés vonatkozó időintervallumát. Törekedni kell azonban a lehető legtisztább formátum elérésére.

Például:

Ön az elmúlt évben hányszor adott vért?

Ön az elmúlt évben hányszor részesült védőoltásban?

Ön az elmúlt évben hányszor járt a házi orvosánál?

helyett érdemesebb az alábbiak szerint feltenni a kérdéseket:

Ön az elmúlt évben hányszor

adott vért?

részesült védőoltásban?

járt a házi orvosánál?

A kérdőív formátumánál, vizuális megjelenésénél a lehető legegyszerűbb szerkezeti megoldásokra kell törekedni. Ha a formátum túlságosan komplex, fáraszthatja a válaszadót, és ez által a válaszadók egy része átgorthat egyes kérdéseket, vagy egyenesen megtagadhatják a kérdőív kitöltését. Az egyszerű megjelenés, sok fehérre hagyott területtel, sokkal vonzóbb látvány és könnyebb kitölthetőség látszatát

kelti, mint a túlsúfolt formula. Bár sokan úgy gondolják, hogy a kérdőív vonzóbbnak tűnhet, ha kevesebb oldalból áll, mégis, a tapasztalatok szerint sokkal nehezebben töltik ki a résztvevők a kérdések tömkelegéből álló (túl sűrű) oldalakat. A skálakérdések esetén nagyon fontos, hogy az egyes skálaelemek egymástól megfelelő távolságra helyezkedjenek el, és könnyen bekarikázhatók legyenek. Az egyes soroknak is tisztán el kell egymástól különülni, hogy a válaszadó ne tévesszen sort a karikázás során. Amikor nyílt kérdéssel kezdődő kérdőívformulát használunk, elegendő helyet kell biztosítani a véleménykifejtésre a nagybetűvel író vagy nagy sorközt használó egyének számára is. Idősebb egyének vagy gyengébben látók esetén gondoljunk arra, hogy a kérdőív nagyobb betűméretű legyen (14-es betűméret), és amennyiben rajzok is vannak a kérdőívben, azok kellően nagyok, kontrasztosak legyenek. Amennyiben a zárt kérdéssel kezdődő kérdőívben az egyes válaszlehetőségek közül kell valamelyiket megjelölni, mindig tegyünk üres négyzetet a lehetséges válaszok elé, hogy a válaszadó számára evidens legyen a válaszadás helye. Érdeemes lehet a kérdések és válaszok megfelelő elkülönítése céljából a kérdéseket (vagy a válaszokat) konzekvensen dőlt betűvel vagy másfajta betűformátummal jelölni.

Elágazó kérdések. Néha a kutatók bizonyos konkrét kérdések után a választól függően további információkra kíváncsiak az adott témakörben. Az ilyen típusú kérdéseket legmegfelelőbb elágazó kérdések formájában feltenni. A válaszadók ilyenkor először egy szűrőkérdésre válaszolnak. A szűrőkérdésre adott válasz alapján dől el, hogy milyen további kérdésekre kell válaszolni az alanyak.

Például:

Ön dohányzik?

igen → *Hány szál cigarettát szív el egy átlagos nap alatt?*
 szál cigarettát szívok el

nem

↓

folytassa a 11. kérdéssel

Az elágazó kérdések sok időt takarítanak meg azzal, hogy a kérdőívre válaszolónak nem kell az irreleváns kérdésekre időt fecsérelni. Az elágazó kérdések személyre szabják a kérdőívet, így sokkal több hasznos információ nyerhető a résztvevőtől.

Szóhasználat. Minden egyes szó befolyásolhatja a kérdésekre adott választ, és ennek megfelelően az eredmények validitását és reprodukálhatóságát. A kérdőívek szerkesztésénél a cél az, hogy a szóhasználat minél egyszerűbb, de udvarias, megosztást mellőző legyen, és pontos és valós válaszadásra sarkallja a kérdezettet anélkül, hogy zavarba hozná vagy megbántaná.

Egyértelműség, egyszerűség. A kérdéseknek a lehető legegyszerűbbeknek kell lenniük. Ezt leginkább konkrét megfogalmazásokkal érhetjük el: pl. az „Ön egészséges ételeket fogyaszt-e általában?” kérdés helyett az „Egy héten hányszor fogyaszt friss gyümölcsöt?” kérdést lehet alkalmazni. A kérdéseknek egyszerűeknek, mindenki számára érthetőeknek kell lenni, a technikai vagy szakkifejezések, zsargon használatát kerülni kell (pl. ateroszklerózis helyett a szív és érrendszeri betegségek kifejezés használata). A mondatok ne legyenek többszörösen összetett, bonyolult mondatok.

Neutralitás. A jól megfogalmazott kérdőívek esetén az egyik legfontosabb szempont a neutralitásra való törekvés. A kérdés nem tartalmazhat olyan elemeket, amely már sugall bizonyos választ a kérdezett felé, vagy pejoratív volta miatt az információ elhallgatására ösztönzi a válaszadót. Pl. az „Ön egy hónapban hányszor iszik többet a kellenél?” kérdés helyett „Az elmúlt hónapban hányszor fordult elő Önnel, hogy három pohár alkoholnál többet fogyasztott?” kérdés kevésbé bíraskodó. Olyan kérdések esetén, amelyet a kérdezettek zavarba ejtőnek találhatnak, vagy amelyek olyan eseményre kérdeznek rá, amelyről a kérdezett tudja, hogy nem az elvárás szerint cselekedett (pl. gyógyszer bevitelének elmulasztása), nem mindig könnyű őszinte válaszokat kapni. Ilyenkor érdemes olyan nyitó mondatot bevezetni a kérdést, amely oldja a válaszadó lelkiismereti gájtját, pl. „Az emberek jelentős része néha elfelejti bevenni a kiírt gyógyszereket. Önnel előfordult már hasonló?”. A szóhasználat az ilyen esetekben nagyon nehéz, hiszen úgy kell „engedélyt” adni a válaszadónak, hogy beismerje az adott magatartásformát.

A kérdőív tesztelése kis létszámú csoporton. Az elkészült kérdőív-vázlatot először kis létszámú csoporton érdemes tesztelni. A tesztelés során a csoportnak a későbbiekben vizsgált célcsoporthoz hasonlónak kell lennie. A cél olyan elemek kiszűrése, amelyek félreérthetőek, túlságosan bonyolultak stb. Ebben a szakaszban még lehet hosszabb kérdőívekkel indulni, és a tesztelés után meghatározni, hogy

melyek azok az igazán fontos adatok, amelyeket a kérdőívben meg kell tartani, és később ennek megfelelően lehet a kérdőívet lerövidíteni.

Buktatók elkerülése. Minden kérdőív esetén lehetnek olyan hibák, amelyek a szerkesztéskor még nem derülnek ki, de a kérdőív használata során előbb-utóbb felszínre kerülnek. Érdemes azonban néhány előre látható hibára felkészülni, és ezeket a tervezés szakaszában elkerülni.

Kétértelmű kérdések kiiktatása. Minden kérdés csak egy konkrét témára vonatkozhat. Olyan kérdések, amelyek az „és” vagy a „vagy” szavakat tartalmazzák, félreérthetőkké válhatnak, és hibás válaszadást eredményezhetnek. Pl. az „Egy héten hányszor fogyaszt kávét vagy teát?” kérdést érdemesebb két külön kérdés formájában feltenni. Az „Egy héten hányszor fogyaszt kávét és teát?” kérdés pedig több szempontból is félrevezető lehet: a megkérdezett lehet, hogy sosem kávézik, csak teázik, így nem tudja, milyen választ adjon majd a kérdésre, vagy nemes egyszerűséggel azt gondolhatja, hogy a kérdező arra kíváncsi, hogy egy héten hányszor szokott kávét teával együtt fogyasztani.

Feltételezések elkerülése. Az olyan kérdéseket, amelyek feltételeznek bizonyos magatartásformákat, el kell kerülni. Előfordulhat, hogy akad olyan a kérdezettek között, akinek a kérdés nem lesz értelmezhető. Pl. az „Ön hány órát tölt otthon naponta a számítógépe előtt?” kérdés feltételezi, hogy a válaszadónak van számítógépe. Különösen figyelni kell a skálakérdések esetén, ahol a válaszadó lehet, hogy azért nem válaszol majd a kérdésre, mert az számára értelmezhetetlen. Pl. ha a skálakérdésben az szerepel, hogy „Minden nyaraláskor leég a bőröm”, a kérdés megválaszolhatatlan a kérdezett számára, ha nem jár nyaralni.

A kérdés és a válaszlehetőségek összhangba hozása. Fontos, hogy a kérdés és a válaszok nyelvtanilag és értelmük alapján is illeszkedjenek egymáshoz. Pl. „Az elmúlt hét napban végzett-e testmozgást?” kérdésre a válaszok nem lehetnek a típusos „soha”, „egyszer”, „többször”. Ezek a válaszok nyelvtanilag nem megfelelőek, és így nehezen értelmezhetővé teszik a kérdést. Ehelyett az alábbiak szerint kell feltenni a kérdést: „Az elmúlt hét napban hányszor végzett testmozgást?”, válaszok: „egyszer sem”, „egyszer”, „többször”.

A kérdőív eredményeinek adatbázisba történő rögzítése, az adatok elemzése

Az adatok elemzését megelőző szakaszban a kérdőív eredményeit megfelelően kódolni kell, és adatbázisba vinni, majd ellenőrizni. A kérdőíveket tervezhetjük aszerint, hogy szkennelés után automatikusan feldolgozza az eredményeket egy számítógép: nagyobb mintaszámú kutatások esetén ez gyakran rengeteg időt takarít meg, és a manuális adatbevitel általi tévesztéseket, hibalehetőségeket minimalizálja. Manapság számos kérdőívet eleve

elektronikus formában terveznek meg, amely akár azonnali automata feldolgozást is lehetővé tesz. Fontos, hogy amennyiben papír alapú kérdőívet használunk, a kérdőíven lehetőség szerint ne szerepeljenek olyan, a kódolást segítő pluszinformációk, amelyek a válaszadót megzavarhatják a válaszadásban. A begyűjtött adatok elemzéséhez számos statisztikai programot választhatunk. Az adatok feldolgozásáról részletesen lásd a 9. fejezetet.

Interjúk

Kérdőív vagy interjú?

Alapvetően két megközelítési módja van annak, hogy számunkra fontos információkat, adatokat

nyerjünk az általunk vizsgálni kívánt csoportról: a kérdőív vagy az interjú. A kérdőíveket a válaszadók saját maguk töltik ki, az interjú során egy kérdező teszi fel a kérdőívben szereplő kérdéseket és jegyzi le a válaszokat. Mindkét megközelítési módnak van-

nak előnyei és hátrányai. A kérdőívek általában sokkal hatékonyabbak, egyszerű kérdések esetén a kérdőív könnyen használható és megbízható formája a kérdezőnek. A kérdőívek sokkal olcsóbban kivitelezhetők, hiszen nem szükséges embereket alkalmazni és jobban standardizálhatók. Interjút akkor érdemes alkalmazni adatok gyűjtésére, ha a kérdések túlságosan bonyolultak vagy segítséggel értelmezhetők, és az interjút végző személyesen megbizonyosodhat arról, hogy minden kérdésre választ adott a megkérdezett. Interjúra lehet szükség olyan esetekben, amikor a megkérdezettek egy részének nehezebb lehet a kérdőívben szereplő kérdéseket elolvasni és megérteni. Az interjúk ugyanakkor drágábbak, időigényesek. További hátrányuk, hogy a válaszokat befolyásolhatja a kérdező és a válaszadó viszonya. Mind a kérdőív, mind az interjú standardizálható, ugyanakkor mindkettőben születhet hamis adat, egyszerűen azért, mert a kérdezett információra a válaszadó nem emlékszik jól. Az interjúk esetén gyakoribb, de kérdőívek esetén is probléma, hogy a válaszadók gyakran a társadalmi elvárásnak megfelelő válaszokat adják meg a valóság helyett.

Interjútechnikák

A kérdező technikája nagymértékben befolyásolja az interjú során nyert adatok minőségét. Annak érdekében, hogy az interjú reprodukálhatósága megfelelő legyen, standardizálni kell az interjú folyamatát. Az interjút ugyanolyan szóhasználattal és egységes nem verbális kommunikációs eszközökkel kell lefolytatni minden esetben. A kérdezőnek nagyon figyelnie kell arra, hogy saját véleményét ne jelenítse meg a kérdésekben sem szóhasználata, sem mimikája vagy hanghordozása révén. Ez képzéssel és gyakorlással érhető el. Annak érdekében, hogy az interjú kivitelezése könnyed legyen, a kérdéseket a mindennapi szóhasználatnak megfelelő stílusban kell megfogalmazni. Az olyan kérdések, amelyek természetellenesek vagy túlságosan bonyolultak, arra fogják ösztönözni a kérdezőt, hogy saját szavaival átfogalmazza a kérdést, amely torzíthatja az eredményeket. Néha szükséges azonban, hogy az interjúalany a válaszát bővebben kifejtsen, vagy pontosabban körülírja. Az ilyen esetekben a kérdezőnek a feladata, hogy ezt az alany befolyásolás nélkül tegye meg. Ez a folyamat is standardizálható, amennyiben

az egyes kérdések mellett a kérdező számára „széljegyzet” is biztosítunk, amely pontosan leírja, hogy amennyiben a válaszadó nem ad kielégítő vagy elég pontos választ a kérdésre, hogyan kell kérdezni. Pl. az „Ön hány kávéat iszik egy átlagos napon?” kérdésre válaszolhatja azt a résztvevő, hogy: „Nem tudom, ez nagyon változó”. A kérdezőnek ilyenkor befolyásolás nélkül kell rávezetni az alanyt a megfelelő válaszra: „Kérem, legjobb tudomása szerint határozza meg azt, hogy egy teljesen átlagos napon hány kávéat iszik.”

Az interjút személyesen vagy telefonon lehet kivitelezni. A számítógép-asszisztált telefonos interjú (computer assisted telephone interviewing, CATI) gyakran használt módszer nagyobb vizsgálatok esetén. Ennek a módszernek számos előnye van: olcsó, relatíve gyors, jól standardizálható, az eredmény könnyen feldolgozásra kerül. A kérdező ilyenkor a számítógépén látott kérdéseket olvassa fel telefonon az interjúalanyának, a válaszokat pedig azonnal rögzíti az adatbázisba. Az ilyen rendszerekben automatikus szűrők is lehetnek a hibás vagy inkomplett eredmények azonnali kiszűrésére, így nagyon jó minőségű, tiszta adatok nyerhetők. Az interaktív hangválasadás („interactive voice response”; IVR) technika során az alanyt automata hívja fel, a hangszalagra rögzített szöveg vezeti végig az interjút, és a telefon nyomógombjai segítségével fejti ki a kérdezett véleményét. Egyes esetekben hangfelismerő szoftver segítségével gyűjtik be az adatokat. Az utóbbi interjútechnikák elsősorban a nagy randomizált klinikai kutatások során terjedtek el, de kisebb klinikai kutatások esetén is nagyon hasznosak lehetnek. Az interjú során a kérdéseknek rendkívül letisztultaknak, egyszerűeknek kell lenniük, kellő, de nem túlságosan extenzív számú válaszlehetőséget kell tartalmazniuk, hiszen itt az interjúalany nincs lehetősége visszakérdezésre, nincs kérdező, aki segít értelmezni a kérdést. Az IVR-technika előnye, hogy a személyes interjúkkal ellentétben a telefonon, hangszalag által kezeltettek ösztönözten válaszolhatnak egyes kérdésekre, nem feltétlenül a társadalmi konvencióknak megfelelő választ adják meg. Az IVR-technika alkalmazásának hátránya lehet, hogy idősebb egyének gyakran nem tudnak megfelelő válaszokat adni, nem ismerik fel, hogy rögzített hangszalaggal van dolguk, ezért kérdéseket tesznek fel, rossz gombot nyomnak meg a válaszadás során, kicsúsznak az időből, elfáradnak stb. A célcsoporttól függően, így néha személyes interjú

mellett kell dönteni a megfelelő minőségű adatok nyerése érdekében.

Az interjú során nyert adatok feldolgozása

A személyes interjúk során nyert adatok feldolgozása hasonlóan történik, mint a kérdőívek esetén. Személyes interjúk során törekedni kell arra, hogy a kérdező a válaszokat azonnal számítógépes adatbázisba jegyezze fel, a papíralapú adatrögzítést érdemes kerülni. Személyes interjúk során mód lehet arra is, hogy a kérdéseket az alanyok ne csak felolvassuk, hanem ki is vetítsük, így nem csak hallja, de látja is a kérdéseket (nagyothalló, idősebb alanyok esetén hasznos technika). Ilyenkor a válaszadó azt is láthatja, hogy mely válasz kerül ikszelésre, és amennyiben mégsem ért egyet, jelzi. A telefonos interjúk esetén ma már szinte kizárólag számítógépes adatrögzítés történik, melyet rendkívül gyors adatfeldolgozás követ. A legjobb minőségű adathalmazt az olyan adatrögzítő rendszerek esetén lehet nyerni, ahol beépített szűrő figyel a hibás vagy inkomplett eredményeket, és felhívja a kérdező figyelmét a hibára.

Forrásirodalom

- Anie, KA, Jones, PW, Hilton, SR, Anderson, HR: A computer-assisted telephone interview technique for assessment of asthma morbidity and drug use in adult asthma. *J Clin Epidemiol*, 1996; 49: 653–656.
- Bland, JM, Altman, DG: Cronbach's alpha. *BMJ* 1997; 314: 572.
- Boynton, PM, Greenhalgh, T: Hands-on guide to questionnaire research. Selecting, designing, and developing your questionnaire. *BMJ* 2004; 328: 1312–1315.
- Cummings, SR, Hulley, SB: Writing and funding a research proposal. In *Designing clinical research*. Eds. Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, BT: Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 301–316.
- Kobak, KA, Greist, JH, Jefferson, JW, Mundt, JC, Katzelnick, DJ: Computer assessment of depression and anxiety over the phone using interactive voice response. *MD Comput* 1999; 16: 64–68.
- Good, PI: Computer-assisted data entry. In Good, PI: *A manager's guide to the design and conduct of clinical trials*. Wiley Liss, New York, 2002. 109–124.
- Vorhees, J, Scheipeter, ME: Case report form development. In *Translational and experimental clinical research*. Eds: Schuster, DP, Powers, WJ. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005. 122–135.

12. Intézményen kívüli, multicentrikus és nemzetközi klinikai tanulmányok

Bagoly Zsuzsa

A legtöbb klinikai kutatás világszerte egyetemi centrumokban, akadémiai központokban zajlik (intézményen belüli kutatás). Számos olyan kutatási terület létezik azonban, amely akadémiai környezetben egyáltalán nem, vagy csak részben vizsgálható. Az intézményen kívül végzett kutatások alatt olyan ku-

tatást értünk, ahol a kutatáshoz szükséges egyének vizsgálata, vagy akár a kutatás egésze nem nagy centrumokban, intézményhez kötötten zajlik. Bár azonos alapra épülnek, az intézményen kívül végzett kutatások számos aspektusban eltérnek az intézményen belül végzett kutatásoktól.

Klinikai kutatások intézményen belül és kívül

Az akadémiai környezetben végzett kutatás tagadhatatlanul sok előnnyel bír. Az egyik legnagyobb előny, hogy a kutatásban tapasztalt kutatók, mentorok vesznek részt, megfelelő szakmai háttérrel biztosítva a kutatás magas színvonalon történő kivitelezéséhez. A klinikai kutatásokra specializálódott akadémiai környezetben adott a kutatáshoz szükséges infrastruktúra, a kutatás gyakorlati kivitelezéséhez szükséges háttér (pl. mintaszállítás, laboratórium, képzett vizsgálatok, folyóiratokhoz való hozzáférés stb.). Az egyik legfontosabb tényező azonban a tapasztalat, hiszen a klinikai kutatások kivitelezése során egy-egy korábbi kutatási projektből a tanulságokat levonva a következő tanulmány még sikeresebb lehet. Azok a kutatók tehát, akik klinikai kutatásokkal már régóta sikeresen foglalkozó intézetben dolgoznak, sok segítséget automatikusan kapnak meg. A klinikai kutatások során a nagyobb centrumok esetén előny, hogy évente sok beteget kezelnek, ill. egyes beavatkozásokat csak nagyobb centrumok végeznek, így a szükséges beteganyag könnyen összegyűjthető.

A számos előny miatt, amely az intézményen belül végzett kutatásokat jellemzi, sokan úgy gondolják, hogy az intézményen kívül végzett kutatások-

nak nincs is létjogosultsága, ami alapvetően hamis következtetés. Számos akadémiai központ kiválóan fókuszál egy-egy szakterületre, de vannak olyan kutatási kérdések, amelyek csak intézményen kívüli kutatás révén válaszolhatók meg. Néhány példát tartalmaz a 12.1. táblázat.

A nagy centrumokban, a városi lakosság körében végzett kutatási eredmények nem feltétlenül adap-

12.1. táblázat. Példák intézményen kívül megvalósítható kutatásokra

- A tokaji bor rendszeres fogyasztásának hatása a kardiovaszkuláris rizikótényezőkre a tokaji bortermelő vidék lakosságának körében
- A légzésfunkciók vizsgálata falun élő, illetve a nagyvárosokban élő populációk esetén
- A H1N1 influenzavírus előfordulásának gyakorisága a háziorvosi rendelőkben
- A véralvadási rendellenességek gyakorisága a magyarországi romáknál
- Malária-profilaxis hatékonysága endémiás területen élők körében
- A vörösiszap-katasztrófa lakosságra gyakorolt egészségügyi hatása

tálhatók a kisebb falvakban, tanyákon élőkre. Számos kutatási hipotézis csak helyi kutatással tesztelhető, legyen az etnikai, életmódbeli, kulturális, vallási vagy egyéb megfontolásból. A nagyobb centrumok által vizsgált beteganyag sokszor nem tükrözi az egy régióban élő egyének betegségektől. Ennek legfőbb oka az, hogy a nagyobb centrumok általában az ellátás legfelső szintjét képviselik, így oda rosszabb állapotú betegek kerülnek, akiknek az ellátását a házi orvos vagy kisebb kórház nem vállalta, és így őket továbbutalták a specializált centrumba. Példaként szolgálhat egy tanulmány, mely a carpalis alagút szindróma kezelésének módját és a betegség kimenetelét vizsgálta házi orvosok körében. Az eredmények azt mutatták, hogy a bete-

gek jelentős része javult a konzervatív kezelés hatására, és csak néhány esetben volt szükség a betegek továbbutalására specializált centrumba műtétes megoldás céljából. Ez ellentmondásban volt azzal a nagyobb centrumban végzett kutatási eredményekkel, mely szerint a carpalis alagút szindróma elsődlegesen sebési úton kezelhető.

Az, hogy intézményen belüli vagy intézményen kívüli vizsgálattal valósítható-e meg az adott kutatás, nagyban függ a kutatási céloktól és a kutatási hipotézistől. Amennyiben pl. a H1N1-vírus előfordulási gyakoriságát akarjuk vizsgálni az átlagpopulációban, a házi orvosi rendelőkben megfordult beteganyag vizsgálata célszerűbbnek látszik, mint a kórházi osztályokon vagy az intenzív osztályon fekvő betegek vizsgálata.

A klinikai kutatásban résztvevők, a kutatócsoport kialakítása intézményen belüli és intézményen kívüli kutatások esetén

A klinikai kutatás személyi feltételeiről lásd részletesen a 10. fejezetet (Az előfeltételek biztosítása). Az intézményen belüli és kívüli kutatások esetén a kutatócsoport lehet hasonló felépítésű, de lényeges különbségek is lehetnek. Az intézményen belüli klinikai kutatásban résztvevők esetén a kutatócsoport mérete a projekt méretével általában egyenesen arányos. Az intézményen belüli kutatás esetén a kutatócsoport tagjai: a vizsgálat vezető kutatója, társkutatók, klinikusok, statisztikusok, kutató analitikusok, studykoordinátor, ápolók, a kutatásban résztvevő technikusok, egyéb egészségügyi személyzet. Az intézményen belüli kutatást nagyban segítik az adminisztratív és pénzügyi teendőket ellátó személyzet (pl. könyvelő, pénzügyi előadó, titkárnő, számítógép-rendszergazda stb.). Intézményen kívüli kutatások esetén a kutatócsoport létszáma jóval kisebb lehet, kivéve, ha intézmény által iniciált kutatásról van szó (lásd később). A kisebb létszámú kutatócsoport az esetek többségében azt jelenti, hogy a specializált feladatokra nincs külön ember, pl. a kutatócsoportnak nincs statisztikus tagja. Emiatt, a nagyobb centrumokkal kapcsolatban nem álló intézményen kívüli kutatások esetén, több problémával kell megküzdeni

a vizsgálat folyamán, a kutatás menete sokszor kevésbé gördülékeny. A betegellátási oldalon a kutatócsoport résztvevője az intézményen kívüli kutatások esetén gyakran a házi orvos, esetleg vidéki kórházban, szakrendelőben dolgozó orvos. A házi orvos az intézményen kívüli kutatások esetén kiemelt szerepet kaphat, a populációt jól reprezentáló, könnyen hozzáférhető beteganyag miatt a legtöbb intézményen kívüli kutatás a házi orvosi praxis beteganyagára épül. A házi orvosnak módja van olyan betegeket is bevonni a klinikai tanulmányba, akik soha nem jönnének el egy nagyobb centrumba, hogy részt vegyenek egy klinikai kutatásban. Ennek számos oka lehet, pl. immobilizáltság, szkepticizmus, röghöz kötött életmód (pl. állattartás). Általánosságban igaz, hogy a házi orvost betegek személyesen ismerik, véleményében megbíznak, így a betegek toborzása a vizsgálatához könnyebben megvalósulhat. Az intézményen kívüli kutatások esetén azonban gyakoribbak lehetnek a hibák, mint a nagyobb centrumokban végzett kutatások esetén, hiszen a kutatást végzőnek jellemzően nincs kutatási tapasztalata. Ennek kiküszöbölésére a protokollkészítésre, ill. az egyes feladatok oktatására nagyobb hangsúlyt kell fektetni.

A kollaboráció típusai az intézményen kívüli kutatások esetén

Ha valaki önállóan, kutatói tapasztalat vagy kollaborációs háttér nélkül intézményen kívüli kutatásba kezd, a siker esélye kicsi. A kutatói életben számos sikeres projekt megfelelő kollaboráció nélkül sohasem valósulhatott volna meg. Az informatika és távközlés fejlődésével a távolságok telekommunikációs úton egyszerűen leküzdhetők, így a tudományos kollaborációk egyre szélesebb körben terjednek.

Az intézményen kívüli kutatások esetén a kollaborációknak alapvetően két típusát különböztethetjük meg: a „fentről le” és a „lentől fel” modellt.

A fentről le modell. A fentről le modell esetén egy nagyobb centrum kutatócsoportja kezdeményezi az intézményen kívüli kutatást, azáltal, hogy megkér házi orvosokat vagy kisebb kórházakban dolgozó orvosokat betegek beválasztására az általa megtervezett klinikai vizsgálathoz. A vizsgálatvezetőnek az ilyen típusú kollaborációk esetén mindig be kell jelentkeznie a területileg illetékes kórház intézményi etikai bizottságához, és csak a helyi engedélyek megszerzése után kezdődhet el a vizsgálat. A fentről le modell gyakori megközelítés a nagy, multicentrikus tanulmányok esetén. Előnye, hogy a kutatási protokollt olyan kutatási tapasztalattal rendelkező szenior kutató készíti, akinek tapasztalata garancia arra, hogy a kutatás színvonala megfelelő. További előny, hogy a betegek beválasztásához szükséges információkat, a protokollt, legtöbbször a kutatáshoz szükséges anyagokat és eszközöket is kézhez kapják a kutatásban résztvevők. Az ilyen kutatásokban való részvétel hasznos tapasztalattal gazdagítja az intézményen kívüli vizsgálatot, de tudása általában limitált marad, így az egyéni kutatói ambíciókat az ilyen részvétel nem feltétlenül segíti elő.

A fentről le modell speciális, fázis III. klinikai vizsgálatok esetén jellemző típusa, amikor egy gyógyszercég kezdeményezi a klinikai kutatást, gyakran nagy multicentrikus tanulmány formájában.

A lentől fel modell. A lentől fel modell esetén az intézményen kívül dolgozó kezdeményez egy kutatási tervet vagy egy, a közösség számára is hasznos kutatási hipotézist, és a kivitelezéshez egy nagyobb centrumban dolgozó, kutatói tapasztalattal rendelkező mentor segítségét veszi igénybe. Az ilyen típusú kutatási program ideális az olyan, intézményen kívül dolgozók számára, akik hosszabb távon PhD-fokozat elérésére törekednek, vagy a későbbiekben önálló kutatói ambíciókat táplálnak. Az ilyen jellegű kutatási modell a vizsgált közösség számára is hasznos, célzott kutatási projekteket eredményezhet. Hátránya, hogy a kutatáshoz szükséges anyagi forrást gyakran az intézményen kívüli vizsgálónak kell előteremtenie, ami nem könnyű feladat. További limitáló tényező, hogy találni kell egy olyan elkötelezett mentort, aki elegendő energiát fektet a kutatás megtervezésébe, az etikai engedélyek megkérésébe, a kutatás felügyeletébe. Az ilyen típusú kutatások mentorálása rengeteg idővel és energiával jár, így a valóban elkötelezett mentorok száma kevés. A nagyobb tapasztalattal rendelkező kutatók számos saját projektben elkötelezettek, így kevés idejük marad egy intézményen kívüli kutatás mentorálására.

A lentől fel modell egy speciális, elsősorban fázis III. klinikai vizsgálatok esetén jellemző típusa az ún. investigator-initiated trial (IIT), vagyis a vizsgáló által kezdeményezett klinikai tanulmány. Nyugat-Európában a kutatási projektek jelentős hányada a vizsgáló (és nem a gyógyszergyárak) által kezdeményezett projekt. Az ilyen vizsgálat típus rendszerezője, szervezője és támogatója Európában a European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN, www.ecrin.org), anyagi háttérét pedig európai uniós pályázati forrás (jelenleg az FP7) biztosítja.

Előnyök és rizikók, lassító tényezők, problémaforrások az intézményen kívüli kutatások esetén

Előnyök

Az intézményen kívüli kutatások vitathatatlanul nagy előnye, különösen a fentről le modell esetén, a vizsgálati alanyokhoz való hozzáférés. A nagyobb centrumokban dolgozó kutatók így olyan betegcsoporthoz férhetnek hozzá, amelyre a saját intézményükben nincs lehetőségük, vagy csak nagyon lassan érnek el a kívánt mintaszámot. A kisebb kórházakban, háziorvosi praxisban megforduló betegek jobban reprezentálják az átlagos populációt, mint a nagyobb centrumokba járó, gyakran súlyosabb állapotú vagy speciális kezelést igénylő betegek. Nagyobb létszámú egészséges kontrollok toborzása is könnyebben valósulhat meg háziorvosokon keresztül. A lentről fel modell főleg az intézményen kívüli vizsgáló számára jár előnyökkel (egy klinikai vizsgálat vezetése, tapasztalatszerzés, PhD-fokozat megszerzése stb.). A mentor számára ilyenkor a publikációkban való szerzőség, PhD-témavezetés lehet előny, illetve a mentor számára is jelenhet új típusú tapasztalatot az intézményen kívüli kutatás segítése. A vizsgálatba bevont közösség a helyi, intézményen kívüli kutatásokból gyakran jobban profitál, a kutatás eredményeit adott esetben jobban lehet a gyakorlatba ültetni (pl. eredményesebb helyi kezelési protokollok, szűrőprogramok közösségre szabása stb.).

Rizikók, lassító tényezők, problémaforrások

Az intézményen kívüli kutatásoknál számos egyedi rizikóval, lassító tényezővel, problémaforrással is kell számolni. Az egyik rizikótényező, hogy a kutatást végzőknek nincsen kutatói tapasztalatuk, így nem feltétlenül látják a jelentőségét olyan dolgok-

nak, amelyek ugyan a betegellátásban nem jelentenek problémát, de kutatási szempontból jelentőségük lehet. A megfelelő minőségű adatgyűjtés, kérdőívek kitöltése, mintavétel és mintakezelés olyan nehézségekbe ütközhet a vizsgálok részéről, amellyel gyakran csak a kutatás folyamán szembesülnek. Az intézményen kívüli kutatások esetén lassító tényező, hogy a helyi kutatás kivitelezéséhez gyakran nincs meg a nagyobb centrumokban megszokott infrastrukturális háttér, a kutatók az ilyen esetekben általában sokkal komplexebb logisztikai feladatokkal szembesülnek. A kutatási témától függően intézményen kívüli kutatások esetén akadályokba ütközhet a vizsgálati alanyok toborzása (pl. zárt közösségek, nehezen megközelíthető közösségek esetén). A távolságok miatt a problémák megbeszélése elmaradhat, speciális helyzetekben a vizsgáló tapasztalatlansága miatt rossz döntés születet, és utólag már sokszor nem helyrehozhatók az adatok minőségét rontó hiányosságok. A gyógyszercegek által finanszírozott nagy, multicentrikus tanulmányok esetén ezért a klinikai tanulmányok helyi kivitelezését monitorok ellenőrzik.

Az intézményen kívüli kutatások esetén az ideális modell egy hosszú távú együttműködés egy megfelelő centrum és a külső vizsgálóhely között a (a fentről le és a lentől fel modell kombinálása). A vizsgálóhely így segít a megfelelő beteganyaghoz való hozzáféréshez, a kutató centrum pedig biztosíthatja a magas színvonalú klinikai kutatás kivitelezéséhez szükséges forrásokat, támogatást. Hosszú távon a helyi vizsgáló munkája megtérül, pótolhatatlan kutatói tapasztalatokkal gazdagodhat. A hosszú távú együttműködés során kiépülhetnek azok az automatizmusok, infrastrukturális feltételek, melyek zökkenőmentessé tehetik a soron következő kutatási projektek megvalósítását. A helyi közösség számára az ilyen típusú együttműködések hosszú távon gyümölcsözőek lehetnek.

Multicentrikus tanulmányok

A multicentrikus tanulmány olyan klinikai vizsgálat, ahol a betegek beválogatása a tanulmányba egynél több intézményben, centrumban zajlik. Valódi multicentrikus tanulmányról akkor beszélhetünk, ha a centrumok közül egyikben sem válogatják be a betegeket több mint a felét. A legtöbb fázis III. intervenció klinikai tanulmány multicentrikus.

Előnyök

A multicentrikus tanulmányok legnagyobb előnye, hogy a tervezett mintaszám relatíve könnyen elérhető, ezért a nagy mintaszámot igénylő klinikai vizsgálatok esetében gyakran alkalmazzák az együttműködésnek ezt a formáját. Multicentrikus tanulmány formájában információ nyerhető olyan betegségekről is, amelyeknek alacsony az incidenciájuk, ezért egy vizsgálóhelyen lehetetlen lenne elegendő beteget beválasztani és tanulmányozni. A multicentrikus megközelítéssel növelhető annak esélye, hogy relatíve rövid idő alatt olyan mintaszámot érjünk el, amely megfelelő statisztikai erővel bír. A rövidebb beválasztási idő a költségek jelentős csökkenését eredményezi. Szélesebb geográfiai régiót magába foglaló, nemzetközi tanulmányok esetén további előny, hogy a kutatásból nyert eredmények jobban általánosíthatók egy nagyobb (pl. európai) populációra. Előnyt jelent, hogy az egyes centrumok kutatási eredményei összehasonlíthatók, így a kutatási eredmények megbízhatósága jobb. Sok esetben az egyes centrumok eredménye között lehet eltérés a populáció összetétele, etnikai, kulturális, demográfiai stb. tényezők révén.

Kivitelezés, nehézségek

Egy multicentrikus tanulmány lefolytatása komplex és drága feladat. Egy jó minőségű klinikai tanulmányt hosszas, minden apró részletre kiterjedő előkészítés, tervezés előz meg. A tervezés első szakaszában a protokollírás kapja a legfőbb szerepet. Multicentrikus tanulmányok esetén a protokollt nagy tapasztalattal rendelkező vezető kutató írja

meg, klinikai tanulmányok kivitelezésében és tervezésében jártas kutatócsoporttagok segítségével (pl. statisztikus, társkutatók). Ebben a szakaszban rendkívül fontos annak meghatározása, hogy milyen mintaszámra lesz szükség. A megfelelő mintaszám elérésének időpontját előre meg kell tervezni. A résztvevők beválogatása a multicentrikus tanulmányokba gyakran kompetitív módon zajlik, tehát a végleges mintaszám eléréséig minden centrum annyi beteget választ be a tanulmányba, amennyit tud. Ez a megközelítés azt helyezi előtérbe, hogy a vizsgálat kezdetén tervezett szükséges mintaszám a kitűzött időpontra teljesüljön. A multicentrikus tanulmányok esetén nehézséget jelent, hogy a tanulmány során szinte mindig lesznek olyan centrumok, amelyek végül nem tudnak beteget beválasztani a tanulmányba, vagy csak egy beteget tudnak beválasztani. Ez sajnos a költségeket jelentősen emeli, hiszen az adott vizsgálóhelyen ki kell építeni a vizsgálathoz szükséges infrastruktúrát, meg kell kérni az etikai engedélyeket, a helyi vizsgálókat oktatásban kell részesíteni stb. A multicentrikus tanulmányból nyert adatok akkor megbízhatóak, ha az egyes vizsgálóhelyeken a vizsgálatot folytatók elkötelezettek, egyformán és pontosan végzik a munkájukat. Az egyéni teljesítményekből adódó hibák kiküszöbölésére sok esetben az adatok kitöltése elektronikus kérdőívek formájában történik meg, ahol a programba beépített szűrők jelzik a vizsgálónak, ha például elképzelhetetlen eredményt írt be, vagy kihagyott valamilyen adatot. A gyógyszercegek által finanszírozott fázis III. vizsgálatok során, a vizsgálóhelyeken a vizsgálók munkáját monitorok figyelik és ellenőrzik, ők felelnek a tanulmány minőségbiztosításáért, kérdés vagy probléma esetén a vizsgálókat keresheti meg.

Fontos annak a kérdésnek az eldöntése, hogy a multicentrikus vizsgálatok során hol történjen a laboratóriumi mérés. Alapvetően két megközelítés lehetséges: minden mintát levétel után futárral egy központi laboratóriumba szállítanak, és minden mérés egy helyen történik. Ez a megközelítés rengeteg technikai problémát kiküszöböl, és alapvetően standardizált mérési viszonyokat tesz lehetővé. Hátránya, hogy rendkívül drága, emellett, ha a minták egy része nem szállítható, ez a megoldás nem kivitelezhető (pl. trombocitafunkciós vizsgálatok).

Amennyiben helyi laboratóriumokban történnek a laboratóriumi vizsgálatok, fontos leellenőrizni, hogy a laboratórium részt vesz-e megfelelő külső minőségbiztosítási rendszerben és megvannak-e a szükséges tanúsítványai. Amennyiben számos laboratóriumban folynak a mérések, figyelmet kell szentelni

arra, hogy az egyes laboratóriumok ugyanazt a reagenst és műszert használják a mérésekhez, amennyiben nem, az egyes vizsgálóhelyek eredményei között jelentős különbség is lehet és az eredmények nem lesznek összehasonlíthatók.

Nemzetközi tanulmányok

Nemzetközi tanulmányok létrejöhetnek két intézet vagy vizsgálóhely közreműködésével, vagy lehetnek multicentrikusak. Két intézet között gyakran akkor jön létre nemzetközi kollaboráció, ha az egyik intézetnek olyan beteganyaghoz van hozzáférése, amelyhez a másiknak nincs. Ilyen típusú kollaboráció gyakran jön létre egy fejlettebb ország és egy fejlődő ország intézete között. Ezekben az esetekben gyakran a fejlettebb ország kutatóintézete kezdeményezi a kutatást, annak költségeit is állja, és a vezető kutató is a fejlett ország intézetéből kerül ki. Két intézet beteganyagának valamilyen szempontból történő összehasonlítása is alapot adhat a nemzetközi együttműködésre. A nemzetközi együttműködés lehetőséget teremt a betegségek kialakulásában, patomechanizmusában, a terápiára adott válaszban megfigyelhető eltérő sajátosságok kutatására, genetikai, életmódbeli, vallási stb. tényezőkben különböző két populáció esetén. A multicentrikus nemzetközi tanulmányok általában drága, fejlett logisztikát igénylő tanulmányok. A jelentős költség miatt leggyakrabban fázis III. gyógyszerkipróbálások esetén találkozunk multicentrikus nemzetközi tanulmányokkal.

Előnyök

A nemzetközi tanulmányok egyik legnagyobb előnye kétségkívül a speciális beteganyag biztosítása, multicentrikus nemzetközi tanulmány esetén pedig a könnyen elérhető szükséges mintaszám. Amennyiben a tanulmány egy fejlődő vagy kevésbé gazdag országban megy végbe, a költségek jóval alacsonyabbak lehetnek, mint egy fejlettebb ország esetén. Az Európai Unió számos pályázati lehetőséget biztosít nemzetközi kutatások, kollaborációk elősegítésére.

A nemzetközi tanulmányok speciális nehézségei

Nemzetközi tanulmányok esetében a kollaboráción alapuló kutatás minden nehézsége előfordulhat, de a távolság, a nyelv, a kulturális különbségek, a bürokrácia miatt a rizikók túlmutatnak a hazai kollaborációk során tapasztalt problémákon.

Távolság. A nemzetközi tanulmányok esetén az egyik legnagyobb rizikó a távolságból adódó speciális problémák kezelése. A nagyobb távolságok miatt a kutatók közötti rendszeres személyes megbeszélés nem kivitelezhető. Amennyiben két intézmény közötti kutatásról van szó, a tanulmány indulásának kezdetekor a két intézmény kutatóinak legalább egyszer ajánlott meglátogatni egymás intézetét. A tanulmány hosszától függően további megbeszéléseket, workshopokat lehet beiktatni, amelynek során a kutatók előadhatják tapasztalataikat, addigi eredményeiket, problémáikat. A nemzetközi konferenciák gyakran további lehetőséget kínálnak találkozókra, de ezek száma általában kevés. Természetesen a kutatóknak a tanulmány során gyakran kell kommunikálni e-mailben vagy telefonon. Napjainkban a telekommunikáció gyorsabb, olcsóbb, ami a nemzetközi kollaborációk kivitelezését megkönnyíti. A kommunikáció azonban mindkét oldalról odaadást és rendszerességet kíván. A legmodernebb kommunikációs technikák sem érnek semmit, ha nem használják őket. A megfelelő kommunikáció és a problémákra adott gyors válasz nélkül a nagy távolságokat átívelő kollaboráció sikere kétséges.

Nyelv. A tudomány nyelve világszerte az angol. Amennyiben nem két angol nyelvterület vagy nem azonos nyelvű országok között zajlik a nemzetközi kollaboráció, számos egyedi problémával szembeüthetnek a kutatók. Amennyiben a kutatók anya-

nyelve nem az angol, értelmezésbeli problémák adódhatnak a kutatás kivitelezése során. A betegekkel való kommunikáció mindig az adott ország anyanyelvén történik. Egyes kérdőívek lefordításánál, adatgyűjtési ívek megfogalmazásánál nagy hangsúlyt kell fektetni arra, hogy a fordítás lehetőleg minél jobban tükrözze az eredeti vagy az angol verziót, hiszen amennyiben a fordítás félreértelmezésre adhat okot, az eredmények hitelessége csorbát szenved. Az olyan esetekben, amikor az egyik ország kutatója elutazik a másik országba, hogy ott segítse a betegek beválasztásában és a kutatás kivitelezésében, az egyik legfontosabb kérdés, hogy ismeri-e a nyelvet. Nyelvismeret hiányában csak részlegesen lehet hasznos a kutatásban, hiszen nem tud a betegekkel kommunikálni, kérdőívet felvenni, beleegyező nyilatkozathoz tájékoztatást nyújtani, továbbá az angolul nem beszélő helyi asszisztensekkel, kiegészítő személyekkel sem fogja tudni megértetni magát.

Kulturális különbségek. Bár egy globalizált világ lakói vagyunk, számos olyan kulturális differencia létezik, egymástól nem nagy távolságra lévő országok esetén is, amelyekkel számolni kell a kollaboráció során. Egyes országokban eltérő lehet a munkarend (például a munkanapok vasárnaptól csütörtökig tartanak). Mediterrán országokban a délutáni szieszta időszaka alatt nyáron szinte teljesen leállhat az élet. A munkához, betegekhez való hozzáállás szintén különböző lehet országonként. Nemzetközi kollaborációk esetén gyakran meg kell küzdeni az időeltolódás okozta nehézségekkel is.

Bürokrácia. Nemzetközi kutatások esetén a klinikai kutatások finanszírozása, etikai engedélyeztetése számos bürokratikus akadályba ütközhet. Számítani kell arra, hogy a tanulmány indításához a szükséges feltételek helyi bürokratikus lassító tényezők miatt jóval később állhatnak majd rendelkezésre. Olyan is előfordul, hogy a tanulmány egy adott országban hosszú engedélyeztetési procedúra után sem kapja meg az etikai engedélyt.

Speciális veszélyek. Olyan országok esetén, ahol politikai instabilitás vagy akár polgárháborús viszonyok lehetnek, a kutatók biztonságának előtérbe helyezésével kell arról dönteni, hogy kivitelezhető-e a kutatás. Az ilyen helyzetekből adódó rizikók gya-

koriak lehetnek afrikai országokban (pl. az AIDS-kutatás területén). Az elsődleges szempont természeti vagy emberek által okozott katasztrófhelyzetek (pl. sugárkatasztrófák, vörösiszap-katasztrófa) esetén is a kutatók biztonságának garantálása kell, hogy legyen.

Szerzőség, szerzői sorrend kérdése. A későbbi kellemetlenségek elkerülése érdekében általában a kollaboráció kezdetén érdemes tisztázni az eredmények közlési módját és a szerzőség, a szerzői sorrend feltételeit. Érdemes és fontos előre megállapodni a kutatásból származó közlemény(ek) szerzői sorrendjében. Egyes kutatóintézetekben például rutinszerű lehet a kutató analitikusok szerzőként való szerepeltetése a közleményben, más intézetekben, más országokban lehet, hogy nem szokás. Nem szerencsés, ha a társintézetből olyan szerzőket is be szeretnének emelni a közleménybe, akiknek kevés valós hozzájárulásuk volt a tanulmányhoz. A legtöbb esetben a szerzőség kérdése általában egyszerűen tisztázható.

Finanszírozási kérdések. Nemzetközi kollaborációk esetén gyakori probléma lehet a kutatás költségeinek elosztási módja az egyes intézetek között. Amennyiben a nemzetközi kutatási projekt egy közös kutatási pályázat segítségével finanszírozódik, a helyzet általában egyszerűbb, ilyenkor a pályázat költségtervében részletesen leírják az egyes költség-tételeket, és a pályázat legtöbbször magában foglalja a kutatók utazásaihoz szükséges összeget is. Amennyiben a kutatást egy fejlettebb ország kezdeményezi, és egy szegényebb ország intézetével kíván kollaborálni, a költségeket gyakran a fejlettebb ország kutatóintézete vállalja, akár teljes egészében is (pl. afrikai AIDS-kutatás). Ez néha okozhat olyan előnytelen kutatói hozzáállást, melynek során a helyi kollaborátorokat alkalmazottaknak tekintik, és végül a kutatási eredmények közlése során nem kerülnek megemlítésre. Finanszírozási kérdésekben jelentős különbségek lehetnek az egyes országok között (pl. nagyobb beruházások esetén közbeszerzés szükségessége, napidíj fizetése kutatóknak konferenciák során stb.). Amennyiben a kutatási projektben nagyobb beruházás is szerepel, érdemes a helyi finanszírozási szabályokról részletesen tájékozódni.

Etikai megfontolások

Az etikai kérdésekről lásd részletesen a 15. fejezetet, meg kell említeni azonban néhány, a nemzetközi kutatásokra jellemző, speciális etikai kérdést, melyek az utóbbi években egyre inkább a figyelem középpontjába kerültek. Alapvető szabály, hogy a klinikai tanulmányhoz a szükséges etikai engedélyt nemzetközi tanulmányok esetén minden résztvevő ország illetékes etikai bizottságának meg kell adnia. Azonban egyes kevésbé fejlett országokban a valós etikai elbírálás gyenge vagy nem is létezik, így nem feltétlenül lesz valójában megvizsgálva, hogy etikus-e a tanulmány. Míg a legtöbb fejlett országban a terhes anyákat, gyermekeket, korlátozott cselekvőképességű egyéneket védi a törvény és klinikai kutatásokba csak nagyon szigorú és szabályozott körülmények között vonhatók be, más, fejletlenebb országokban nem feltétlenül léteznek ilyen törvények.

Az egyik legnehezebb kérdés az olyan, szegény országok beteganyagán kivitelezett nemzetközi gyógyszerkutatás kapcsán merül fel, amikor a betegség súlyos, de az adott országban nincs pénzük, lehetőségük az embereknek a kezelésre (pl. AIDS az afrikai országokban). Ilyenkor kérdéses, hogy a tanulmányban vizsgálni kívánt új kezelést a gazdag országokban elérhető legjobb kezeléshez hasonlítsák, vagy megengedhető-e a placebokontroll is, hiszen az ottani emberek úgyszemint kapnának kezelést. A placebokontroll adása ebben az esetben etikátlannak tűnhet. Amennyiben viszont úgy döntenek, hogy az elérhető legjobb kezeléshez fogják hasonlítani az új kezelést, mi lesz a tanulmány lezárása után a betegekkel? Etikus-e elvenni tőlük a gyógyulást elősegítő gyógyszert, csak azért, mert a kutatás lezárult, és eredményei rendelkezésre állnak? Amennyiben nem, kinek kellene finanszírozni részükre a gyógyszerelést és meddig? Ezek a kérdések olyan súlyos etikai dilemmákat vetnek fel, amelyeket nem könnyű megválaszolni.

Szintén az afrikai AIDS-kutatás során merültek fel olyan etikai kérdések, amelyek fejlett országok esetén eddig kevésbé tűntek fontosnak. A részvétel a klinikai kutatásokban mindig önkéntes kell, hogy legyen, megfelelő felvilágosítás után a résztvevő beleegyező nyilatkozat aláírásával tanúsítja, hogy önkéntesen vállalja a tanulmányban való részvételt. Egyes afrikai országok esetén azonban a nők és

gyerekek beleegyezése elképzelhetetlen partnerük, férjük beleegyezése nélkül.

Multicentrikus tanulmányok esetén az adatvédelem kérdésében is számos kérdés adódhat. Egy olyan, egyesült államokbeli kutatóintézet által kezdeményezett tanulmány esetén, amely nemzetközi, multicentrikus, az Egyesült Államok állampolgáiról gyűjtött személyes információkat védi a törvény, de az egyéb országokban gyűjtött adatokat az adott ország ügyvédek kiadhatják. Így a tanulmányban szereplő egyén személyes adatain túl akár az alkohol- vagy drogfogyasztásával kapcsolatos információk is kiadásra kerülhetnek, vagyis az egyén adatainak védelme súlyos csorbát szenvedhet. Az egyes országokra vonatkozó etikai kérdésekben a nemzetközi tanulmányok megkezdése előtt érdemes tájékozódni.

Forrásirodalom

- Aisen, ML: Basic principles of setting up multicenter trials. *Neurorehabil Neural Repair*, 1997; 11: 185–188.
- Barry, M: Ethical considerations of human investigation in developing countries: The AIDS dilemma. *New England Journal of Medicine*, 1988; 319: 1081–1083.
- Burman, WP, Breese, S, Weiss, N, Bock, J, Bernardo, A: Tuberculosis Trial Consortium. The effects of a local review on informed consent documents from a multicenter clinical trials consortium. *Controlled Clinical Trials*, 2003; 24: 245–255.
- Hearst, N, Novotny, TE: Community and international studies. In *Designing clinical research*. Eds: Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, BT: Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 292–300.
- Miller, RS, Iverson, DC, Fried, RA, Green, LA, Nutting, PA: Carpal tunnel syndrome in primary care: a report from ASPN. *J Fam Pract*, 1994; 38: 337–344.
- Nutting, PA, Beasley, JW, Werner, JJ: Practice-based clinical research networks answer primary care questions. *JAMA* 1999; 281: 686–688.
- Page-Shafer, K, Saphonn, V, Sun, LP et al.: HIV prevention research in a resource-limited setting: the experience of planning a trial in Cambodia. *Lancet* 2005; 366: 1499–1503.

- Schwartz, JP: Integrity in research: individual and institutional responsibility. In *Principles and practice of clinical research*. Eds: Gallin, JI, Ognibene, FP: Elsevier, Burlington, MA, 2nd edition 2007. 39–46.
- Tompkins, A: Data management in clinical trials. In *Principles and practice of clinical research*. Eds: Gallin, JI, Ognibene, FP. Elsevier, Burlington, MA, 2nd edition, 2007. 67–76.
- Weinberger, M, Oddone, EZ, Henderson, WG, Smith, DM, Huey, J, Giobbie-Hurder, A, Feussner, JR: Multisite randomized controlled trials in health services research: Scientific challenges and operational issues. *Medical Care* 2001; 39: 627–634.
- European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). www.eclin.org

13. Metaanalízis

Vokó Zoltán

A metaanalízis fogalma, jelentősége

Az alkalmazott orvosi kutatás tudományos eredményei óriási mennyiségben és eltérő minőségben születtek. A bizonyítékon alapuló orvoslás korszakában az eredményeknek a korábbiakhoz képest lényegesen gyorsabban kell beépülniük a gyakorlati orvoslás tudásbázisába. Ehhez elengedhetetlen a kutatási eredmények („bizonyítékok”) rendszeres és kritikus értékelése, összegzése. Az összegzésnek többféle módja lehet. Az eredeti vizsgálati eredmények jellemzően kvantitatívak, ezért az elmúlt évtizedekben megnövekedett az igény, hogy ezeket az eredményeket kvantitatív formában lehessen hitelesen és hatékonyan összesíteni. A metaanalízis az azonos kutatási kérdéseket hasonló módszertannal vizsgáló vizsgálatok eredményeinek kvantitatív összegzése. Többnyire az eredeti közlemények kritikus elemzésén és a közölt eredmények statisztikai szintézisének alapul. A metaanalízis a vizsgálatok vizsgálata. A metaanalízisek döntő többsége az eredeti vizsgálatok eredményeinek összevonásán alapul. Nem az eredeti vizsgálatok individuális adatainak újraelemzésén, hiszen ezek többnyire nem elérhetőek. Ez utóbbit is metaanalízisnek szokás nevezni, de módszertanilag ez inkább a több centrumban bonyolított vizsgálat elemzéséhez áll közel, nem pedig az ebben a fejezetben bemutatásra kerülő elemzési módszerekhez.

A vizsgálatok eredményeinek szisztematikus összegzése azért is szükséges, mert a hasonló kérdést vizsgáló kutatások sokszor önmagukban nem konkluzívak, vagy eredményeik ellentmondóak.

A tudományos eredmények szisztematikus szintézisének elmulasztása súlyos következményekkel járhat. Az ismeretek késedelmes felhasználása miatt

például tovább fennmaradnak helytelen gyakorlatok, és hatásos terápiák megkéskéve kerülnek bevezetésre.

Ugyan ez a fejezet a klinikai kutatás területén végzett metaanalízisek módszertanával foglalkozik, a módszertant más tudományterületen (pl. pszichológia) is alkalmazzák. Az orvostudomány területén végzett metaanalízisek túlnyomó többsége kísérletes intervenciós vizsgálatok metaanalízise, kisebb részük megfigyeléses vizsgálatoké. A metaanalízis módszertanát lényegesen nem befolyásolja, hogy az eredeti vizsgálatok kísérletesek vagy megfigyelésesek.

Statisztikai értelemben a metaanalízis lényege a becslés pontosságának a növelése. Az alkalmazott orvosi kutatások eredményei többnyire valamilyen kapcsolat erősségét kifejező paraméterek (relatív/járulékos kockázat, relatív/járulékos veszély, abszolút/relatív kockázat csökkenés stb.) becslései, az ún. hatásmérő mutatók (kumulatív incidenciahányados, incidenciarányszám hányados, esélyhányados stb.). A modern metaanalízisek során az eredeti mutatókat vonják össze egy összevont mutatóba, vagy pedig, amennyiben az eredetiek nagyon különbözőek, heterogének, akkor a különbözőség okait tanulmányozzák. Az összevonás eredményeképpen sokkal pontosabb lesz a becslés, mint az egyes eredeti vizsgálatok esetén. A heterogenitás tanulmányozásának pedig az az értelme, hogy azonosítsanak olyan tényezőket, amelyek befolyásolják egy kezelés hatáosságát, vagy módosítják egy kockázati tényező hatását. A metaanalízisek kivitelezése során a fő kihívást az jelenti, hogy a pontosság növelésének ne essen áldozatul a hitelesség.

A modern metaanalízisek történeti előzményei, naiv módszerek

A metaanalízis a narratív szemléletől eredeztethető. Ezekben az adott szakma elismert szakembere(i) összegzi(k) az adott kérdés szempontjából általuk relevánsnak ítélt szakirodalmat. Ez a módszer egyrészt szubjektivitása, másrészt a transzparencia hiánya miatt aggályos. Ezt felismerve, az 1980-as évek közepétől kezdve kezdtek el terjedni a kvantitatív szisztematikus szemlék, a metaanalízisek. A különböző originális vizsgálattípusokhoz hasonlóan, ma már a metaanalízisek tudományos közlésére vonatkozóan is léteznek nemzetközi irányelvek, amelyeket a tudományos folyóiratok szerkesztőségei számon is kérnek a szerzőkön.

A metaanalízisek módszertana napjainkban is gyorsan fejlődik. Alkalmazásának hajnalán statisztikailag hibás, naiv módszereket is gyakran alkalmaztak. A korai módszerek közé tartozott annak vizsgálata, hogy az összes vizsgálat hányad részében mutattak ki statisztikailag szignifikáns hatást. Amennyiben a vizsgálatok többségében igen, akkor arra következtettek, hogy valóban létezik a hatás, ellenkező esetben pedig arra, hogy nem. Ez, azon túlmenően, hogy teljesen hibásan értelmezi a statisztikai hipotézis vizsgálat eredményét, azért is helytelen, mert a p-érték nemcsak a hatás nagyságától, hanem a vizsgálat nagyságától is függ. Kis vizsgálatok, amelyeknek statisztikailag nem szignifikáns az eredménye nagy pozitív és negatív hatással is kompatibilisak. Másképpen fogalmazva, a hatásra vonatkozó bizonyíték hiánya nem bizonyíték a hatás hiányára. Hasonlóan hibás módszer az eredeti p-értékek valamiféle statisztikai összevonása. Ezzel a módszerrel az a probléma, hogy a hatás nagyságáról nem lesz információnk. Önmagában egy összevont p-érték

nem értelmezhető a hatásmérő paraméter becslött értéke nélkül. Márpedig, ha csak a p-értéket vonják össze, akkor az utóbbi nem áll rendelkezésre. Elterjedt hibás módszer volt a vizsgálatspecifikus hatásmérő mutatók helyett az úgynevezett 2×2 -es kontingenciatáblázatokban lévő (13.1. táblázat) számok összevonása egy táblázatba, és ennek alapján az összevont mutató kiszámítása.

13.1. táblázat. 2×2 -es kontingenciatáblázat

	A kimenetel bekövetkezett	A kimenetel nem következett be
Kezelés A	20	80
Kezelés B	16	84

Módszertanilag ez sem helyes, mert az egyes vizsgálatokban észlelhető képest akár ellentétes irányú összefüggést is kaphatunk. A jelenséget a statisztikai irodalomban Simpson-paradoxonnak nevezik (13.2. táblázat).

A példában az expozíció növelte a betegség kockázatát mind az 1. mind a 2. vizsgálatban, ugyanakkor az összevont adatokon végzett elemzés szerint csökkentette. Ennek oka az exponáltak és a nem exponáltak kiegyensúlyozatlan aránya a két vizsgálatban. Míg az exponáltak zöme a 2. vizsgálatból származott, ahol az alapkockázat alacsonyabb volt, addig a nem exponáltak zöme a 1. vizsgálatból származott, ahol az alapkockázat magasabb volt.

A metaanalízis lépései

A metaanalízis megtervezése az eredeti vizsgálatok tervezéséhez hasonlóan nagyon igényes feladat. A metaanalízisnek is rögzített vizsgálati terve, protokollja kell, hogy legyen, amely egyebek mellett ösz-

szefoglalja a vizsgálat módszertanát is. A metaanalízis főbb lépései a következők:

1. A kutatási kérdés meghatározása. Ez megegyezik az originális, alkalmazott orvosi vizsgálatok kuta-

13.2. táblázat. Példa a Simpson-paradoxonra

	Kimenetel bekövetkezett	Kimenetel nem következett be	Becsült kockázat	Becsült relatív kockázat
1. Vizsgálat				
exponált	7	3	0,7	1,17
nem exponált	18	12	0,6	1,0 (referencia)
2. Vizsgálat				
exponált	9	21	0,3	1,5
nem exponált	2	8	0,2	1,0 (referencia)
Összesített				
exponált	16	24	0,4	0,8
nem exponált	20	20	0,5	1,0 (referencia)

tási kérdéseivel. Metaanalízist etiológiai, diagnosztikus, prognosztikus, intervenciós vizsgálatokon egyaránt lehet végezni, de döntő többségében intervenciós vizsgálatok eredményeit szintetizálják.

2. *A kutatási kérdés megválaszolására irányuló eredeti vizsgálatok teljes körű felkutatása.* A kutatás során az összes lehetséges releváns forrást használni kell. A forrásokat és a keresési módszereket, beleértve a keresésre használt szintaxisokat, előre kell meghatározni és dokumentálni kell a protokollban. A kutatás alapforrásai a tudományos közlemények elektronikus adatbázisai (PubMed, Web of Science). Igen hasznos módszer az idézési hálózat feltérképezése. A megtalált releváns közlemények irodalomjegyzékét átnézve megtalálhatóak olyan korábbi közlemények, amiket esetleg a keresés során nem találtak meg. A Web of Science citációs adatbázisában az is elérhető, hogy egy közleményre milyen később megjelent közlemények hivatkoznak. Ily módon a keresés során esetleg további közlemények találhatók meg. Ugyan a metaanalízis az originális közleményeken alapszik, a korábbi narratív szemlék, metaanalízisek áttekintése is hasznos módszer releváns tanulmányok felkutatására. 2005 óta a vezető orvosi szaklapok kötelezővé tették a kísérletes intervenciós vizsgálatok regisztrációját. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményét csak akkor közlik, ha a vizsgálat megkezdése előtt regisztrálják ezeket az erre szolgáló valamelyik nemzetközi adatbázisban. Az Orvosi Folyóiratok Szerkesztőinek Nemzetközi Szövetsége által elfogadott regiszterek: www.anzctr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/

www.trialregister.nl. Ezekon kívül további regiszterek is léteznek (lásd <http://www.who.int/ictrp/en/>). Ezekben az adatbázisokban meg lehet találni olyan vizsgálatokat, amelyek folyamatban vannak, vagy lezárultak, de nem közzétették az eredményüket. A vizsgálatvezetőkkel felvéve a kapcsolatot, esetleg ez utóbbiak is bevonhatók a metaanalízisbe. Értékelésük azonban különös figyelmet igényel, hiszen nem mentek még át a közlés szakmai szűrőjén. A keresésnek további információs forrásai a doktori disszertációk, a konferencia-összefoglalók, illetve az adott területen dolgozó szakemberek.

3. *A fellelt vizsgálatokról szóló közlemények értékelése.* Meg kell vizsgálni, hogy a vizsgálatok megfelelnek-e az előre meghatározott beválasztási kritériumoknak (pl. milyen kimenetelt vizsgáltak), majd az elemzésbe bevonandó vizsgálatok körét kell meghatározni. Számos metaanalízis esetén a jobb minőség biztosítása érdekében legalább ketten, egymástól függetlenül elvégzik a keresést és a kiválasztást. Amennyiben nem jutnak azonos végeredményre, akkor a különbségek értékelését követően alakítják ki a bevonandó vizsgálatok végleges körét.

4. *A statisztikai szintézisben használandó mutató meghatározása.* A mutatókat, illetve a számításukhoz szükséges adatokat kivonják az eredeti közleményekből. Előfordulhat, hogy egyes közleményekből nem lehet megszerezni a szükséges információt. Ilyenkor érdemes annak szerzőihez fordulni. Amennyiben nem sikerül beszerezni tőlük a hiányzó adatokat, akkor az adott közlemény sajnos nem vonható be az elemzésbe.

5. *A vizsgálatspecifikus eredmények heterogenitásának vizsgálata.* Ebben a szakaszban azt vizsgálják, hogy az egyes vizsgálatok eredményei mennyire térnek el egymástól. Ennek hatása van a választandó statisztikai elemzési módra.

6. *Az eredmények kvantitatív szintézise.* Közös, összevont mutató becslése, amennyiben lehetséges és érdemes.

7. *A heterogenitás vizsgálata.* Amennyiben az egyes vizsgálatok eredményei jelentősen eltérnek egymástól, akkor amennyiben lehetséges, akkor ebben a szakaszban kerül sor azokra az elemzési

módszerekre, amelyek segítségével azonosíthatóak a heterogenitást magyarázó tényezők.

8. *Az eredmények robosztusságának elemzése.* Érzékenységi elemzés a feltételezések (adatkivonási, elemzési stb.) hatására vonatkozóan.

9. *A közlési torzítás vizsgálata.*

10. *A fentiek összefoglalása a vizsgálatról szóló közleményben.* A célok, módszerek, alapvizsgálatok jellemzői, eredmények, értelmezésük, módszertani korlátok tárgyalása. Grafikus prezentációk: tölcser-ábra, faágábra.

Minőségi kritériumok és minőségi kritériumok szerinti súlyozás

A metaanalízisbe bevonandó vizsgálatok értékelésének alapvető dilemmája, hogy amennyiben rossz minőségű vizsgálatok kerülnek a szintézisbe, akkor a metaanalízis minősége is rossz lesz. Ugyanakkor a vizsgálatok nem kellően megalapozott kihagyása szelekciós hibára vezet, hiszen nem a rendelkezésre álló bizonyítékok összességét értékelik. Ugyan léteznek sorvezetők, útmutatók a vizsgálatok minőségének gyors értékelésére, nem kerülhető el, hogy egy megfelelő szakember részletekbe menően ellenőrizze az elemzésbe bevonandó vizsgálatok módszertanát. A vizsgálatok minőségének figyelembe vételére többféle módszert alkalmaznak a metaanalízisekben. Mind a mai napig a legjobb módszer egy minőségi küszöb megállapítása. Nem valamiféle minőségi súlyszám alapján – ezekből számtalan létezik, amelyek egymással is ellentmondásos eredményre vezetnek – hanem a részletes kritikus elemzés alapján. Az elemzés eredménye egy vélemény minden egyes, a metaanalízisbe bevonandó eredeti vizsgálatról, hogy

olyan mértékben rossz minőségű, hiteltelen-e, hogy bevonása veszélyeztetné a metaanalízis hitelességét. Ha igen, akkor nem szabad bevonni az elemzésbe. A bevonásra kerülő, a küszöböt meghaladó, de azért kétséges minőségű vizsgálatok szerepét érzékenységelemzés keretében érdemes megvizsgálni, megválaszolva a kérdést, hogy mennyire változik meg a metaanalízis eredménye, ha ezeket kihagyják az elemzésből. Az eredeti vizsgálatok minőség-értékelésének egyik fontos kontrollját jelenti, mint ahogy az fentebb már szerepelt, ha ezt a feladatot legalább két kutató, egymástól függetlenül elvégzi. Ritkán alkalmazott, módszertanilag nem helyes eljárás, ha az összevont során az egyes vizsgálatok súlyát a minőségük szerint határozzák meg. Egyrészt a minőség mérésére használt skála befolyásolja a súly értékét, így az összevont mutató értékét is, másrészt semmi nem indokolja, hogy a bevonásra került vizsgálatok minősége befolyásolja az összevont mutató pontosságát (annak hitelességét annál inkább).

Hatásmérő mutatók

A metaanalízisek módszertanának egyik leglényesebb, de a szakirodalomban kevésbé tárgyalt kérdése a megfelelő hatásmérő mutató kiválasztása. A könnyű kiszámítás és a könnyen elérhető elemzési módszerek miatt kapcsolati mutatóként gyakorta

esélyhányadost alkalmaznak (esély, „odds” alatt a vizsgálati csoportban egy adott eseményt elszenvedők és az eseményt el nem szenvedők hányadosát értjük), vagy a kimenetelt elszenvedők részarányának hányadosát alkalmazzák. Ezek a mutatók csak

azokban a vizsgálatokban alkalmasak a kapcsolat erősségének jellemzésére, amelyek jellemzően akut jelenségeket vizsgálnak, így rövid követési idejűek. Krónikus betegségek etiológiájának és kezeléseinek vizsgálataiban az esélyhányados csak az ún. eset-kontroll-vizsgálatokban megfelelő kapcsolati mutató, egyéb vizsgálatokban nem. A kimenetelt elszenvedők részarányának hányadosa sem megfelelő kapcsolati mutató ezekben a vizsgálatokban. Ennek

az az oka, hogy a résztvevőket eltérő hosszúságú ideig figyelik meg, ezért a kimenetek gyakoriságának becsléséhez a kimenetek számát nem a résztvevők számához vagy a kimenetelt el nem szenvedők számához kell viszonyítani, hanem a megfigyelés mennyiségéhez, amelyet a személyre jutó megfigyelési időben mérnek. Hibás mutató alkalmazása esetén teljesen hibás eredményre és következtetésre lehet jutni.

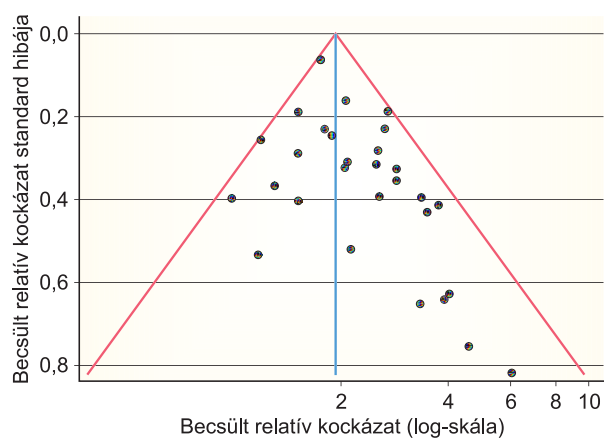
Közlési torzítás

A metaanalízisek hitelességére jelentős veszélyt jelent a közlési torzítás. Ennek lényege abban áll, hogy az adott kérdést vizsgáló kutatóknak csak egy részét közlik. Így a metaanalízis értelemszerűen nem a bizonyítékok összességét összegzi. Ennek több oka lehet: kis, statisztikailag nem szignifikáns eredményű vizsgálatok kisebb eséllyel kerülnek közlésre a szerzők öncenzúrája vagy a szponzorok ellenérdekeltsége miatt, illetve a folyóiratok is kisebb valószínűséggel közlik egy vizsgálat eredményét, ha az nem talál összefüggést a vizsgált tényezők között. Ezt felismerve, egyes szerkesztők, szakemberek szorgalmazták, hogy a „negatív” eredményeket is publikálják, illetve felhívást tettek közzé a nem publikált klinikai kísérletek regisztrációjára. A közelmúltban bevezették a klinikai kísérletek kötelező regisztrációját. Közlési torzítást idéz elő az is, hogy a nem angol nyelvű közlemények sokkal kisebb eséllyel kerülnek bevonásra egy metaanalízisbe.

A közlési torzítás detektálására grafikus módszerek és statisztikai próbák is rendelkezésre állnak. A leggyakrabban alkalmazott grafikus módszer a tölcserábra. Az ábra az egyes vizsgálatokból kivont hatásossági mutatók és a pontosságuk jellemzésére szolgáló standard hibájuk pontdiagramja (13.1. ábra).

Az ábra tetején helyezkednek el a nagy vizsgálatok (kis standard hibával), az ábra alján a kis vizsgálatok (nagy standard hibával). A függőleges vonal az összevont mutató értékénél fut. Az egyes vizsgálatok eredményei e körül szóródnak. A jelen példában azt vizsgálták, hogy egy bizonyos tényező mennyire növeli egy betegség kockázatát. Az ábrán szembevetendő, hogy az ábra bal alsó részéből hiányoznak a vizsgálatok. Ezek a kis negatív vizsgálatok – amelyekben nem volt kapcsolat a tényező és a be-

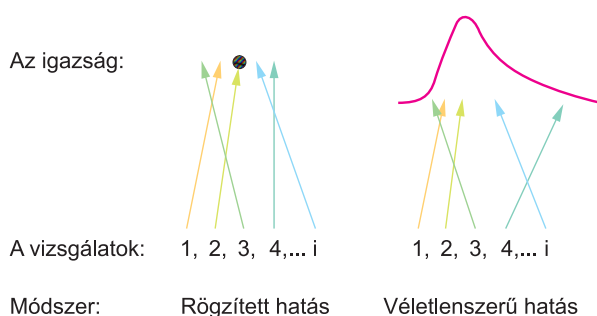
tegség között, vagy amelyikben nemhogy növelte, de csökkentette a tényező a kockázatot. Teljesen valószínűtlen, hogy a lefolytatott kis vizsgálatok mindegyikében erősebb lett volna a hatás, mint az összevont eredmény alapján becsült. Minden bizonnyal közlési torzítás áll fenn. A közlési torzítás detektálására statisztikai próbákat is kidolgoztak, ilyen a Begg-féle próba vagy az Egger-féle próba. Hátránya ennek a két próbának, hogy a statisztikai erejük csekély, lényegében alig nyújtanak több segítséget a közlési torzítás detektálására, mint a tölcserábra. Haladóbb, egyelőre ritkábban használt módszerek is elérhetők annak vizsgálatára, hogy a teljes hatás a közlési torzításnak tulajdonítható-e, illetve, hogy mekkora a közlési torzítás becsült hatása az eredményre. Sajnos a rutinszerűen alkalmazott programsomagokban ezek a módszerek még nem elérhetők.



13.1. ábra. Tölcserábra 95%-os konfidencia-intervallummal

A heterogenitás vizsgálata

Az összevont mutató számítására a metaanalízisekben alkalmazott statisztikai módszerek alapvetően két csoportra oszthatóak: rögzített, illetve véletlenszerű hatás módszerek. A közöttük lévő koncepcionális különbséget a 13.2. ábra szemlélteti.



13.2. ábra. A rögzített és a véletlen hatás metaanalízisek koncepcionális különbsége

A rögzített hatás metaanalízisekben azt feltételezik, hogy az eredeti vizsgálatokban becsült hatás ugyanaz volt, a vizsgálati eredmények csak a véletlen ingadozásnak köszönhetően térnek el egymástól, azaz az összevont mutatót az igazi hatás becsüléseként értelmezzük. A véletlenszerű hatás metaanalízisek esetén ezzel szemben azzal a feltételezéssel élnek, hogy az eredeti vizsgálatokban nem pont ugyanakkora volt a becsülendő hatás, például a vizsgált betegpopulációk eltérő tulajdonságai miatt. Ebben az esetben az összevont mutató a különböző hatások átlagát becsli. Az is fontos kérdés, hogy sikerül-e azonosítani olyan tényezőket, amelyek magyarázzák a vizsgálati eredmények különbözőségét.

Tekintettel arra, hogy az eredeti vizsgálatok eredményei gyakorlatilag soha nem esnek pontosan egybe, fontos kérdéseket kell eldönteni a heterogenitással kapcsolatosan, mielőtt az összevonást elvégezzük:

1. A tényleges hatás is heterogén volt a vizsgálatokban?
2. Mekkora a tényleges hatás varianciája?
3. Milyen következményei vannak a heterogenitásnak az elemzésre?
4. A megfigyelt hatás varianciájának mekkora része adódik a tényleges különbözőségekből?

Az első kérdés megválaszolására több módszer is létezik. A heterogenitáspróba statisztikai nullhipotézise az, hogy a hatás rögzített, a megfigyelt eltérések az egyedi vizsgálati eredmények között csak a véletlen ingadozásnak tulajdoníthatók. A kis p-érték arra utal ennél a próbánál, hogy az adatok erősen ellentmondanak ennek a hipotézisnek, azaz inkább heterogén hatásra utalnak. A próba hátránya, hogy míg a kis p-érték heterogenitásra utal, addig a nagy p-érték nem zárja azt ki, lehet, hogy csak nincs elég bizonyíték a nullhipotézis ellen a vizsgálatok kis száma miatt, vagy a vizsgálatok kis mérete miatt.

A tényleges hatás varianciája (τ^2 -tel jelölik) természetesen nem ismert, de az adatokból becsülhető, ezt T^2 -tel jelölik. Ezt a metaanalízis-programok általában kiszámítják. A T^2 gyöke a tényleges hatás becsült standard hibája. Ennek segítségével kiszámítható, hogy mekkora a hatásnak az a tartománya, ahova a vizsgálatok zömének eredménye várható. Hasonló eredményre vezet annak vizsgálata, hogy klinikai, biológiai szempontból jelentősek-e a vizsgálat-specifikus mutatók eltérései.

Az elmúlt években a heterogenitás jellemzésére elterjedt új mutató az I^2 -statisztika. Ez azt mutatja, hogy a hatásmérő mutató varianciájának hányad része (%) tulajdonítható a tényleges hatás különbözőségének. 50% felett többnyire mérsékelt, 75% felett jelentős heterogenitásról beszélnek. Fontos megemlíteni, hogy az I^2 szemben a T^2 -tel relatív mutató. Értéke akkor is lehet magas, ha az egyes vizsgálatokból származó eredmények egymástól alig térnek el, de ennek az eltérésnek jelentős része a tényleges hatás eltéréséből adódik. Azaz, a döntést arra vonatkozóan, hogy rögzített vagy véletlenszerű hatás-elemzést végezzenek-e, nem lehet kizárólag az I^2 -statisztikára alapozni a vizsgálat-specifikus hatásbecslések ismerete nélkül. A T^2 , az I^2 együttes vizsgálata is félrevezető lehet, mert mindkettő értéke alacsony lesz, ha az egyes, a metaanalízisbe bevont vizsgálatok nagyon kisméretűek, és így a vizsgálatokon belüli becsülések nagyon pontatlanok. A heterogenitás mértékét a három mutató (a heterogenitáspróba p-értéke, a T^2 vagy T és az I^2) együttes vizsgálata alapján lehet megítélni.

Kevés számú és/vagy kis vizsgálatok esetén nem gyűjthető elégséges bizonyíték a heterogenitás kizárására még kis T és kis I^2 esetén sem. Erre utal ezek-

nek a statisztikáknak a széles konfidencia-intervalluma (sajnos a legtöbb metaanalízis-program nem számítja), jelezve, hogy az eredmény jelentős heterogenitással is kompatibilis. Kellő számú és kellő nagyságú vizsgálat esetén, célszerű először a tényleges hatás becsült standard hibáját (T) megvizsgálni. Ha ez klinikai, biológia szempontból kicsi – erre utal, hogy a vizsgálat-specifikus kapcsolati mutatók biológiai, klinikai szempontból nem térnek el jelentősen – akkor érdemes rögzített hatás metaanalízist végezni. Még akkor is, ha az I^2 nagy, vagy a heterogenitáspróba p-értéke kicsi. Amennyiben a T értéke nagy, de az I^2 kicsi, és a p-érték is nagy, akkor célsze-

rű szintén rögzített hatás metaanalízist választani. A többi esetben heterogenitást érdemes vélelmezni, és célszerű véletlenszerű hatás metaanalízist választani.

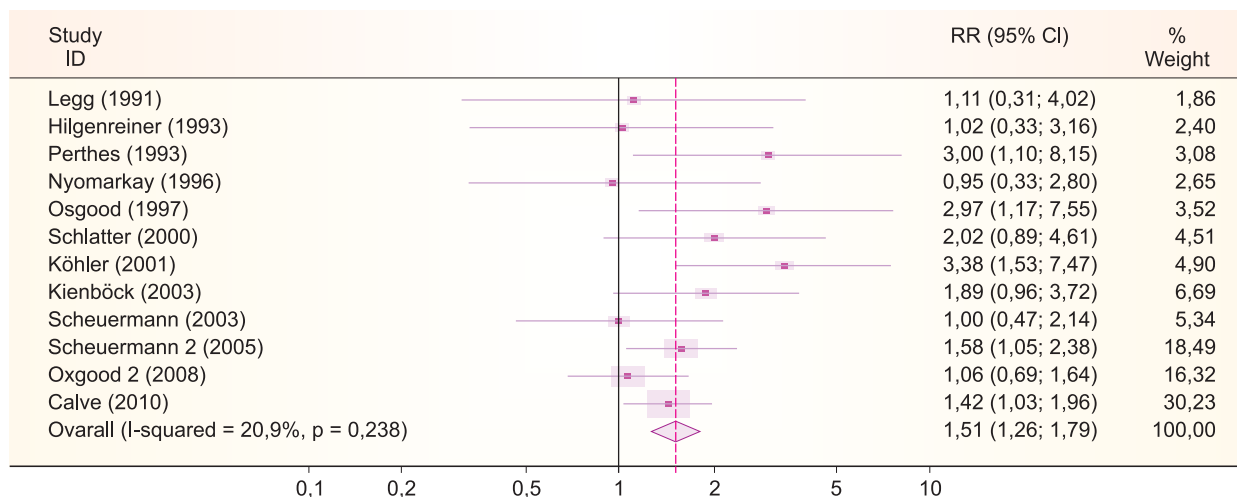
A kérdés a gyakorlat számára azonban kissé leegyszerűsíthető. A gyakorlatban javasolható, hogy az irodalmi adatokon nyugvó metaanalízisekben mindig véletlenszerű hatás metaanalízist alkalmazzanak, mert nem plauzibilis azt feltételezni, hogy a tényleges hatás az összes bevont vizsgálatban ugyanakkora lett volna. A hatás középértékének becslésén túl azonban legalább ilyen fontos annak felderítése, hogy mely tényezők állnak a heterogenitás hátterében.

Rögzített hatás metaanalízis

A metaanalízisek az összevont mutatót a vizsgálat-specifikus kapcsolati mutatók súlyozott átlagolásával számítják. Egy vizsgálat annál nagyobb súlyt kap az elemzésben, minél pontosabb, lényegében minél nagyobb. A legáltalánosabban alkalmazott módszer rögzített hatás metaanalízisek esetén, a kapcsolati mutató varianciájának inverzével való súlyozás. A módszer alkalmas folytonos kimenetek esetén átlagos különbségek, dichotóm kimenetek (és egyforma hosszú követési idő esetén!) esetén becsült relatív kockázatok, járulékos kockázatok és esélyhá-

nyadosok, valamint túlélési típusú adatok esetén incidenciarányszám hányadosok, veszélyhányadosok és különbségek összevonására.

Az elemzés eredményeként faágdiagramon szokás a vizsgálat-specifikus mutatókat prezentálni az összevont mutatóval egyetemben (13.3. ábra). Ezen kívül a heterogenitást jellemző statisztikák pontbecslését is meg kell adni. Célszerű lenne a T és az I^2 konfidencia-intervallumát is megadni, de ezeket sajnos a legtöbb program nem számítja ki.



13.3. ábra. Rögzített hatás metaanalízis eredménye

RR: becsült relatív kockázat; 95% CI: 95%-os konfidencia-intervallum. A vizsgálat-specifikus pontbecslések körüli szürke négyzetek területe arányos a vizsgálatok nagyságával.

Az ábrán látható, hogy a 12 vizsgálatból kilenc eredménye meglehetősen pontatlan volt (széles konfidencia-intervallumok). Ezeken kívül 3, viszonylag nagyobb vizsgálatot vontak be az elemzésbe. A 12 vizsgálatban összesen 11 502 személy vett részt, és 512 kimeneteli esemény történt. A vizsgálatspecifikus becült relatív kockázatok logaritmusának varianciája (T^2) 0,0289. Ez és az összevont mutató alapján a vizsgálatok 95%-a esetén a vizsgálatspecifikus relatív kockázat 1,08 és 2,1 közé várható, ami nem egy nagyon széles tartomány. Az egyes vizsgálatok eredményei ugyan jelentősen eltérnek – a vizsgálatspecifikus mutatók értéke 0,95 és 3,38 közé esik –, az I^2 statisztika értéke kicsi (21%) és a heterogenitás próba p-értéke nagy (0,24). Mindezek alapján ebben az esetben indokolható a rögzített hatás metaanalízis alkalmazása. A metaanalízis ered-

ménye az, hogy a vizsgált tényező a 12 vizsgálat alapján mintegy másfélszeresére növelte (becült relatív kockázat 1,51, 95%-os konfidencia-intervallum: 1,26–1,79) az adott kimeneteli esemény kockázatát.

Egy kicsit eltérő súlyozást alkalmaz a Mantel–Haenszel- és a Peto-módszer. Ezeket ritkábban alkalmazzák, mint az inverz varianciasúlyozást. A Mantel–Haenszel-módszer alkalmazása akkor ajánlott, ha van olyan vizsgálat, ahol valamelyik csoportban nem fordult elő kimenetel, mert ebben az esetben az inverz varianciasúlyozás nem működik. A Mantel–Haenszel-módszerrel az előbbi példában az összevont mutató értéke 1,55, 95%-os konfidencia-intervallum: 1,30–1,82. A Peto-módszer bizonyos esetekben torzított eredményre vezet, ezért használata nem ajánlott.

Véletlenszerű hatás metaanalízis

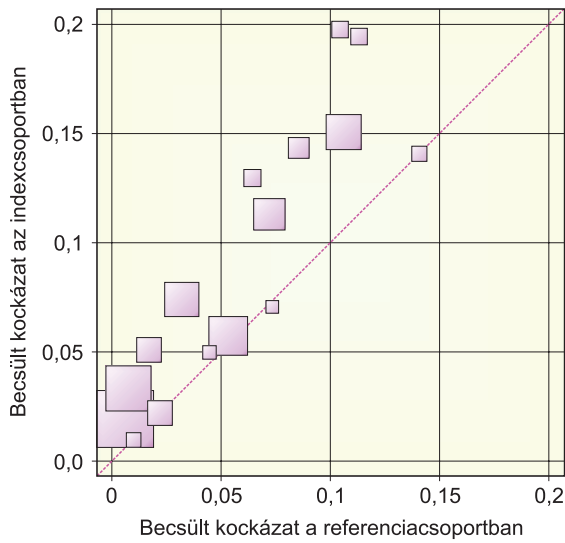
Mint az korábban már említésre került, ezek a módszerek nem feltételezik, hogy minden bevont vizsgálat esetén ugyanakkora volt a tényleges hatás. Az összevont mutató az átlagos hatást becsli. Ennek megfelelően az egyes vizsgálatok súlya nem ugyanakkora, mint a rögzített hatás metaanalízisekben. Ennek az az elvi alapja, hogy a kis vizsgálatok relatíve jelentősebbek, mint a rögzített hatás metaanalízisek esetén, hiszen arról a speciális populációról csak ők szolgáltatnak információt. Így, a véletlenszerű hatás metaanalízisekben a kis vizsgálatok súlya relatíve nagyobb, a nagy vizsgálatoké kisebb,

mint a rögzített hatás metaanalízisekben. Amiatt, hogy a tényleges hatásnak is van variabilitása, a rögzített hatás metaanalízisben a kapcsolati mutató konfidencia-intervalluma jellemzően szélesebb, mint a rögzített hatás metaanalízisben, mivel nagyobb a becslés bizonytalansága. A leggyakrabban használt véletlenszerű metaanalízis módszer a DerSimonian- és Laird-féle módszer. Ezt az összevonást alkalmazva a korábban alkalmazott példában az eredmény a következőképpen módosul: becült relatív kockázat 1,67, 95%-os konfidencia-intervallum: 1,37–2,04.

A heterogenitás okának vizsgálata

Az összevont mutató becslésén kívül legalább ilyen fontos kérdés, hogy mi magyarázza a vizsgálatspecifikus hatások heterogenitását. Könnyű belátni, hogy amennyiben a relatív hatás az emberek széles körében azonos – mondjuk, egy expozíció ugyanannyiszorosára növeli a kockázatot az emberek széles körében –, akkor a járulékos kockázat (a többletkockázat) változik meg, ahogy eltérő alapkockázatú populációk

kerülnek bevonásra a vizsgálatokba. Emiatt jellemzően a hányados mutatókat használják a hatás erősségének jellemzésére. Természetesen ezek nagysága is függhet az alapkockázattól. A heterogenitás vizsgálatának egyik legkorábbi módszere, a L'Abbé-ábra volt. Ezen a kimenetelnek az indexcsoportban mért gyakoriságát ábrázolják a referenciacsoportban észlelt gyakoriság függvényében (13.4. ábra).



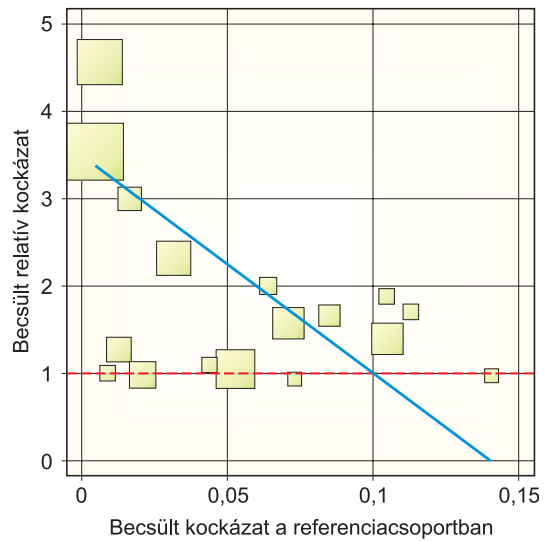
13.4. ábra. L'Abbé-ábra

A vizsgálatok mérete arányos a jelölés területével. A pontozott vonal az egyenlő kockázatok esetén várt eredményt jelöli.

Az ábráról nem könnyű leolvasni, hogy hogyan változik a hatás az indexcsoportban becslült kockázat függvényében. Az ábra egy módosított változatán a hatásmérő mutatót ábrázolják az index csoportban becslült kockázat függvényében (13.5. ábra).

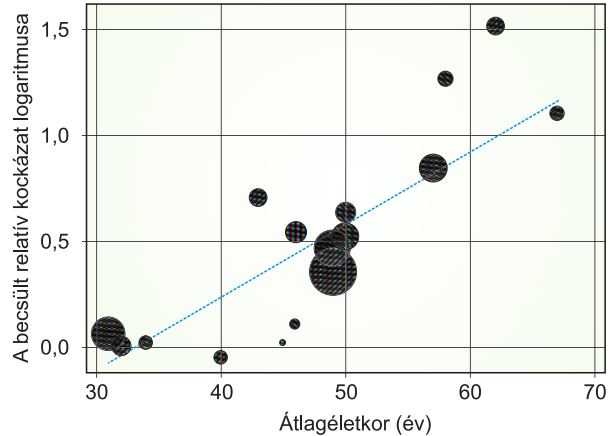
A példán látható, hogy az alapkockázat növekedésével az expozíció egyre kisebb mértékben növeli a kockázatot, illetve, hogy van jó néhány vizsgálat, amelyben alig észleltek hatást, és ezek az alapkockázat teljes tartományában előfordultak. A heterogenitást az alapkockázat eltéréseivel magyarázó módszerekkel itt nem részletezett statisztikai problémák merültek fel. Az elmúlt években ezekre születtek ugyan megoldások, de ezek a módszerek már komolyabb statisztikai ismereteket igényelnek.

A gyakorlat szempontjából hasznosabb, ha sikerül azonosítani a vizsgálatoknak, a betegpopulációknak valami olyan konkrét jellemzőjét, amely magyarázza a hatás heterogenitását. Azt a módszert, amely ennek a kérdésnek a vizsgálatára alkalmas, metaregresszióknak nevezik. A 13.6. ábra mutatja, hogy példánkban az expozíció hatása erősen összefügg az életkorral. Az idősebbek körében az expozíció jelentősen növeli a kockázatot, a fiatalokban kevés-



13.5. ábra. Módosított L'Abbé-ábra

A vizsgálatok mérete arányos a jelölés területével. A folytonos vonal becslült relatív kockázat a referenciacsoport becslült kockázatának függvényében (súlyozott lineáris regresszió). A pontozott vonal az egyenlő kockázatok esetén várt eredményt jelöli.



13.6. ábra. Metaregresszió

A vizsgálatok mérete arányos a jelölés területével. A szaggatott vonal a súlyozott regresszióegyenes.

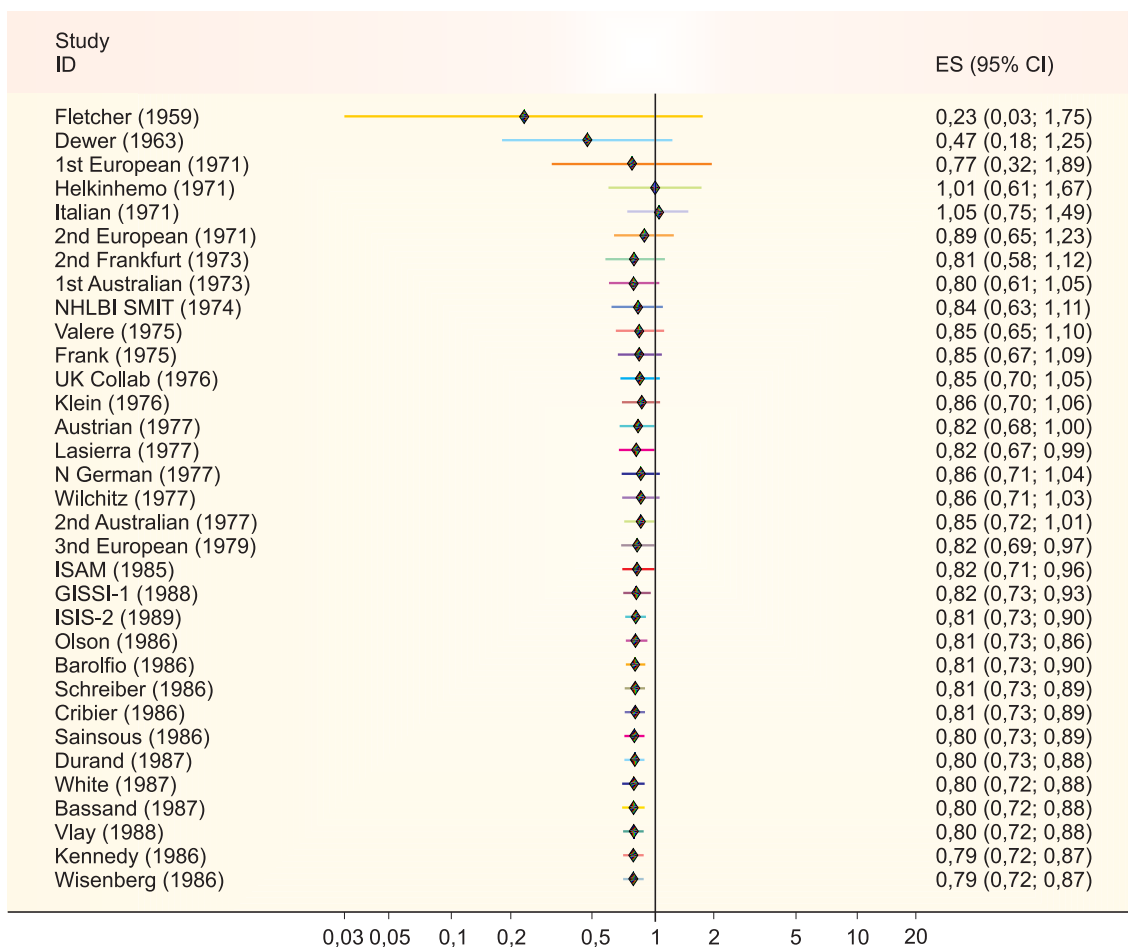
bé, illetve egyáltalán nem. Jelen esetben a tényleges hatás heterogenitásának teljes egészét az magyarázza, hogy a különböző vizsgálatokban eltérő volt a betegek életkora.

Kumulatív metaanalízis

A kumulatív metaanalízis nem technikájában tér el a korábban bemutatott módszerektől. A kumulatív metaanalízis során az elemzést újra és újra elvégzik, ahogy újabb eredmények születnek. A 13.7. ábrán látható elemzés a sztreptokináz három hónapos halálózásra kifejtett hatását mutatja akut szívinfarktusban.

A vizsgálatok melletti vonalak nem az egyes vizsgálatokban becsült hatást jelölik, hanem a kumulatív hatást, azaz a korábbi vizsgálatokkal együtt becsült hatást. Az ábrán az első vonal a Fletcher-féle vizsgálat eredményét mutatja, ezt pedig 32 metaanalízis

eredménye követi, mindig egy újabb vizsgálattal kiegészítve. A módszer alkalmas a tudományos bizonyítékok aktualizálására, ahogy újabb eredmények születnek. Az ábráról az is leolvasható, hogy már az 1970-es évek végére statisztikai értelemben meggyőző bizonyíték állt rendelkezésre a terápia hatásosságára vonatkozóan. Etikai kérdéseket is felvet, hogy ezután még 31 780 beteget soroltak be a véletlenszerűen sztreptokináz- vagy placebo-terápiára klinikai vizsgálatokban, azt feltételezve, hogy még nem gyűlt össze elégséges bizonyíték a trombolízis hatásosságára vonatkozóan.



13.7. ábra. A sztreptokináz hatása akut szívinfarktus 3 hónapos mortalitására

ES: effect size (jelen esetben a háromhónapos halálózás relatív kockázata), CI: konfidencia-intervallum.

Érzékenységvizsgálat

Az érzékenységvizsgálat során arra a kérdésre keresik a választ, hogy mennyire robosztus az eredmény. Így például vizsgálják azt, hogy hogyan változik az eredmény, ha az elemzésbe bevonják a minőségi kritériumok miatt kihagyott vizsgálatokat, vagy ha tovább szűkítik az elemzést a módszertanilag teljesen kifogástalan vizsgálatokra. Az érzékenységi elemzés

keretében vizsgálják, hogy mennyiben befolyásolja az eredményt egy-egy nagyon szélsőséges eredménnyel bíró vizsgálat. Hasonló kérdés, hogy mennyiben befolyásolja a választott statisztikai módszer az eredményt, hogy mennyire tér el egymástól a rögzített, illetve a véletlenszerű hatást feltételező elemzés.

A közelmúlt módszertani fejlesztései

Bizonyos esetekben klinikai vagy egészség-gazdaságtani szempontból fontos kérdés két olyan terápia hatásosságának összevetése, amelyeket nem vizsgáltak egymással szemben. Ugyanakkor, vannak olyan vizsgálatok, ahol ezeket a terápiákat más, azonos gyógyszerrel összevetve vizsgálták. Ma már elérhetőek olyan elemzési módszerek, amelyek képesek hitelesen megbecsülni két terápia egymással szembeni relatív hatásosságát egy vizsgálati háló alapján. A módszert *hálózatos metaanalízisnek* nevezik. Ez a

módszer Bayes-féle statisztikai elemzést igényel. A bayesi statisztika flexibilitása miatt egyre népszerűbb a klinikai vizsgálatok elemzésében és a metaanalízisek területén is. A WINBUGS software megjelenésével a technikai akadály is elhárult annak, hogy ezek az elemzések a metaregresszió, a hierarchikus metaanalízisek, a genetikai epidemiológiai vizsgálatok metaanalízise és a hálózatos metaanalízisek során teret nyerjenek.

Metaanalízis a bizonyítékok hierarchiájának csúcsán

A metaanalízist számos bizonyítékokon alapuló orvoslás tankönyv a terápiák hatásosságára vonatkozó tudományos bizonyítékok hierarchiájának a csúcsára helyezi. Fontos azonban észben tartani, hogy a metaanalízis egy vizsgálati forma. Annyi előnyt ígér az egyedi vizsgálatokkal szemben, hogy képes összefoglalni az egyedi vizsgálatok eredményét, amennyiben ezek konzisztensek. Ezáltal pontosabb eredményre vezet, mint az alapját képező egyedi vizsgálatok. Ezen kívül segítségével vizsgálhatóak az egyedi vizsgálatok inkonzisztenciái, esetleg azonosíthatók olyan tényezők, amelyek befolyásolják egy terápia vagy expozíció hatását. A metaanalízisek hitelessége azonban csakúgy, mint az egyedi vizsgálatoké, a megfelelő módszertanon múlik. Ráadásul rosszminőségű vizsgálatokból nem lehet jó minőségű metaanalízist készíteni. A gyakorlat számára ebből az következik, hogy a metaanalíziseket ugyanolyan kritikus értéke-

lésnek kell alávetni, mint bármely más kutatás eredményét, mielőtt azt tudományos bizonyítéknak fogadnák el.

Forrásirodalom

- Antman, EM, Lau, J, Kupelnick, B et al.: A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA*, 1992; 268: 240–248.
- Becker, BJ: Failsafe N or file drawer number. In Rothstein, AJ, Sutton, AJ, Borenstein M. (eds): *Publication bias in meta-analysis: prevention, assessment and adjustments*. Chichester, John Wiley & Sons, 2005.
- Begg, CB, Mazumdar, M: Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 1994; 50: 1088–1101.

- Burgess, S, Thompson, SG: CRP CHD Genetics Collaboration. Bayesian methods for meta-analysis of causal relationships estimated using genetic instrumental variables. *Stat Med* 2010; 29: 1298–1311.
- Chalmers, I: The lethal consequences of failing to make use of all relevant evidence about effects of medical treatments: the need for systematic reviews. In Rothwell, P (ed.): *Treating individuals – From randomised trials to personalised medicine*. London, 2007. Lancet, 37–58.
- Chalmers, TC: Problems induced by meta-analyses. *Stat Med*, 1991; 10: 971–979.
- DerSimonian, R, Laird, N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1986; 7: 177–187.
- Egger, M, Davey Smith, G, Schneider, M, Minder, C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997; 315: 629–634.
- Fahey, T: Registration of unpublished trials: a call to authors. *Br J Gen Pract*, 1998; 48: 1042.
- Greenland, S, Salvan, A: Bias in the one-step method for pooling study results. *Stat Med*, 1990; 9: 247–252.
- Higgins, J, Thompson, SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 2002; 21: 1539–1558.
- Jansen, JP, Crawford, B, Bergman, G, Stam, W: Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. *Value Health*, 2008; 11: 956–964.
- Jüni, P, Altman, DG, Egger, M: Systematic reviews in health care. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*, 2001; 323: 42–46.
- Koller, MT, Stijnen, T, Steyerberg, EW, Lubsen J: Meta-analyses of chronic disease trials with competing causes of death may yield biased odds ratios. *J Clin Epidemiol*, 2008; 61: 365–372.
- L'Abbé, KA, Detsky, AS, O'Rourke, K: Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*, 1987; 107: 224–233.
- Lau, J, Antman, EM, Jimenez-Silva, J, Mosteller, F, Chalmers, TC: Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1992; 327: 248–254.
- Liberati, A, Altman, DG, Tetzlaff, J et al.: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6: e1000100.
- Lunn, AJ, Thomas, A, Best, N, Spiegelhalter, D: WinBUGS – a Bayesian modeling framework: concepts, structure, and extensibility. *Stat Comput*, 2000; 10: 325–337.
- Maxwell, C: Clinical trials, reviews, and the Journal of Negative Results. *Br J Clin Pharmacol*, 1981; 11: 15–18.
- McIntosh, MW: The population risk as an explanatory variable in research synthesis of clinical trials. *Stat Med*, 1996; 15: 1713–1728.
- Moher, D, Jadad, AR, Nichol, G et al.: Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clin Trials*, 1995; 16: 62–73.
- Moher, D, Liberati, A, Tetzlaff, J et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009; 6: e1000097.
- Parmar, MKB, Torri, V, Stewart, L: Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*, 1998; 17: 2815–2834.
- Rücker, G, Schwarzer, G, Carpenter, JR, Schumacher, M: Undue reliance on I^2 in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*, 2008; 8: 79.
- Salanti, G, Ades, AE, Ioannidis, JP: Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*, 2011; 64: 163–171.
- Sharp, SJ, Thompson, SG, Altman, DG: The relation between treatment benefit and underlying risk in meta-analysis. *BMJ*, 1996; 313: 735–738.
- Simpson, EH: The Interpretation of interaction in contingency tables. *J Stat Soc Series B Stat Methodol*, 1951; 13: 238–241.
- Stern, JM, Simes, RJ: Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ*, 1997; 13: 640–645.
- Stroup, DF, Berlin, JA, Morton, SC et al.: Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 2000; 283: 2008–2012.
- van Houwelingen, HC, Arends, LR, Stijnen, T: Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med*, 2002; 21: 589–624.

14. A klinikai kutatások etikai vonatkozásai

Katona Éva

Etikai dilemmák a klinikai kutatásban

A klinikai kutatások célja végső soron a humán betegségek diagnosztikai, terápiás és prevenciók eljárásainak hatékonyabbá tétele, ami egyértelműen a beteg emberek, illetve a népesség javát szolgálja. A végső cél eléréséhez vezető út során, azaz a kutatási periódus alatt a kutatásban résztvevő egyes embereknek azonban nem minden esetben származik előnye a kutatás eredményeiből, sőt esetenként káros hatások is érhetik őket.

A klinikai kutatás és klinikai gyakorlat a szándék és célok tekintetében eltérőek, de egymást nem zárják ki kölcsönösen. A klinikai gyakorlat célja egy bizonyos egyénnél vagy egyének csoportjánál fennálló betegség vagy állapot diagnózisa, megelőzése, kezelése, gondozása azzal a céllal, hogy az egyén(ek)nek előnye származzék belőle. A klinikai gyakorlat olyan tevékenységek sorozata, mely a biztosítja a beteg jóllétét, és általa reális esély van a sikerre, azaz a gyógyulásra. Ezzel szemben a klinikai kutatásokban való részvétel bizonyos esetekben nem jár haszonnal a résztvevők számára. Ugyanakkor, egy jó klinikai kutatásban való részvétel során az egyén magas színvonalú beteggondozást és kezelést is kaphat, jóllehet ez közvetlenül nem célja a kutatásnak.

A klinikai kutatással kapcsolatban két alapvető etikai kérdés merül fel:

1. Végezhetünk-e kísérleteket embereken? Miért igen és miért nem?
2. Ha igen, hogyan tehetjük?

Az első kérdés tekintetében két versengő álláspont ismert: a) a klinikai kutatás értékes, mert gyakorlati tudást teremt, a gyógyítás fejlődését szolgálja. Az orvosi gondozás és/vagy népegészség javítása kívánatos, jó a társadalomnak. Az orvosok és más kutatók a kísérletek során megszerzett új ismeretek segítségével ezt a fejlődést szolgálják. Az új ismeretek szer-

zése során azonban minden tekintetben szigorúan kell eljárni, mert a gyakorlatban alkalmazott téves tudás veszélyes lehet. A szigorú feltételek mellett végrehajtott klinikai kísérlet fontos végső eszköz az orvosi és egészségügyi ellátás fejlődésében, amely nem volna lehetséges kutatás nélkül. b) Másrészt a sérthetlenség, a biztonság, a méltóság és a választás szabadsága minden egyén számára elengedhetetlen. Még ha el is fogadjuk, hogy a gyógyítás vagy az egészség javítása társadalmi érdek, és hogy a klinikai kutatás egy végső eszköz ennek elérésében, amikor emberek vesznek részt a kísérletekben, határokat kell megszabnunk. A klinikai kutatások során a kutatás alanyai tulajdonképpen eszközök. Mivel embereket soha nem használhatunk pusztán eszközként a cél eléréséhez, hanem őket tekintjük célként, a résztvevők tisztelete és védelme a legfontosabb a kutatás során.

Az elsődleges etikai feszültség a klinikai kutatásban tehát, hogy néhány embert megkérünk arra, vállaljon el bizonyos terhet vagy rizikót mint kísérleti alany azért, hogy mások vagy a társadalom számára értékes eredményeket kapjunk a kísérletek során. A kutatás kedvezményezettjei lehetnek néha a résztvevők is, de általában mások, akik hasonló betegségben szenvednek, vagy hasonló rizikóprofillal rendelkeznek, mint a résztvevők, valamint a jövőbeni betegek és a társadalom részesülnek az eredményekből. Ha embereket arra kérünk fel, hogy viseljenek el bármiféle rizikót, ártalmat vagy sérülést mások jólléte érdekében, ez a kihasználás lehetőségét is magában rejti. A klinikai kutatások etikai szabályozásának célja, hogy minimalizálja a kihasználás lehetőségét, és biztosítsa, hogy a kutatás alanyait ne „csupán használják”, hanem tisztelettel kezeljék őket, és védjék meg a jogukat és jóllétüket a kutatás időtartama alatt.

A klinikai kutatások szabályozásának története

Nürnbergi kódex (1947)

A humán kísérletekkel kapcsolatos etikai alapelvek fejlődésének története a II. világháborúig vezethető vissza, amikor a náci Németország koncentrációs táborok lakóinak ezreire hajtott végre „orvosi kísérleteket”. Többek között kísérleteket végeztek annak meghatározására, hogy az emberek mennyi ideig élnek fagyos vízben és nagy tengerszint feletti magasságban, vírusokkal oltottak be embereket, és mérgező anyagok bevitelére kényszerítették őket. A nürnbergi orvosper ítéletének egyik fejezete, mely orvostudományi kísérletekkel foglalkozott, Nürnbergi kódexként vált ismertté.

A nürnbergi bíróság tíz alapelvet fogalmazott meg az orvosi kísérletek alanyainak védelmében (ezek a pontok elsősorban az intervenciós tanulmányok esetén értelmezhetőek):

1. Elengedhetetlen követelmény a vizsgált ember önkéntes beleegyezése, a kísérleti alany teljes körű tájékoztatása, a kísérlethez való önkéntes, szabad hozzájárulás.
2. A kísérlet várható eredménye a társadalom számára hasznos és más módon el nem érhető legyen.
3. A kísérleteket állatkísérleteknek kell megelőznie.
4. Az eljárás nem okozhat sem fizikai, sem lelki szenvedést, károsodást.
5. A kísérlet nem vezethet a kísérleti alany halálához vagy megnyomorításához.
6. A kockázat mértéke nem haladhatja meg a várható pozitív eredmény mértékét.
7. Az esetleges ártalom kezelésére előre fel kell készülni.
8. A kísérleteket csak tudományosan minősített személyek vezethetik.
9. Az alany kívánságára a kísérletet bármikor azonnal abba kell hagyni.
10. Ha a kísérlet közben, annak folytatását a kutató veszélyesnek tartja, azt azonnal be kell szüntetnie.

Ez a kódex volt az első, formális etikai alapelv gyűjtemény az orvostudományban dolgozó kutatók számára.

Az Orvosok Világszövetsége Helsinki deklarációja (World Medical Association Declaration of Helsinki)

A Helsinki deklaráció meghatározó jelentőségű etikai alapelvek gyűjteménye, amelyek irányt mutatnak az orvosok és más tudományos munkatársak részére, akik embereken történő orvosi kutatásokban vesznek részt. Az elfogadása óta több alkalommal módosított deklaráció jelentős hatással van a nemzetközi, regionális és nemzeti etikai szabályozások megalkotására, illetve a jogalkotásra.

A Nürnbergi kódex alapelveinek elfogadása mellett, a Helsinki deklaráció elismeri, hogy a klinikai kutatások egy része a gyógyító munkához is kapcsolódik, és hangsúlyozza, hogy a kutatásban részt vevő betegek nem szenvedhetnek hátrányt az orvosi ellátás tekintetében. A Helsinki deklaráció szintén elismeri és törvényes kutatásként fogadja el azon emberekkel végzett kutatásokat, akik nem képesek saját maguk beleegyező nyilatkozatot adni, de akik helyett a törvényes képviselő megtette azt. A deklaráció szabályozza, hogy milyen feltételek fennállása esetén végezhető placebokontrollált kísérlet, és foglalkozik a kutatás eredményeinek közlésével kapcsolatos etikai követelményekkel is.

A deklarációban megfogalmazott morális követelményeket akkor is kötelesek betartani az orvosok és más kutatók, ha az adott ország szabályozása kevésbé szigorúan rendelkezik egyes kérdésekben.

A deklarációt 1964 júniusában Helsinki városában (Finnország) az Orvosok Világszövetsége (WMA) közgyűlésén fogadták el, majd:

- 1975: első módosítás, a WMA 29. közgyűlése, Tokió (Japán)
- 1983: második módosítás, a WMA 35. közgyűlése, Velence (Olaszország)
- 1989: harmadik módosítás, a WMA 41. közgyűlése, Hongkong
- 1996: negyedik módosítás, a WMA 48. közgyűlése, Sommerset West (Dél-Afrikai Köztársaság)
- 2000: ötödik módosítás, a WMA 52. közgyűlése, Edinburgh (Skócia)
- 2002: első tisztázás, Washington (USA)

2004: második tisztázás, Tokió (Japán)

2008: hatodik módosítás, a WMA 59. közgyűlése, Szöul (Dél-Korea)

Az Orvosok Világszövetsége Helsinkii deklarációja

A) Bevezetés

1. Az Orvosok Világszövetsége megalkotta a Helsinkii deklarációt, mint olyan etikai alapelveknek a gyűjteményét, amelyeknek az embereken történő orvosi kutatásokban érvényre kell jutniuk. Embereken történő kutatások alatt értendők mindazok a kutatások is, amelyek azonosítható emberi anyagokkal vagy azonosítható emberi adatokkal történnek.

A deklaráció etikai alapelveit egységes egészként kell tekinteni, az egyes paragrafusok csak a többi figyelembe vételével alkalmazhatók.

2. Habár a deklaráció elsősorban az orvosok részére szóló iránymutatás, a WMA felhívja a figyelmét más tudományos munkatársaknak is, akik embereken történő orvosi kutatásokban részt vesznek, az etikai alapelvek betartására.

3. Az orvos (kutató) kötelessége, hogy előmozdítsa és oltalmazza az emberek egészségét, beleértve azokat is, akik orvosi kutatásokban vesznek részt. Az orvos tudását és lelkiismeretét e feladat teljesítésének köteles szentelni.

4. Az Orvosok Világszövetsége Genfi deklarációja az alábbi szavakkal fejezi ki az orvosok kötelezettségét: „A betegem egészsége számomra a legfontosabb”, és az Orvosi etika nemzetközi kódexe kimondja, hogy „Az orvos csak a betege érdeke szerint cselekedhet, amikor betegét orvosi ellátásban részesíti”.

5. Az orvostudomány haladása orvosi kutatások eredményén alapul, amelyek végső soron emberen történő kutatásokat is magukban foglalnak. Megfelelő lehetőséget kell biztosítani a kutatásban való részvételre azon populációk számára is, akik a klinikai kutatásokban alulreprezentáltak.

6. Az embereken történő orvosi kutatásokban elsőbbséget kell biztosítani a kutatás alanyaként résztvevő személyek egészségének, érdekének mind a tudomány, mind a társadalom érdekei fölött.

7. Az embereken lefolytatandó orvosi kutatás elsődleges célja az, hogy általa tökéletesedjenek a megelőzési, diagnosztikai és terápiás eljárások, valamint jobban megértsük az adott betegség etiológiáját és patogenezisét. Még a legigazoltabb, profilaktikus, diagnosztikus és terápiás módszereket is csak a folytonos kutatás által lehet tökéletesíteni hatásos-

ságukat, eredményességüket, a betegek részére hozzáférhetőségüket és minőségüket tekintve.

8. A rutin orvosi gyakorlatban és az orvosi kutatásban a legtöbb profilaktikus, diagnosztikus és terápiás eljárásnak kellemetlenségei és kockázatai is vannak.

9. Az orvosi kutatásokra vonatkozó etikai normák előmozdítják az összes ember tiszteletben tartását, továbbá védelmezik az emberek egészségét és személyiségi jogait. Figyelembe kell venni mindenkor a gazdasági és egészségi szempontból hátrányos helyzetű egyéneket, ha ezek az orvosi kutatás alanyai lesznek. Különös figyelmet igényelnek azok, akik nem képesek beleegyezésüket a kutatáshoz megadni vagy visszautasítani és azok is, akik szabad elhatározásuk kinyilvánításától meg vannak fosztva. De azokra is különös figyelmet kell fordítani, akik személyesen nem látják hasznukat az adott kutatásból, annak eredményéből és azokra is, akik esetén maga a kutatás az egészségügyi ellátásukhoz kapcsolódik.

10. A kutató orvos kötelessége, hogy vegye figyelembe az emberen folytatandó kutatásokra érvényes hazai etikai, jogi és egyéb szabályozásokban lefektetett követelményeket, ugyanakkor természetesen a nemzetközi követelményeknek is megfelelően járjon el. Ebben az értelemben semmiféle nemzeti etikai, jogi vagy más szabályozásokban lefektetett követelmény nem gyengítheti, illetve nem küszöbölheti ki az ebben a Deklarációban a kutatás alanyaira vonatkozó oltalom bármely rendelkezését.

B) Valamennyi orvosi kutatásra vonatkozó alapelvek

11. Az orvosi kutatás lefolytatásában résztvevő orvos kötelessége, hogy a kutatás alanyaként szereplő személyek életét, egészségét, magánélethez fűződő jogát és emberi méltóságát oltalmazza.

12. Az emberen végzendő orvosi kutatás az általánosan elfogadott tudományos elveknek megfelelően kerüljön lefolytatásra, a tudományos irodalom alapos ismeretén alapuljon, valamint az információknak az adott kutatásra vonatkozó egyéb forrásait is vegye igénybe, és előzze meg a megfelelő laboratóriumi – vagy ahol alkalmazható, a megfelelő állatokon lefolytatott – kísérletes vizsgálat.

13. Megfelelő körültekintéssel kell a kutatásban eljárni, ha annak környezeti hatásai lehetségesek, valamint állatkísérletek alkalmazása esetén a résztvevő állatok higiénés tartásáról is gondoskodni kell.

14. Valamennyi, emberen végzendő kísérleti jellegű eljárás tervezésekor és kivitelezésekor világosan megfogalmazott experimentális protokoll szerint

kell cselekedni. A kutatási protokollnak mindig tartalmaznia kell a kutatás alanyaival kapcsolatos etikai megfontolásokról szóló nyilatkozatot, és azt az állítást, hogy a kutatás a deklarációban kifejtett alapelvekkel összhangban történik. A protokollnak tartalmaznia kell a finanszírozással, támogatókkal, intézményi kapcsolatokkal, egyéb lehetséges érdekkonfliktussal, a kísérleti alanyok ösztönzésével kapcsolatos információkat, valamint előzetes tervet a kutatásban való részvétel miatt elszenvedett ártalmak megszüntetésére/kompenzálására. A protokollnak tartalmaznia kell azokat az intézkedéseket, melyek alapján az alanyok a kutatás befejeződése után részesülhetnek az előnyösnek azonosított beavatkozásokban vagy egyéb megfelelő ellátásban.

15. Az elkészített protokollt áttekintésre, megjegyzés hozzáfűzésére, tanácsadásra, végül pedig elfogadás céljából az Etikai Bíráló Bizottsághoz kell eljuttatni. E bíráló bizottság függetlenségét oly módon kell kialakítani, hogy az a kutatást végzőktől, a kutatás szponzorától és minden illetéktelen befolyástól mentes legyen. Az így kialakított független bizottság feleljen meg azon ország törvényeinek és szabályozásainak, ahol a kutatás végbemegy. Az említett bizottságnak jogában áll a folyamatban lévő kutatást ellenőrizni.

16. Az emberen lefolytatandó orvosi kutatást csakis tudományos minősítéssel rendelkező személyek végezhetik, akik ugyanakkor klinikai kompetenciával rendelkező orvos felügyelete mellett folytatják a kutatást. A kutatás alanyaiért a felelősséget mindig az orvosi kompetenciával rendelkező személy köteles vállalni. A felelősséget soha nem lehet a kutatás alanyaira hárítani, még az esetben sem, ha az alany erre utaló nyilatkozatot adott.

17. Hátrányos helyzetű vagy kiszolgáltatott csoportokat érintő orvosi kutatás csak abban az esetben engedélyezhető, ha a kutatás megfelel a csoport egészségügyi szükségleteinek, és reális az esélye annak, hogy az adott csoportnak előnye származik kutatások eredményéből.

18. Minden, emberen lefolytatandó kutatás tervét előzetesen gondosan értékelni kell az előre látható kockázatok és terhelések tekintetében, amit össze kell vetni a kutatás alanyaira, illetve más személyekre eső esetleges előnyökkel. Ez a megállapítás nem zárja ki azt, hogy egészséges önkéntesek is részt vegyenek az orvosi kutatásokban a kutatás alanyai-ként. Minden kutatási tervezetet a nyilvánosság számára hozzáférhetővé kell tenni.

19. Minden klinikai kutatást szabadon elérhető adatbázisban kell regisztrálni az első résztvevő bevonása előtt.

20. Minden orvosnak kötelessége mindaddig tartózkodni egy adott, embereken tervezett kutatási programtól, amíg meg nem győződött, hogy az ezzel járó kockázatot kellőképpen felmérték, és az elháríthatónak, kezelhetőnek tűnik. A kutatást azonnal köteles abbahagyni, ha a kutatás alanyaira háruló tényleges kockázat meghaladja a kedvező hatás mértékét, vagy – ellenkezőleg, akkor is – ha már meggyőző bizonyítékot talál a kutatás pozitív és kedvező eredményéről.

21. Emberen (betegeken) csakis az esetben végezhető orvosi kutatás, ha ennek tárgya oly mértékben fontos, hogy meghaladja a kutatás alanyaira háruló – a kutatás lényegéből következő – kockázatokat és terheléseket. Ez fokozottan érvényes abban az esetben, amikor a kutatás alanyai egészséges önkéntesek.

22. Minden kutatásban résztvevő alany csakis önként és megfelelő felvilágosítását követően csatlakozhat a kutatási tervhez.

23. A kutatás alanyainak joga, hogy saját integritását megvédje, és e jogát mindenkor tekintetbe kell venni. Minden intézkedést meg kell tenni annak érdekében, hogy az alanyok magánélethez való jogát tiszteletben tartsák, az alany titkait, a felvilágosításának bizalmas voltát megőrizték, és a kutatás kihatását az alany testi és szellemi épségére, személyiségére minimalizálják.

24. Minden, emberen történő kutatás esetén a kutatás valamennyi lehetséges alanyát kellőképpen fel kell világosítani a kutatás céljairól, módszereiről, a kutatás anyagi támogatottságáról, mindennemű lehetséges és felvetődő érdekkonfliktusról, a kutatónak az intézményben betöltött helyzetéről, továbbá a kutatás feltételezhető eredményének tudományos hasznáról és a kutatás előrelátható kockázatairól, valamint a résztvevő alanyok által elszenvedendő lehetséges kellemetlenségekről. A kutatás alanyaival tudatni kell, hogy bármikor jogukban áll a részvételtől elállni, a beleegyező nyilatkozatot visszavonni, és tehetik ezt anélkül, hogy bármi sérelem érne őket. Miután a felelős orvos meggyőződött arról, hogy az alany teljesen megértette a felvilágosítást, megkéri, hogy adja lehetőleg írásban a szabad akaratából származó felvilágosítást követő beleegyezését (informed consent – a továbbiakban beleegyezés). Amennyiben ennek írásban történő dokumentálása nem lehetséges, a szóban történő

beleegyezést formálisan is dokumentálni és tanúkkal hitelesíteni kell.

25. Azonosítható emberi anyagokat vagy adatokat feldolgozó orvosi kutatások esetén az orvosoknak beleegyező nyilatkozatot kell szerezniük a minta gyűjtéséhez, analizálásához, tárolásához és/vagy ismételt felhasználásához. Azon esetekben, amikor a beleegyezés megszerzése nem lehetséges vagy befolyásolná az eredmény értékét, a kísérletek az etikai bizottság engedélye alapján elvégezhetők.

26. Az adott kutatásra vonatkozó beleegyezés megszerzésében a felelős orvos járjon el különös gonddal, ha a kutatás alanya valamilyen formában az orvossal szemben alárendelt helyzetben érezheti magát, vagy nem szabad emberként történik a bevonása. Ilyen esetekben a beleegyezést olyan orvos igyekezzék megszerezni, aki – bár teljesen ismeri a kutatási protokollt – nem tagja a kutatást végző csoportnak, és e vonatkozásban teljes mértékben függetlennek tekinthető.

27. Az esetben, ha a kutatás alanya törvény szerint inkompetens, cselekvőképtelen, vagyis testileg vagy szellemileg képtelen arra, hogy megadja a beleegyezését, vagy törvény szerint kiskorú, a kutató a beleegyezést a betegnek a jog által felhatalmazott képviselőjétől kell, hogy megszerezze az erre vonatkozó jogszabály által adott lehetőségeken belül. Az ilyen betegcsoport csakis az esetben vonható be az orvosi kutatásba, ha az általa képviselt csoport bevonása e csoport egészségének érdekében szükséges, és e kutatás nem végezhető el helyettük olyan egyéneken, akik törvényesen cselekvőképesek.

28. Ha egy személy a törvény szerint cselekvőképtelennek számít, mint amilyenek a kiskorú gyerekek, de szellemileg képes arra, hogy a kutatásban történő bevonásához megadja a beleegyezését, a kutató kötelessége ennek a beleegyezésnek a megszerzése, még akkor is, ha a beleegyezést már megszerezte a törvényesen felhatalmazott gondozójától.

29. Olyan egyéneken történő orvosi kutatás, akikről nem szerezhető be a beleegyező nyilatkozat – beleértve a meghatalmazottól származó beleegyezést vagy az előzetesen beszerzett beleegyező nyilatkozatot – csak abban az esetben végezhető, ha az adott testi/szellemi állapot, amely lehetetlenné teszi a beleegyezés megadását, e betegcsoport szükséges jellemzője. Annak különleges okai, hogy az ilyen állapotban lévő beteget bevonják a kutatásba, amely állapot lehetetlenné teszi részére beleegyezés meg-

adását, a kísérleti protokollban előre lefektetendő, hogy a protokoll engedélyezését végző bizottság ennek tudatában fontolhassa meg határozatát. A protokollban ki kell nyilvánítni, hogy a hiányzó beleegyezést a kutatás elvégzéséhez a lehető leghamarabb utólag meg kell szerezni vagy magától a beteg személytől vagy annak törvény által meghatalmazott képviselőjétől.

30. Mind a készülő közlemény szerzőinek, mind a kiadójának etikai kötelezettségei vannak. A kutatás eredményeinek közlésében a kutató kötelezettsége az eredmények pontos adatainak feltüntetése. Eredményei akár pozitívak, akár negatívak, közzelendők vagy más formában hozzáférhetővé teendők. A publikációnak tartalmaznia kell a kutatás finanszírozásának forrását, az intézményben a kutatók helyzetét és mindenféle lehetséges érdekkonfliktust. Olyan közlemény, amely nem áll összhangban e deklarációban lefektetett elvekkel, nem fogadható el közlésre.

C) Kiegészítő elvek olyan orvosi-biológiai kutatásokhoz, amelyek az orvosi beteggondozás keretében történnek.

31. Az orvos összekapcsolhatja a beteggondozást a klinikai kutatással, de csak olyan mértékben, ahogyan a kutatás igazolható annak elvárható profilaktikus, diagnosztikai vagy terápiás értéke szerint. Ha az orvosi kutatás beteggondozáshoz kapcsolódik, kiegészítő kívánalmakat szükséges figyelembe venni a betegek érdekében, akiken a kutatás történik.

32. Az új módszer előnyeit, kockázatait, terheléseit és a hatékonyságát összehasonlítva kell vizsgálni az abban az időben alkalmazott legjobb profilaktikus, diagnosztikus és terápiás módszerekkel szemben. Ez nem zárja ki a placebo vagy a kezelés nélküli ellátás alkalmazását olyan tanulmányokban, ahol nem áll rendelkezésre igazoltan hatásos profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás módszer. A placebo-kontrollált kísérlet etikailag elfogadható lehet bizonyított terápiás eljárások megléte esetén is, de a következő feltételek szükségesek:

- Ahol feltétlenül szükséges és tudományosan helytálló módszertani okok miatt szükséges meghatározni egy profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás eljárás hatásosságát vagy biztonságát.
- Ahol egy profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás eljárást kisebb jelentőségű körülmény szempontjából vizsgálnak, és a placebót kapó résztvevők nincsenek kitéve komoly vagy visszafordíthatatlan károsodás kockázatának.

A Helsinki nyilatkozat minden egyéb óvintézkedéséhez ragaszkodni kell, különösen a megfelelő etikai és tudományos szakvélemény követelményéhez.

33. A tanulmány befejeztével minden olyan beteg részére, aki részvételét vállalta, a kutatásban a legjobbnak bizonyult legjobb profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás módszert hozzáférhetővé kell tenni.

34. Az orvos kötelessége, hogy a betegellátás kapcsán végzendő kutatásról, arról, hogy ez a betegellátás mely területét veszi célba, teljes felvilágosítást nyújtson betegeinek. Amennyiben beteget elutasítja a kutatásban a részvételét, ez a tény semmiképpen nem zavarhatja meg az orvos–beteg kapcsolatot.

35. Egy olyan beteg kezelésében, ahol semmilyen igazolt profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás

módszer még nem ismeretes, vagy az eddigi módszerek hatástalanoknak bizonyultak, az orvos – betegnek beleegyezése után – szabadon alkalmazhat eddig még nem igazolt, új, profilaktikus, diagnosztikus és terápiás módszereket az esetben, ha az orvos megítélése szerint az új, általa alkalmazandó módszer alkalmas az élet megőrzésére, az egészség helyreállítására, a szenvedés mérséklésére. Ahol lehetséges, ezeket az új módszereket a kutatás tárgyává kell tenni, megtervezve a biztonságosság és a hatásosság ellenőrzését. Minden esetben gondosan fel kell jegyezni az új ismeretekről szóló adatokat, és ha megfelelőnek tűnnek, közölni kell azokat. A deklaráció egyéb, érvényesíthető irányvonalát ilyenkor is követni kell.

Az Oviedói egyezmény az ember jogainak és méltóságának védelméről, tekintettel a biológia és az orvostudomány alkalmazására

Az Európa Tanács tagállamai és más európai közösségi tagállamok hozták létre 1997-ben az Oviedói egyezményt, melynek legfőbb célja, hogy segítse a személyek alapvető jogainak, méltóságának, önazonosságának biztosítását és védelmét a biológia és az orvostudomány gyakorlati alkalmazása kapcsán. Az egyezmény megalkotása során figyelemmel voltak az alábbi nyilatkozatokra: Az Emberi jogok egyetemes nyilatkozata (Egyesült Nemzetek Szövetségének közgyűlése, 1948. december 10.); Egyezmény az emberi jogok és alapvető szabadságok védelméről (Európa Tanács, 1950. november 4, majd többször módosítva); Európai Szociális Karta (Európa Tanács, 1961. október 18.); Civil és politikai jogokról, valamint a gazdasági, szociális és kulturális jogokról szóló nemzetközi egyezmények (ENSZ, 1966); Egyezmény az egyének védelméről a személyes adatok gépi feldolgozása során (Európa Tanács 1981. január 28.); Gyermek jogairól szóló egyezmény (ENSZ közgyűlése, 1989. november 20.)

Az Oviedói Egyezmény számos olyan alapvető és szabályt tartalmaz, melyet az aláíró államoknak az elfogadás után be kell építeniük saját jogrendszerükbe. Alapvető szabály, hogy az ember érdeke és jólléte elsőbbséget élvez a társadalom vagy a tudomány

puszta érdekével szemben. (A Magyar Országgyűlés az emberi jogokról és a biomedicináról szóló egyezményt, valamint az egyezménynek az emberi lény klónozásának tilalmáról szóló, Párizsban, 1998. január 12-én kelt kiegészítő jegyzőkönyvét a 2002. évi VI. törvényben hirdette ki).

A preambulumban fogalmazódik meg többek között az emberi lény tiszteletben tartásának szükségessége mind egyéni, mind az emberi fajhoz tartozó mivoltában, elismerve méltósága biztosításának jelentőségét. A biológia és az orvostudomány nem megfelelő alkalmazása az emberi méltóságot veszélyeztető cselekményekhez vezethet, a biológia és az orvostudomány előrehaladását a jelen és a jövő nemzedékek javára kell felhasználni, nemzetközi együttműködés szükséges annak érdekében, hogy az egész emberiség élvezze a biológia és az orvostudomány eredményeit, elismerve a nyilvános vita szorgalmazásának jelentőségét a biológia és az orvostudomány alkalmazása által felvetett kérdésekről és az azokra adandó válaszokról.

Az egyezmény V. fejezete tárgyalja a tudományos kutatással kapcsolatos irányelveket:

Általános szabály, hogy a tudományos kutatás a biológia és az orvostudomány vonatkozásában sza-

badon gyakorolható, amennyiben az egyezmény rendelkezéseit és az emberi lényt védelmező, egyéb jogi rendelkezéseket betartják.

A fejezet foglalkozik a magukat kutatásnak alávető személyek védelmével, különös tekintettel a kutatásba való beleegyezésük képességével nem rendelkező egyének védelmével és az embriókon végzett, in vitro kutatás feltételeivel.

Az egyezmény számos, részben a technika és a tudomány fejlődése miatt újonnan felmerülő, szabályozandó területet nem érintett, ezért 2005. szeptember 28-án Genfben egy, az orvosbiológiai kutatásokkal foglalkozó kiegészítő jegyzőkönyvet fogadtak el (Az emberi jogokról és a biomedicináról szóló egyezmény orvosbiológiai kutatásokról szóló Kiegészítő jegyzőkönyve) azzal a céllal, hogy az Európai Közösség tagjai között minél nagyobb egység valósuljon meg. A Kiegészítő jegyzőkönyvet Magyarországon a 2006. évi LXXXI. törvényben hirdették ki.

A Kiegészítő jegyzőkönyvben védelemben részesítik minden emberi lény méltóságát és önazonosságát, és megkülönböztetés nélkül, mindenki számára biztosítják sérthetlenségének és jogainak, valamint alapvető szabadságjogainak tiszteletben tartását az emberi lényeken végzett beavatkozásokkal járó orvosbiológiai kutatások vonatkozásában. A „beavatkozás” kifejezés magában foglalja a fizikai beavatkozást és minden egyéb beavatkozást, amennyiben az az érintett személy lelki egészségére nézve kockázattal jár. A jegyzőkönyv rendelkezéseit kell alkalmazni minden, az egészségügy területén emberi lényeken végzett beavatkozással járó kutatási tevékenységre. A Kiegészítő jegyzőkönyv nem alkalmazandó az embriókon végzett in vitro kutatásra, de alkalmazandó a magzatokon és embriókon végzett in vivo kutatásra.

A Kiegészítő jegyzőkönyv az alábbi fontosabb területeket szabályozza:

- Előírja minden kutatási terv független etikai bizottság általi vizsgálatát, útmutatást ad ennek kivitelezésére (hogyan álljon fel és működjön a bizottság, milyen információkat tartalmazzon a kutatási terv).
- Mielőtt az érintett személyek beleegyezését kérnék, a kutatásba bevonni kívánt személyeket megfelelően és érthetően tájékoztatni, a tájékoztatást dokumentálni kell (mire terjedjen ki a tájé-

koztatás, pontosan milyen témaköröket tartalmazzon a tájékoztató).

- Semmilyen kutatás sem végezhető emberen az érintett személy tájékoztatását követő, szabad, kifejezett, konkrét és dokumentált beleegyezése nélkül. A kutatásban való részvételhez adott beleegyezés megtagadása vagy annak visszavonása nem eredményezhet semmilyen formájú hátrányos megkülönböztetést az érintett személy számára, különösen az orvosi ellátáshoz való joga tekintetében. Amennyiben az érintett személy beleegyezési képessége tekintetében kétség merül fel, megfelelő eljárásoknak kell rendelkezésre állniuk a személy beleegyezési képességének vizsgálatára.
- A kutatási részvételbe való beleegyezési képességgel nem rendelkező személyek védelme érdekében szabályozza, hogy mely feltételek együttes fennállása esetén szabad kutatást folytatni ezen résztvevőkkel.
- Szabályozza, hogyan lehet kutatást végezni különleges helyzetekben (terhesség vagy szoptatás alatt, sürgős klinikai állapotban lévő betegen, szabadságuktól megfosztott személyeken)
- Utasításokat tartalmaz a biztonság növelése érdekében (kockázat és a teher minimálisra csökkentése, az egészségi állapot kivizsgálása, a szükséges klinikai beavatkozások biztosítása, a fejlődés új eredményeinek figyelembe vétele)
- Foglalkozik az adatvédelem és a tájékoztatáshoz való jog kérdéseivel, az eredmények hozzáférhetőségével.

Az aláírók megfelelő szankciókat helyeznek kilátásba a Kiegészítő jegyzőkönyv előírásainak megsértése esetére.

A Kiegészítő jegyzőkönyv egyetlen rendelkezése sem értelmezhető úgy, mint amely korlátozza vagy más módon érinti valamely ország számára a lehetőséget arra, hogy szélesebb körű védelmet biztosítson a kutatásban résztvevők számára, mint amelyet a jelen Kiegészítő jegyzőkönyv előír.

A tudományos fejlődés figyelemmel kísérése érdekében a Kiegészítő jegyzőkönyvet a hatályba lépésének dátumától számítva legkésőbb öt év elteltével, majd azt követően a bizottság által meghatározott időközönként meg kell vizsgálni.

Az orvostudományi kutatások etikai vonatkozásaival kapcsolatos nemzetközi irányelvek, ajánlások

1. A EU 2005/28/EK irányelve a helyes klinikai gyakorlat elveinek és részletes iránymutatásainak megállapításáról az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerkészítmények, valamint az ilyen termékek gyártási vagy behozatali engedélyezésének tekintetében. (http://www.ett.hu/nemzajanl/2005_28.pdf)
2. Helsinkai deklaráció (<http://www.ett.hu/nemzajanl/hny.htm>)
3. Oviedói egyezmény: Az emberi jogokról és a biomedicináról (<http://www.ett.hu/nemzajanl/ovejbm.htm>)
4. Oviedói egyezmény kiegészítő jegyzőkönyve: Az emberi lény klónozásának tilalmáról <http://www.ett.hu/nemzajanl/ovklon.htm>
5. Oviedói egyezmény kiegészítő jegyzőkönyve: Az emberi eredetű szervek és szövetek átültetéséről <http://www.ett.hu/nemzajanl/ovtrans.htm>
6. A Helyes klinikai gyakorlat irányelvei (ICH-GCP) (<http://www.ett.hu/nemzajanl/gcp.pdf>)
7. Az EU 2001/20/EK irányelve a gyógyszerekkel és vizsgálati készítményekkel tervezett klinikai kutatásokról (http://www.ett.hu/nemzajanl/2001_20.pdf)
8. The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research (<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>)
9. Genfi deklaráció. International Code of Medical Ethics (<http://www.wma.net/e/policy/c8.htm>)

A klinikai kutatások etikai alapjai

A különböző etikai kódexekben, nyilatkozatokban és az irodalomban található irányelvek szintézise alapján az etikus klinikai kutatásoknak a következő kritériumoknak kell megfelelniük:

- Társadalmi vagy tudományos érték
- Érvényesség
- A vizsgálati alanyok helyes beválasztása
- Kedvező kockázat-haszon arány
- Független értékelés
- Tájékozott beleegyezés
- A kutatásba bevont alanyok tisztelete
- Összeférhetlenség hiánya vagy deklarált és ellenőrzött volta

Társadalmi vagy tudományos érték és érvényesség

Az etikus kutatás elsődleges követelménye, hogy a kutatott kérdés érdemi legyen, azaz társadalmi, tu-

dományos vagy klinikai jelentőséggel bírjon. A kutatás akkor értékes, ha a kérdésekre kapott válaszok gyakorlati vagy felhasználható tudást nyújtanak az emberi szervezet egészséges működésének megértéséhez, a betegségek leküzdéséhez. A kapott eredmény értéke szempontjából annak használhatósága a fontos, függetlenül attól, hogy az eredmény pozitív vagy negatív. Az érték azért követelmény, mert nem etikus ráfordításokat eszközölni, ill. embereket arra kérni, hogy kényelmetlenségnek, rizikónak tegyék ki magukat társadalmilag értéktelen célok miatt. A kutatásnak megfelelő és megvalósítható vizsgálati tervvel és vizsgálati végpontokkal, jól megválasztott módszerekkel, megvalósítható stratégiával kell rendelkeznie ahhoz, hogy érvényes és értelmezhető adatokat biztosítson. A rosszul megtervezett kísérletek – pl. nem megfelelő statisztikai erővel, kevés adattal bíró vagy rosszul megválasztott, alkalmatlan módszerekkel végrehajtott kísérletek – ártalmasak, mert emberi és anyagi forrásokat pazarolnak bármiféle értékelhető haszon nélkül.

A vizsgálati alanyok helyes beválasztása

A vizsgálati alanyok helyes beválasztásához elsődleges szempont kell, hogy legyen a tudományos cél, figyelembe véve az alanyok sérülékenységet, a várható kockázatokat és hasznot. A helyes eljárás során tehát az alanyok beválasztása tudományos szempontok szerint történik, és nem azért, mert könnyen elérhetők vagy befolyásolhatók, vagy, mert előnyös vagy előnytelen a kutatásban való részvételük. Külön figyelemmel kell lenni a sérülékeny alanyok kutatásba való beválasztásának és azon alanyok beválasztásának indoklására, akik előnyre tehetnek a kutatásban való részvételből. Mivel a megfelelő indoklás nélküli kizárás szintén igazságtalan, a beválasztási feltételeknek olyan szélesnek kell lenniük, amennyire a tudományos célok és a kutatás várható kockázatai lehetővé teszik. A tudományos szempontoknak megfelelő alanyokat vagy csoportokat úgy kell kiválasztani, hogy a haszon és teher eloszlása egyenletes, valamint a kockázat minimális, a haszon maximális legyen.

Sérülékenynek tekintjük az alanyokat, ha nem képesek képviselni vagy megvédeni az érdekeiket, vagy nem képesek beleegyező nyilatkozatot adni. Bizonyos esetekben nehéz meghúzni a határt, ki tekinthető sérülékenynek és ki nem, ezért akkor járunk el helyesen, ha a tudományos szempontok szerint megfelelő alanyok közül először a legkevésbé sérülékeny alanyokat választjuk be a kísérleti csoportba. Így pl. egy korai gyógyszer-biztonságossági vizsgálat során a felnőtteket a gyermekek előtt, és a beleegyezést adó felnőtteket a beleegyezésre nem képes felnőttek előtt vonjuk be.

Bizonyos csoportokat, mint az állapotos nők, magzatok, gyermekek, kiszolgáltatott csoportok (pl. elítéltek) külön figyelemben kell részesíteni. Hátrányos helyzetű vagy kiszolgáltatott csoportokat érintő orvosi kutatás csak abban az esetben végezhető, ha a kutatás megfelel a csoport egészségügyi szükségleteinek és minimális kockázattal jár, vagy amennyiben a várható kockázat a minimálist meghaladja, ha ésszerű valószínűséggel állítható, hogy terápiás előnye származik az adott csoportnak a kutatások eredményéből, vagy a kockázatot az adott betegséggel kapcsolatos tudományos kérdés jelentősége ellensúlyozza. Gyermekek bevonása a klinikai kutatásokba csak akkor lehetséges, ha a gyermek képviselője, ha-

tóság vagy törvény által kijelölt személy vagy testület engedélyezi. A gyermek véleményét, korának és érettségi fokának megfelelően egyre meghatározóbb mértékű tényezőként, ekkor is figyelembe kell venni.

Az alanyok igazságos kiválasztásánál tekintettel kell lenni a választás következményeire is. Pl. ha nőket, a kisebbség tagjait vagy gyermekeket nem vonunk be egy adott beavatkozással kapcsolatos tanulmányba, a kutatás eredményét nehéz és esetleg veszélyes lehet alkalmazni ezeken a csoportokon. Ezért a vizsgálati populációban megfelelően reprezentáltak kell lenni azoknak a csoportoknak, melyek nagy valószínűséggel a későbbiekben alanyai lehetnek a kutatás során vizsgált beavatkozásnak.

Vitatott kérdés, hogy az igazságosság megköveteli a kísérleti alanyok részesülését a kutatás anyagi hasznából. Ez azonban azt jelentené, hogy a kísérleti alanyokat csak olyan kutatásokba lehetne beválasztani, amelyből hasznuk származik, és nem kérhetnénk, hogy viseljék azon kutatások terheit, melyek nem járnak anyagi haszonnal.

Kedvező kockázat-haszon arány

A kockázat és haszon aránya egy kutatásban akkor kedvező, ha az alany vagy a társadalom haszna indokoltá teszi a kockázat vállalását, és a kutatást úgy tervezték, hogy minimális kockázat mellett maximális hasznot eredményezzen a résztvevőknek. A jótékony etikai alapelve arra kötelez bennünket, hogy (1) ne ártsunk, (2) maximáljuk a lehetséges előnyöket, ugyanakkor minimálisra csökkentjük az esetleges ártalmakat. Az általánosan elfogadott alapelvek szerint senki nem árthat szándékosan egy másik embernek, a haszon ellenére sem, ami elérhetővé válik mások számára. A vizsgálatvezetők és etikai bizottságok számára kihívást jelent annak eldöntése, hogy mikor indokolt a haszon keresése egy kutatásban a kockázat mellett is, és mikor jobb lemondani a haszonról a kockázatok elkerülése érdekében. Ezt a tevékenységet nevezzük kockázat-haszon becslésnek. A kockázatok kiszámítása és a kutatás kockázat-haszon arányának mérése bonyolult feladat. A tanulmányt megtervező kísérletvezetőknek fontolóra kell venniük, hogy a résztvevők kockázattal vállalását indokolja-e a megszerzendő információ értéke. A tanulmány engedélyezése során az etikai bizottság első lépésben azonosítja a lehetséges kockázatokat és

hasznot, megállapítja, hogy a kockázat-haszon arány elég kedvező-e ahhoz, hogy a tervezett vizsgálat elindulhasson, vagy módosításra szorul, esetleg elutasításra kerül. A kockázat-haszon becslés során a kockázatok és előnyök számos típusával számolhatunk, melyek lehetnek: fizikai, pszichológiai, társadalmi, gazdasági vagy jogi természetűek. Pl. egy genetikai tanulmányban a fizikai kockázat a vérvételre vagy a bucca nyálkahártyájáról történő mintavételre korlátozódik, és a lehetséges pszichológiai és szociális kockázatok becslése itt fontosabb lehet. A vizsgálatvezetők, értékelők és potenciális vizsgálati alanyok valószínűleg nemcsak más távlatokból tekintenek a tervezett kutatásra, hanem eltérően mérik a kockázatokot és az előnyöket is. Pl. a kutatási tervet bíráló bizottság csak az egészséggel kapcsolatos előnyeit tekinti a kutatásnak a kockázatok ellenében, míg a kutatás alanyai valószínűleg tekintetbe veszik az egészségügyi ellátást vagy anyagi kompenzációt is, mint jelentős hasznot, mely a részvétel felé billenti el az egyensúlyt.

A kockázat-haszon becslés nem egyszerű vagy könnyű folyamat, azonban ez nem csökkenti semmivel a jelentőségét. Az alanyok vagy a társadalom kockázatának és hasznának óvatos becslése, és annak megfontolása, hogy milyen kockázattal jár, ha nem végezzük el a kísérleteket, a legfontosabb lépés a klinikai kutatás etikai szempontból történő értékelésében.

Független értékelés

A független értékelés során olyan különböző szakértelemmel bíró személyek vizsgálják, hogy a kutatás megfelel-e az előírt etikai követelményeknek, akiknek nem fűződik személyes vagy üzleti érdekeltégük a kutatáshoz. A legtöbb klinikai kutatásnál ezt az értékelést független értékelő bizottság vagy kutatásetikai bizottság végzi. Ennek a testületnek minden indokolatlan külső befolyásolástól mentesen kell működnie, a tagok összetételének lehetővé kell tennie, hogy az értékelés kellően tükrözzön szakmai és laikus álláspontokat is.

Az etikai bizottságnak meg kell győződnie arról, hogy a kutatásban részt vevő személyek nincsenek indokolatlan befolyásolásnak kitéve, ideértve az anyagi természetű befolyásolást is. Ebben a tekintetben különös figyelmet kell fordítani a sérülékeny és érdekei védelmére képtelen vagy másoktól függő személyekre.

Tájékozott beleegyezés

A klinikai kutatás egyik legfontosabb tényezője a résztvevők beleegyező nyilatkozata. Ez nem pusztán egy dokumentum, melynek aláírásával a résztvevő beleegyezik a kísérletekben való részvételbe, hanem egy folyamat, mely az adott egyén részvételének végéig tart.

A folyamat a lehetséges alanyok toborzásával kezdődik, amikor a potenciális jelentkezőknek elmagyarázzák a tervezett kutatások célját, tájékoztatást kapnak a tervezett kezelésekről/beavatkozásokról, a kockázati tényezőkről, a lehetséges haszonról, az egyéb lehetséges kezelési módokról. A beteg-tájékoztatót (ill. önkéntes tájékoztatót) a jelentkezők írásban is megkapják. A jelentkezők kérdéseket tehetnek fel, melyekre kielégítő válaszokat kell, hogy kapjanak. Fontos követelmény, hogy az írásos beleegyező nyilatkozat nyelvezete, megfogalmazása, az orvosi kifejezések magyarázata könnyen érthető legyen a feltételezett résztvevők számára. Végül, ha a potenciális résztvevő mindent tisztán megértett, akkor az előre elkészített beleegyező nyilatkozaton aláírásával igazolja, hogy önkéntes döntés alapján részt kíván venni a kutatásban és elfogadja a feltételeket. A beleegyező nyilatkozat tulajdonképpen a felek közötti szerződésnek felel meg, a kísérlet csak ennek a dokumentumnak az aláírása után kezdődhet el. Az Intézményi Kutatásetikai Bizottság egyik legfontosabb feladata annak ellenőrzése, hogy a beleegyező nyilatkozat megfelel-e ezeknek a kritériumoknak, és tartalmaz-e minden fontos elemet, melyet a vonatkozó szabályok előírnak.

A vizsgálatok folyamán a vizsgálati alanyok folyamatos tájékoztatása szükséges az új információkról, ami megváltoztathatja a kutatásokban való további részvételi szándékukat. Hosszú távú vizsgálatok során a nyilatkozatok időnkénti felülvizsgálata szükséges a bekövetkezett változások függvényében, és a kísérleti alanyok bármikor szabadon módosíthatják vagy visszavonhatják a beleegyezésüket.

Habár a klinikai kutatás egyik legfontosabb tényezője a résztvevők beleegyező nyilatkozata, a valószínűleg nagy kihívás valóban minden szempontból tájékozott beleegyezést elérni. Sok esetben nem dönthető el egyértelműen, mennyi információt megfelelő közölni. Bonyolult klinikai tanulmányokban az írott beleegyező dokumentumok hosszúak és összetettek, és sokszor nem világos, milyen mennyiség-

gű információ növeli vagy akadályozza a megértést. A szóbeli és írásos tájékoztatás megfelelő keveréke hatásos lehet, a két forma aránya változhat a kutatás bonyolultságának és az alany egyedi szükségletének függvényében. Az információ mennyisége mellett a megértést az is befolyásolhatja, hogy ki és milyen módon közli az információkat. Bizonyos esetekben az információközlés hatásosabb, ha csoportos tájékoztatást vagy nyomtatott, video vagy más média-prezentációt alkalmaznak.

Szintén kihívás annak eldöntése, hogy az alany képes-e beleegyezést adni, és megértette-e a közölt információkat. A beleegyezés képességének megítélésakor figyelembe lehet venni az alany képzettségét, a tudományban, kutatásban való ismereteit, szellemi vagy döntési gyengeségét. Bizonyos esetekben mentális betegség, depresszió, betegség, kétségbeesés vagy fájdalom csökkentheti az egyén képességét, hogy megértse és feldolgozza az információkat.

A beleegyezésnek minden esetben önkéntesnek kell lennie. Az életkörülmények és a korábbi tapasztalatok miatt a döntések azonban soha nem mentesek a befolyástól. Terminális vagy krónikus betegségek, más kezelések miatti kimerültség, betegségbiztosítás hiánya limitálhatja az alany szabad választását, de nem teszi a döntést szükségszerűen akaratlanná. Anyagi juttatás és egyéb ösztönzések, az egészségügyi dolgozók iránti bizalom, a klinikai ellátástól való függőség, családi nyomás és más tényezők gyakran befolyásolják a döntést a kutatásban való részvételtől. Nem egyszerű megtalálni azt a pontot, amikor ezeket az egyébként elfogadható hatásokat figyelembe kell venni az alany bevételekor. Mindezen tényezőket feltérképezve, fontos annak biztosítása, hogy az alany nem mondhasson a kutatásban való részvételre, és emiatt hátrányt a továbbiakban ne érhesse.

A kutatócsoport és az alanyok közötti folyamatos párbeszéd, a felmerülő kérdések megválaszolása, a várakozási idő a tájékoztatás és a részvétel melletti döntés között, a családtagokkal való konzultáció lehetősége, az alternatívák világos megértése és más stratégiák segíthetik a tájékozott beleegyezés folyamatát.

Amennyiben a kutatás alanyai nem képesek beleegyezést adni, a részvételre való engedélyt a törvény által kijelölt személytől vagy testülettől szükséges megszerezni. A kísérleti terv készítésekor nagyon szigorúan vizsgálni kell, hogy

valóban elengedhetetlen-e a beleegyezésre képtelen alanyok bevonása.

A kutatásba bevont alanyok tisztelete

A beleegyezést követően a kutatás alanyai továbbra is tiszteletet érdemelnek a tanulmány ideje alatt és azt követően is. A tiszteletet az alábbi módokon biztosíthatjuk:

- Megfelelő, folyamatos klinikai ellenőrzéseket szükséges végezni, figyelni kell a résztvevők kényelmére.
- A kísérleti beavatkozások mellékhatásait és az esetleges kutatással kapcsolatos sérüléseket kezelni kell.
- A résztvevőktől gyűjtött személyes információkat szigorúan bizalmasan kell kezelni. Ha az adatok publikálásra kerülnek, akkor megfelelően el kell fedni azokat, úgy, hogy a személy senki által ne legyen azonosítható, hacsak erre vonatkozóan korábban beleegyező nyilatkozatot nem adott. A titoktartás megszegése megbélyegzést vagy diszkriminációt okozhat, különösen, ha a kutatás olyan érzékeny területeket érint, mint a pszichiátriai betegségek, az alkoholizmus, a szexuális viselkedés. A minták, az adatok és a vizsgálati eredmények kódolt kezelését a szabályoknak megfelelően kell végezni. A résztvevőkkel közölni kell a titoktartási szabályokat. A titoktartás sérülhet, mikor a kutatási eredményeket felülvizsgálják, vagy olyan esemény következik be, amikor hivatalosan közölni kell az eredményt. A kutatók morális és jogi kötelessége a titoktartás felülbírálata a károkozás megakadályozása céljából, olyan helyzetekben, mint pl. gyermekbántalmazás, bizonyos fertőző betegségek, pszichiátriai betegek által okozott erőszakos fenyegetés. Azokban a kutatási programokban, ahol hasonló helyzetek előfordulhatnak, a kutatási tervnek tartalmaznia kell a személyzet feladatait a helyzet megoldása érdekében, és a résztvevőket tájékoztatni kell ezekről az előírásokról.
- A kutatási alanyokat emlékeztetni kell azon jogukra, hogy bármikor, következmények nélkül kiléphetnek a kutatásból. A klinikai állapot változása esetén a beleegyezést újra meg kell erősíteni. Az adott kutatásból és más kutatásokból származó

zó információkat, melyek befolyással lehetnek az alany további részvételi szándékára, azonnal meg kell osztani a résztvevőkkel.

- A kísérletvezetőknek terveket kell készíteni arra, hogyan segíthetik a folyamatos hozzáférést a sikeres beavatkozásokhoz és az eredmények megfelelő, gyors értékelését a kutatás befejeződése után.

Összeférhetetlenség a klinikai kutatásban

Alapvető etikai követelmény, hogy személyes érdek vagy elfogultság nem befolyásolhatja a kutatást, annak objektivitását, következtetéseit vagy publikációját. Összeférhetetlenségnek nevezzük olyan feltételrendszereket fennállását, melyek ronthatják a kutatók tárgyilagosságát, és ezáltal az elemi érdekek (pl. a beteg jólléte, valós eredmények stb.) helyett másodlagos érdekek (pl. személyes nyereség) kerülnek előtérbe. Az ilyen körülmények között végrehajtott kutatás nemcsak azért káros, mert emberek egészségét veszélyeztetheti, hanem mert alááshatja a kutatásba vetett közbizalmat.

Az összeférhetetlenség típusai a klinikai kutatásokban:

1. Orvos-vizsgálatvezető kettős szerep: Előfordulhat, hogy a vizsgálatvezető egyben kezelőorvos is a kísérletbe beválasztható betegnek. Az ilyen résztvevők aggódhatnak amiatt, hogy a jövőbeli ellátásukat veszélyezteti, ha elutasítják a kutatásban való részvételüket. Továbbá, az adott résztvevőnek legjobb ellátás nem biztos, hogy a legjobb a kutatási projekt szempontjából. Ebben a helyzetben a potenciális résztvevő jólléte a legfontosabb, a kísérletvezetőnek azt kell tennie, ami legjobb a betegnek.

2. A személyes önérdek, pl. kutatásban, spin-off vállalkozásokban való siker (pl. közlemények, hír-

név, karrier, előléptetés, kutatási támogatások, díjak) hajszolása tekinthető lehetséges vagy aktuális összeférhetetlenségnek.

3. Az anyagi összeférhetetlenség azonban a leggyakrabban előforduló és a kutatás számára legveszélyesebb jelenség. Új gyógyszerek, eljárások vizsgálatát gyakran finanszírozzák gyógyszergyártók vagy biotechnológiai cégek. Az etikai aggály az, hogy bizonyos anyagi kötelezettségek elfogultsághoz vezethetnek a kísérletek tervezése és kivitelezése során, a pozitív eredmények túlértékelését, a negatív eredmények közlésének elmulasztását okozhatják. Azok a kutatók, akiknek érdekeltsége van a gyógyszer vagy eljárást kifejlesztő társaságnál, magas jutalmakat kaphatnak a kutatás vezetéséért kapott juttatáson felül, amennyiben a kezelés hatásosnak bizonyul. Továbbá, a vizsgálatvezetők elveszítik a jól fizető tanácsadói szerződéseiket, ha a gyógyszer hatástalannak bizonyul. Ha a kutató egy versenytárs terméket vizsgál, nincs anyagi érdekeltsége bármely más termék vizsgálatában.

A kutatás támogatóinak és a külső finanszírozóknak is el kell fogadniuk, hogy a kutató befolyásolás nélkül végzi munkáját. Ha azonban valamilyen különleges ok miatt mégis befolyásolják a kutatást, egyértelműen tisztázni kell, hogy milyen körülmények között és milyen mértékig van meg ehhez a joguk – a tervezés, a megvalósítás, valamint az adatok áttekintése és publikálása során. Ezeket az egyezségeket előzetesen írásban kell rögzíteni, és hozzáférhetővé kell tenni az adott intézmény vagy szervezet vezetése vagy az illetékes etikai bizottság számára.

A kutatási programban résztvevőknek világossá kell tenniük az illetékes hatóságok és az ilyen joggal felruházottak számára a pénzügyi vagy egyéb elkötelezettségüket, amennyiben ez bármilyen formában összeférhetetlenséget jelenthet a kutatás során.

A klinikai kutatásokra jellemző speciális etikai kérdések

Randomizált klinikai kutatások

A randomizált tanulmányok képviselik az „arany standardot” az új gyógyszerek és különféle beavat-

kozások biztonságának és hatékonyságának bizonyításához. Ezen tanulmányokra jellemző, hogy kontrolláltak, randomizáltak, és általában kettős vak kísérletek, az eredmények jelentőségét statisztikai módszerekkel állapítják meg, előre meghatározott al-

goritmusok szerint. Bár ezek a tanulmányok a legszigorúbb modellek, speciális etikai kérdéseket vet fel a véletlen meghatározó szerepe. Az etikai indoklás a kezelés randomizált alkalmazására: (1) A protokoll egyes ágai egyensúlyban vannak, azaz, jelenleg nincs bizonyíték egyik ág elsőbbségére sem. Még ha egyes szakemberek azt is hiszik, hogy az egyik ág hatékonyabb kezelést biztosít, mások az ellenkezőjéről vannak meggyőződve. (2) A kezelőorvosok és a betegek a randomizálást elfogadhatónak tartják.

Ha az orvos erősen hiszi, hogy a tanulmány valamelyik ága kedvezőbb eredményt biztosít, és ugyanazt a kezelést a tanulmányon kívül is tudja nyújtani a betegének, jóhiszeműen nem ajánlhatja a tanulmányban való részvételt. A résztvevő szintén érezheti úgy, hogy az egyes ágak nem ekvivalensek, pl. egy betegség gyógyszeres vagy műtéti kezelését tekintve az előnyök és káros hatások közötti egyensúly jelentősen különbözhet.

A kontrollcsoport kezelése szintén etikai kérdéseket vet fel. A „ne árts!” elve alapján az elismerten hatásos kezelés visszatartása etikátlan. Ezért a kontrollcsoportnak a jelenleg elfogadott, leghatásosabb kezelést kellene kapnia. A placebokontroll azonban mégis elfogadható olyan tanulmányokban, melyek csak rövid ideig tartanak, és nem jelentenek súlyos, maradandó kockázatot a résztvevők számára, mint például enyhe magas vérnyomás vagy fájdalom. A résztvevőket tájékoztatni kell a tanulmányon kívül elérhető hatásos kezelési módokról. A kontrollcsoporttal kapcsolatos dilemma különösen nehéz akkor, amikor a kísérleti résztvevők számára egyetlen lehetőség az adekvát egészségügyi ellátáshoz való jutásra, ha részt vesznek a tanulmányban.

Etikátlan a kutatás folytatása, ha meggyőző bizonyítékot kapunk arra, hogy valamelyik kezelés biztonságosabb vagy eredményesebb. Továbbá, helytelen a vizsgálatok folytatása abban az esetben is, ha a kísérletbe bevont résztvevők száma alacsony, vagy a kísérleti végpontok előfordulási gyakorisága kicsi, vagy nagy a lemorzsolódási arány, és ezen okok miatt előre láthatóan nem kaphatunk meggyőző választ a feltett kérdésekre. A klinikai kutatás folyamán az ideiglenes adatok szabályozott időintervallumonkénti felülvizsgálata független bíráló vagy független testület által megállapíthatja, hogy szükséges-e a kísérletek idő előtti befejezése. Az ilyen időközi felülvizsgálatot nem végezhetik maguk a kutatók, mert a köztes eredmények ismerete elfogultságot eredményezhet a kísérletek folytatása során.

Bizonyos esetekben (mellékhatások előfordulása, sürgősségi események) lényeges lehet annak ismerete, hogy az adott résztvevő melyik kezelést kapja. A tudományos objektivitás és a kísérleti alany biztonságának fenntartása érdekében a kutatóknak előre meg kell határozniuk azokat a körülményeket, melyek esetén a „vakság” feloldható.

Korábban gyűjtött mintákkal és adatokkal végzett kutatás

A korábban gyűjtött mintákon végzett kutatások jelentős felfedezésekhez vezethetnek. Pl. nagyszámú, tárolt biológiai minta – melyekhez klinikai adatok is rendelkezésre állnak – DNS vizsgálata olyan gének azonosításához vezethet, melyek befolyásolják egy betegség kialakulásának valószínűségét vagy egy bizonyos kezelésre adott választ. A vér-, DNS- és szövetmintákat tartalmazó biobankok mintagyűjtés nélkül teszik lehetővé az eljövendő vizsgálatokat. Ezen vizsgálatok nem jelentenek fizikai kockázatot a vizsgálati alanyoknak, azonban etikai kérdések felmerülnek. Beleegyező nyilatkozat adása jövőbeni vizsgálatokra problematikus lehet, mert senki nem tudja előre megmondani, milyen vizsgálatokat végezhetünk a jövőben.

Biológiai minta gyűjtése során a beleegyező nyilatkozatban lehetővé kell tenni az alany számára, hogy eldönthesse, milyen jövőbeni vizsgálatok végzését engedélyezi a mintájából (a jelenlegihez hasonló állapotokban végzett vagy bármely a kutatásetikai bizottság által engedélyezett vizsgálatokat). A résztvevőkkel közölni szükséges, hogy az egyedi résztvevőket azonosító kód titkos marad-e, vagy átadják más kutatóknak is. A résztvevőkkel azt is meg kell értetni, hogy a biobank anyagain végzett kutatások eredményei szabadalmi védeltséget nyerhetnek, vagy kereskedelmi terméké fejleszthetők.

Fizetség a kutatás alanyainak

A klinikai kutatásban résztvevők jogos fizetséget érdemelnek a kifejtett erőfeszítésért, a ráfordított időért, valamint az olyan kiadásokért, mint pl. az útiköltség, gyermekfelügyelet. Széleskörűen alkalmazott gyakorlat, hogy a nagyon kényelmetlen vagy

kockázatosabb vizsgálatok esetén többet fizetnek a résztvevőknek. Azonban az ilyen ösztönzés szintén etikai problémát érint, az indokolatlan ösztönzést. Ha egy résztvevőnek többet fizetnek azért, hogy vegyen részt egy kockázatosabb kísérletben, a szegényebb emberek alul fogják becsülni a kockázatot a magasabb juttatásért. Az indokolatlan ösztönzés elkerülése érdekében azt javasolják, hogy csak az aktuális költségeket és a ráfordított időt (szakképzetlen munkaerő óradíját alapul véve) fizessék ki a résztvevőknek. Az egyes nemzetek szabályozási gyakorlatában eltérő azon csoportok köre, akiknek fizethetnek a kutatásban való részvételért. Magyarországon csak a fázis I. kutatások egészséges önkéntesei részére engedélyezett az anyagi kompenzálás.

Szerzőség a klinikai kutatásokban

A szerzőség kérdését általában az első szerző és a kutatócsoport szokta eldönteni. Bár nincsenek specifikus jogi előírások arra nézve, hogy ki lehet, és ki nem lehet szerzője egy klinikai tudományos közleménynek, szakmai standardok, mint az ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) ajánlása, megkívánják, hogy a szerzőség lényeges hozzájáruláson alapuljon (1) a tervezésben, vizsgálatokban és/vagy értékelésben; (2) a közlemény elkészítésében vagy kritikus javításában; (3) a közölt verzió végső jóváhagyásában. Pusztán az anyagi támogatás megszerzése, adatgyűjtés vagy a kutató csoport vezetése nem jogosít szerzőségre, ezen tevékenységek köszönetnyilvánítást kívánnak. Az első, középső és utolsó szerző kiválasztására nincs meg egyezés, ezért ajánlatos az összes szerző hozzájárulását leírni a közleményben.

A szerzőséggel kapcsolatos problémák a „vendég” és „szellemi” szerzőség. A vendég vagy tiszteletbeli szerzők általában szponzorok vagy olyan személyek, akik triviális módon járultak hozzá a kutatáshoz (pl. résztvevők vagy reagensek biztosítása, laboratóriumi dolgozók, ügyintézők). A „szellemi” szerzők lényegesen hozzájárultak a kutatáshoz, de nem szerepelnek a szerzők között; általában gyógyszercegek alkalmazottai, közönségszolgálati ügyintézők. A Magyar Tudományos Akadémia Tudományetikai kódexe alapján szerzőként kell szerepeltetni azt a személyt, aki tudományos munkáján keresztül

jelentős hozzájárulást adott a kísérletek tervezéséhez, megvalósításához, az eredmények értékeléséhez és ellenőrzéséhez. Az intézményben, intézetben betöltött pozíció vagy a kutatás finanszírozásában betöltött szerep önmagában nem indokolja, hogy valaki a publikáció szerzőjeként legyen feltüntetve. Tiszteletbeli szerzőség nem engedhető meg.

Genetikai vizsgálatok

A molekuláris biológiai kutatás az ezredfordulón olyan átütő sikereket ért el, hogy annak perspektíváit egyre bonyolultabb feladat előre jelezni. A biotechnológia új utakat nyit meg a gyógyszerfejlesztésben, a diagnosztikában és a terápiában. A korszerű molekuláris biológia a tudomány három területén eredményezett döntő áttörést. Ezek: biotechnológia, géndiagnosztika és génterápia. A géndiagnosztika a különböző betegségek molekuláris hátterének megismerése, a génterápia az örökítő anyag terápiás célú bejuttatása a kezelni kívánt sejtbe.

Ma már biztosan tudjuk, hogy a betegségek, ill. a betegségekre való hajlam többnyire a gének működésével vagy működésének hiányával is kapcsolatba hozhatók. Az adott egyén genetikai vizsgálatával nemcsak egy már kialakult betegség diagnosztizálható, hanem bizonyos, a vizsgálat időpontjában még nem manifesztálódó betegsége (pl. emlőrák) való fokozott hajlam megléte is kimutatható. Ez az ismeret jelentős hatást gyakorolhat a betegség-megelőzésre, a gyógykezelésre, a családtervezésre, de érintheti a következő generációk önrendelkezési szabadságát is. A genetikai vizsgálatok egyre inkább a klinikai diagnosztika napi gyakorlatává válnak. A genetikai kutatások, klinikai vizsgálatok és azok adatai olyan speciális etikai és jogi kérdéseket érintenek, melyek törvényi szabályozást tesznek szükségessé.

Eddig három nagy jelentőségű, de kötelező erővel nem bíró bioetikai tárgyú nemzetközi nyilatkozat látott napvilágot (http://web.ceu.hu/celab/unesco_hungary.pdf):

1. Az emberi génállomány és az emberi jogok egyetemes nyilatkozata (1997)
2. Nemzetközi nyilatkozat a humángenetikai adatokról (2003)
3. Bioetika és az emberi jogok egyetemes nyilatkozata (2005)

A 3. nyilatkozatot 2005-ben az UNESCO Közgyűlésének 33. ülészakán a tagállamok egyhangúan elfogadták, és ezzel a bioetika általános normái, hasonlóan Az emberi jogok egyetemes nyilatkozatához, magas nemzetközi jogi elismerést is kaptak.

A nyilatkozatokban megfogalmazott legfontosabb, speciálisan a genetikai kutatásokra vonatkozó etikai alapelvek:

- Az emberi génállomány az emberi család tagjai közötti alapvető egységnek, valamint eredendő méltóságuk elismerésének és változatosságuknak alapját képezi. Szimbolikus értelemben ez az emberiség örökségét képezi.
- Minden embernek joga van emberi méltóságának és emberi jogainak tiszteletben tartásához genetikai jellegzetességeitől függetlenül. Ez a méltóság indokolja annak szükségességét, hogy az egyéneket ne rendeljük alá genetikai jellegzetességeiknek, és hogy tiszteletben tartsuk egyediségüket és sokféleségüket.
- Az emberi génállomány természetéből fakadóan fejlődik, mutálódik. A benne rejlő lehetőségek különbözőképpen nyilvánulnak meg az egyén természeti és társadalmi környezetétől függően, ide értve az egyén egészségi állapotát, életkörülményeit, táplálkozását és oktatását.
- Tiszteletben kell tartani valamennyi egyén jogát arra nézve, hogy dönthessen arról, hogy tájékozott-e vagy sem a rajta elvégzett genetikai vizsgálat eredményeiről és az ebből származó következményekről.
- Genetikai jellegzetességei alapján senkit nem érhet olyan megkülönböztetés, amelynek célja vagy eredménye emberi jogok, alapvető szabadságjogok vagy az emberi méltóság megsértése.
- A kutatási vagy egyéb célból tárolt és kezelt, azonosítható személyekhez kapcsolódó genetikai adatokat a törvénynek megfelelően, bizalmasan kell kezelni.
- Nem engedhetők meg az olyan, emberi méltósággal ellentétes eljárások, mint például az emberi lények klónozása.
- Minden egyén sajátos genetikai összetevőkkel rendelkezik. Mindazonáltal az egyén identitását nem szabad csupán genetikai jellemzőire redukálni, hiszen az komplex nevelési, környezeti és személyes tényezőket, másokhoz való érzelmi, társadalmi, szellemi és kulturális kötelekeket, valamint a szabadság dimenzióját is magába foglalja.
- A humángenetikai adatoknak különleges helyzete van, mivel ezek előre jelezhetik az egyének genetikai hajlamait, jelentős hatást gyakorolhatnak a családra, beleértve az utódokat is, a következő generációkra, és egyes esetekben az egész csoportra, amelyhez az érintett személy tartozik, olyan információkat is tartalmazhatnak, amelynek a jelentősége a biológiai mintavételkor még nem feltétlenül ismert, egyének vagy csoportok számára kulturális jelentőséggel bírhatnak.
- A humángenetikai adatok érzékenységet megfelelően figyelembe kell venni, és ezeknek, valamint a biológiai mintáknak megfelelő védelmet kell nyújtani.
- Humángenetikai adatokat és humán proteomikus adatokat csak a következő célokra lehet gyűjteni, feldolgozni, felhasználni és tárolni:
 1. diagnosztizálási és egészségügyi célra, beleértve a szűrést és az előrejelző tesztelést;
 2. orvosi és más tudományos kutatásra, beleértve az epidemiológiai, különösen a populáción végzett genetikai kutatásokat, valamint az antropológiai vagy archeológiai kutatásokat, a továbbiakban ezekre együttesen „orvosi és tudományos kutatás”-ként hivatkozva;
 3. igazságügyi orvostani, polgári jogi és büntetőjogi, valamint egyéb jogi eljárásokra;
 4. az emberi génállomány és emberi jogok egyetemes nyilatkozatával, valamint a nemzetközi emberi jogi normákkal megegyező egyéb célokra.
- Etikailag szükségszerű, hogy a humángenetikai adatok és humán proteomikus adatok gyűjtése, feldolgozása, felhasználása és tárolása átlátható és etikailag elfogadható eljárások alapján történjen.
- Minden erőfeszítést meg kell tenni annak biztosítása érdekében, hogy a humángenetikai adatokat és a humán proteomikus adatokat ne lehessen olyan célból használni, amely diszkriminatív, amely megsérti az egyén emberi jogait, alapvető szabadságjogait vagy az emberi méltóságát, vagy amely az egyén, a család, a csoport vagy a közösség megbélyegzéséhez vezet. Ebben a vonatkozásban megfelelő figyelmet kell fordítani a populáción végzett genetikai kutatások és az emberi viselkedést tanulmányozó genetikai kutatások eredményeire, valamint ezen kutatások értelmezéseire.
- A humángenetikai adatok, humán proteomikus adatok és biológiai minták akár invazív, akár nem

- invazív eljárással történő gyűjtéséhez, ezek későbbi feldolgozásához, felhasználásához és tárolásához az érintett személy előzetes, szabad, tájékozott és kifejezett beleegyezését kell kérni, akár közintézményben, akár magánintézményben zajlik az eljárás. A beleegyezés ezen elvét csak a nemzeti jogszabályok korlátozhatják nyomós okokból és a nemzetközi emberi jogi normákkal összhangban.
- Amikor a humán genetikai adatokat, proteomikus adatokat és biológiai mintákat orvosi és kutatási célból gyűjtik, az érintett személy visszavonhatja beleegyezését, kivéve, ha az adatok már végérvényesen nem kapcsolhatók össze azonosítható személyekkel. A beleegyezés visszavonása nem vonatkozhat maga után sem hátrányt, sem büntetést az érintett személyre nézve.
 - A beleegyezés visszavonása esetén az egyén genetikai és proteomikus adatait, valamint biológiai mintáit csak abban az esetben lehet a továbbiakban használni, ha azok az érintett személlyel már nem összekapcsolhatóak. Ha az adatok és a biológiai minta még összekapcsolhatóak az érintett személlyel, akkor az ő döntése alapján kell eljárni. Amennyiben az érintett személy kívánsága nem állapítható meg, nem valósítható meg vagy nem biztonságos, akkor az adatokat és biológiai mintákat vagy az érintett személlyel véglegesen össze nem kapcsolhatóvá kell tenni vagy meg kell semmisíteni.
 - Amikor a humán genetikai adatokat, humán proteomikus adatokat és biológiai mintákat orvosi vagy tudományos kutatás céljából gyűjtik, a beleegyezéskor történő tájékoztatás során jelezni kell, hogy az érintett személynek joga van eldönteni, hogy kívánja-e vagy sem, hogy tájékoztassák az eredményekről. Ez nem alkalmazható az azonosítható személyhez nem kapcsolható adatok esetén, valamint olyan adatok esetén, amelyek nem vezetnek a kutatásban résztvevő személyre egyénileg vonatkozó eredményhez. Amennyiben szükséges, a jog, hogy az egyén ne kapjon tájékoztatást, kiterjeszthető azokra az azonosított hozzátartozókra is, akiket az eredmények érinthetnek.
 - Etikailag szükséges, hogy amennyiben olyan genetikai tesztelésről van szó, amely az egyén egészsége szempontjából jelentős következményekkel bírhat, a megfelelő módon történő genetikai tanácsadás biztosított legyen. A genetikai tanácsadás nem lehet irányított, és az érintett személy legfőbb érdekeinek kulturálisan meg kell felelnie és azokkal összhangban kell lennie.
 - Amikor a humán genetikai és proteomikus adatok gyűjtése igazságügyi orvostani, polgári jogi, büntetőjogi és más jogi eljárások céljából történik, beleértve az apasági tesztet is, a biológiai minták in vivo vagy post mortem gyűjtését kizárólag az adott ország jogszabályainak megfelelően, valamint a nemzetközi emberi jogi normákkal összhangban lehet indítványozni.
 - Senki számára nem tagadható meg a saját genetikai vagy proteomikus adataihoz való hozzáférést biztosító lehetőség, kivéve, ha ezen adatok helyrehozhatatlanul elvesztették kapcsolódásukat az adott személyhez, mint azonosítható forráshoz, vagy ha az adott ország jogszabályai közegészségügyi, közbiztonsági vagy nemzetbiztonsági érdekek miatt korlátozzák e hozzáférést.
 - Az azonosítható személyhez kapcsolható humán genetikai adatokat, humán proteomikus adatokat és biológiai mintákat nem szabad felfedni vagy elérhetővé tenni egy harmadik személy, különösen a munkaadók, a biztosítási társaságok, az oktatási intézmények és a család számára, kivéve jelentős közérdekből, a nemzetközi emberi jogi normáknak megfelelő nemzeti jogszabályok által szűken meghatározott esetekben, vagy az érintett személy beleegyezése esetén, amennyiben ez a beleegyezés megfelel a nemzeti jogszabályoknak és a nemzetközi emberi jogi normáknak.
 - Az orvosi és tudományos kutatási célból gyűjtött humán genetikai adatok, proteomikus adatok és biológiai minták csak abban az esetben maradhatnak azonosítható személyhez kapcsolhatóak, ha ezt a kutatás szükségessé teszi, és csak akkor, ha az egyén magánéletének védelme és az érintett adatok és biológiai minták titkossága a nemzeti jogszabályok előírásai szerint biztosított.
 - A humán genetikai adatokat és a humán proteomikus adatokat nem szabad olyan módon tárolni, hogy lehetővé váljon, hogy a személy, akitől az adatok származnak, hosszabb ideig azonosítható legyen, mint amennyi azon cél megvalósulásához szükséges, amelynek érdekében az adatokat összegyűjtötték és feldolgozták.
 - Meg kell semmisíteni azon humán genetikai adatokat, humán proteomikus adatokat és biológiai mintákat, amelyeket büntetőeljárás során gyanúsítottól gyűjtöttek be, amennyiben ezek már nem

szükségesek, kivéve, ha ezekről a nemzeti jogszabályok a nemzetközi emberi jogi normákkal összhangban másképp nem rendelkeznek.

- A diagnosztizálási, egészségügyi, orvosi vagy más tudományos kutatási célból tárolt humángenetikai adatok, humán proteomikus adatok vagy biológiai minták összekapcsolásához a beleegyezés nélkülözhetetlen, kivéve, ha a nemzeti jogszabályok nyomós okok miatt és a nemzetközi emberi jogi normákkal összhangban, eltérően rendelkeznek.

Minden egyéb tekintetben az általános etikai alapelvek az irányadóak.

Magyarországon a 2008. évi XXI. törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól (http://www.net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0800021.TV) foglalja össze a genetikai adatok kezelésének szabályait, figyelembe véve a 2002. évi VI. törvénnyel kihirdetett Ovideói egyezményt. Ez a törvény rögzíti elsőként a genetikai adatok kezelésének általános elveit a magyar jogban. Meghatározza a genetikai adatok kezelésének feltételeit, az érintett jogait (a tájékoztatáshoz és az önrendelkezéshez való jogot), a humángenetikai vizsgálatra vonatkozó szabályokat, a genetikai minták és adatok kutatási célú felhasználását, a biobankok működésének elveit és a genetikai adatok és minták külföldre történő továbbítását.

A genetikai adatok fokozott védelme

A törvény kiterjedten biztosítja a genetikai adatok (genetikai minta, genetikai adat, pszeudonimizált, kódolt és anonimizált genetikai minta és adat) védelmét. Genetikai adatnak minősül egy meghatározott érintett személy örökletes tulajdonságaira vonatkozó olyan információ, amely genetikai minta feldolgozásából, illetve az egészségügyi dokumentációból származik, és amely az egyén genetikai eredetű betegségekkel kapcsolatos kockázatára, genetikai hajlamára, testi vagy viselkedésbeli jellemzőire utal, és alkalmas lehet arra, hogy az egyén azonosítható legyen.

A genetikai adatok kezelésének feltételei

A genetikai adat kizárólag genetikai vizsgálat és humángenetikai kutatás céljából kezelhető a törvény értelmében. A humángenetikai vizsgálatot megelőzési, diagnosztikai, terápiás vagy rehabilitációs célból és kizárólag egészségügyi érdek alapján lehet elvégezni, az érintett beleegyezésével.

Az érintett beleegyezése

A genetikai adatok kezelése megengedett, ha az a 2008. évi XXI. törvényben meghatározott célból történik és az érintett ahhoz hozzájárult. Az információs önrendelkezéshez való jog és az emberi méltóság védelmében a tájékozott beleegyezés követelménye fontos szerepet játszik.

A genetikai adat megismerése

A genetikai adatok feletti rendelkezés fontos garanciája, hogy az érintett megismerheti az adatait, míg harmadik személy csak a törvényben meghatározott feltételekkel jogosult arra. A tudás és a nem tudás jogának védelme céljából az érintett dönthet a humángenetikai vizsgálat során keletkezett genetikai adatai megismeréséről, arról nyilatkozatban le is mondhat. A nyilatkozatot bármikor korlátozás nélkül visszavonhatja.

A törvényben a genetikai adatok kezelésének szabályai szorosan összefonódnak a genetikai vizsgálat elvégzésének szabályaival. A genetikai adatok kezelésének feltételei nem kerültek kimerítően részletezésre. A törvény által nem szabályozott kérdésekben az 1992. évi LXIII. törvény a személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról (Atv.) és az 1997. évi XLVII. törvény az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről (Eüatv.) szabályait kell alkalmazni.

Forrásirodalom

- Bernard, L: Addressing Ethical Issues. In Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman, TB (eds): *Designing clinical research*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2007. 225–239.
- Grady, C: Ethical Principles in Clinical Research. In Gallin, JI, Ognibene, FP (eds): *Principles and Practice of Clinical Research*. 2nd ed. Academic Press of Elsevier, MA, 2007. 15–26.
- Kvochak, PA: Legal issues. In Gallin, JI, Ognibene, FP (eds): *Principles and Practice of Clinical Research*. 2nd ed. Academic Press of Elsevier, MA, 2007. 109–117.
- Ludbrook, PA, Clemens, D, Munson, R, Scannell, PM: Responsive Conduct of Research. In Schuster, DP, Powers, WJ (eds): *Translational and experimental clinical research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005. 163–175.
- A Magyar Tudományos Akadémia Tudományetikai kódexe (<http://www2.mta.hu/?id=3859>)

- Sándor J, Demény E: Bioetika az UNESCO-ban. (http://web.ceu.hu/celab/unesco_hungary.pdf)
- 23/2002. (V. 9.) EüM-rendelet az emberen végzett orvostudományi kutatásokról (http://www.net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0200023.EUM)
2008. évi XXI. törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatokról és kutatásokról, valamint a biobankok működésének szabályairól (http://www.net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0800021.TV)
- Az EU 2005/28/EK irányelve a helyes klinikai gyakorlat elveinek és részletes iránymutatásainak megállapításáról az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszer-készítmények, valamint az ilyen termékek gyártási vagy behozatali engedélyezésének tekintetében. (http://www.ett.hu/nemzajanl/2005_28.pdf)
- Helsinki nyilatkozat (<http://www.ett.hu/nemzajanl/hny.htm>)
- Oviedói egyezmény: Az emberi jogokról és a biomedicináról (<http://www.ett.hu/nemzajanl/ovejbm.htm>)
- Oviedói egyezmény kiegészítő jegyzőkönyve: Az emberi lény klónozásának tilalmáról <http://www.ett.hu/nemzajanl/ovklon.htm>
- Oviedói egyezmény kiegészítő jegyzőkönyve: Az emberi eredetű szervek és szövetek átültetéséről <http://www.ett.hu/nemzajanl/ovtrans.htm>
- A Helyes klinikai gyakorlat irányelvei (ICH-GCP) (<http://www.ett.hu/nemzajanl/gcp.pdf>)
- A EU 2001/20/EK irányelve a gyógyszerekkel és vizsgálati készítményekkel tervezett klinikai kutatásokról (http://www.ett.hu/nemzajanl/2001_20.pdf)

15. Az orvostudományi kutatások etikai engedélyeztetése: elméleti és gyakorlati szempontok

Szentmiklósi József András

Az orvostudományi kutatások hazai jogi szabályozásának története

Az orvostudományi kutatások területén a szabályozott jogi környezet megteremtése, a stabilitás és a kiszámíthatóság alapvető jelentőségű. Bár az állatokon végzett kísérletek rendkívül fontosak és értékesek az alapkutatásban, azonban az emberen – egészséges önkénteseken és betegeken – végzett tudományos kutatások meghatározó jelentőségűek nemcsak az emberi szervezet működésének alaposabb megismerése, hanem a betegségek hatékony megelőzése és gyógyítása szempontjából is.

Az orvostudományi kutatások tekintetében a hazai jogalkotás másfél évszázados múltra vezethető vissza. Hazánkban már a kiegyezés után, 1868-ban megalakult az Országos Közegészségügyi Tanács a „Közegészségügyi tárgyak tudományos elintézésére... mint önálló véleményadó és indítványozó testület.”. Az Országos Közegészségügyi Tanács munkája már lehetővé tette a magyar egészségügy komoly szervezeti fejlődését, amely szükségszerűen szakmai-etikai alapelvek nyomán épült fel. 1945-ben Debrecenben, a Nemzeti Bizottság hatályon kívül helyezte az Országos Közegészségügyi Tanácsot és megalakította az Egészségügyi Tanácsot, amelyet a magyar egészségügy újjászervezésével bíztak meg. A Minisztertanács 1951-ben rendeletet hozott az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) létrehozásáról. A megalakuló ETT-nek a fő feladata volt az elméleti és klinikai orvostudomány működésének hazai szabályozása, állásfoglalások kialakítása új gyógyító eljárások bevezetéséről, új diagnosztikus módszerek alkalmazásáról, az egészségügyben dolgozók képzéséről, továbbképzéséről, valamint vezető intézmények élére történő kinevezésekről. Az ETT szerepe a rendszerváltást követően a 34/1994. (IX. 13.) NM rendelet hatályba lépésével új szabá-

lyozás alá került. Az egészségügyi miniszteri utasítás szerint „A Tanács az egészségüggyel, az orvostudománnyal, a gyógyszerészeti tudományokkal kapcsolatos bármely kérdésben az egészségügyi miniszter véleményező és javaslattevő szerve, és meghatározott esetekben ellátja az egészségügyi miniszter tanácsadó testületének feladatait is.”

1972-ben lépett életbe az egészségügyről szóló II. törvény, amely fontos szerepet töltött be a hazai tudománypolitikai irányelvek meghatározásában. A 31/1976. EüK 23/EüM sz. utasítás alapján az ETT munkája átszervezésre került. Megalakultak az ETT Bizottságai:

- a) Igazságügyi Bizottság
- b) Kutatásetikai Orvosi Bizottság
- c) Gyógyszer-alkalmazási Bizottság
- d) Oktatási Bizottság
- e) Orvostechnikai Bizottság
- f) Honvédelmi Egészségügyi Bizottság
- g) Könyv és Folyóirat Bizottság

1977-ben a módosított Helsinki nyilatkozatban (1975) leírtak szellemében megalakult a Kutatásetikai Orvosi Bizottság (KEOB), amely a Vizi E. Szilveszter akadémikus javaslatára 1989-ben létrehozott Tudományos és Kutatásetikai Bizottságnak (TUKEB) volt a jogelődje. A TUKEB megalakulása mérföldkő volt a hazai orvostudományi kutatások szabályozásában. Ezzel a lépéssel kezdődött meg a hazai kutatásoknak a nemzetközi gyakorlathoz történő harmonizálása. A TUKEB irányítása alatt ekkor szerveződtek meg a Regionális (RKEB, ill. korábban REKEB) és az Intézményi Kutatásetikai Bizottságok (IKEB). A TUKEB-ből kivált az önálló Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság (KFEB) és

a Humán Reprodukciós Bizottság (HRB) is önállóvá vált, mintegy reprezentálva azt a nemzetközi véleményt, amely az orvostudományi kutatások területén a gyógyszerfejlesztést, a gyógyszerek emberen történő kipróbálását és a humán reprodukciós folyamatok kiemelt szerepét hangsúlyozza. 1997-ben életbelépett a CLIV. törvény az egészségügyről, amelynek VIII. fejezete részletesen foglalkozik az emberen végzett orvostudományi kutatások alapvető kérdéseivel: a kutatások általános feltételeivel, a kutatás alanyainak védelmével, tájékoztatásával, a kutatások engedélyeztetésével, az arra illetékes hatóságok szerepével stb.

2002-ben két kiemelt fontosságú rendelet jelent meg, amely alapvetően szabályozta a hazai orvosbiológiai kutatásokat: a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet „az emberen végzett orvostudományi kutatásokról”

és a 24/2002. (V. 9.) EüM rendelet „az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról”.

2009-ben kormányrendelettel módosultak az emberen végzett orvostudományi kutatás szabályai. Életbe lépett a 235/2009. (X. 20.) Kormányrendelet, amely felállította az ún. szakhatósági rendszert, és gyökeresen megváltoztatta az eddigi véleményezési és engedélyezési szisztémát. A korábbi decentralizáció helyett a centralizált véleményalkotás és engedélyeztetés került előtérbe. Lényegesen bővült az ETT különböző bizottságainak véleményező és engedélyező szerepe, és ennek megfelelően erősen módosult a Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottságok feladatköre. Ezekre a kérdésekre a továbbiak folyamán majd részletesen visszatérünk.

Az orvostudományi kutatásetikai eljárások alapfogalmai és engedélyezésük

Elméleti alapfogalmak

Orvostudományi kutatás

A pontos definíció nagyon nehéz. Az 1997. évi CLIV. törvény (a továbbiakban Eütv.) 157. §-a is elsősorban a kutatás célját határozza meg, miszerint az emberen végzett orvostudományi kutatás célja a betegségek kórismézésének, gyógykezelésének, megelőzésének és rehabilitációjának javítása, okainak és eredetének jobb megismerése, beleértve olyan beavatkozásokat és megfigyelési módozatokat is, amelyek eltérnek a megszokott egészségügyi ellátás során alkalmazottaktól, illetőleg, amelynek során még nem teljesen ismert és kivizsgált hatású tényezőket (hatóanyagok, anyagok, eszközök, eljárások, módszerek, körülmények, feltételek) alkalmaznak. A 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint orvostudományi kutatásnak minősül elsősorban

a) a diagnosztikai, terápiás, megelőzési és rehabilitációs eljárások tökéletesítésére, új eljárások kidolgozására, valamint a betegségek patogenezisének és kórlefolásának alaposabb feltárására irányuló kutatás, beleértve az olyan beavatkozásokat és megfigyeléseket, amelyek eltérnek a megszokott egészségügyi ellátás során alkalmazottaktól, ill., amelynek során

még nem teljesen ismert és kivizsgált hatású tényezőket (hatóanyagok, anyagok, eszközök, eljárások, módszerek, körülmények, feltételek) alkalmaznak

- b) a genetikai jellegű vizsgálatok
- c) az élő emberből vagy halottból eltávolított sejtekkel, sejtalkotórészsel, szövettel, szervvel, testrészzel végzett kutatások
- d) az epidemiológiai vizsgálatok
- e) a közegészségügyi és járványügyi érdekből végzett kutatások
- f) az ivarsejten és embrión végzett kutatások

Vizsgálatvezető

A kutatás szakmai irányítását végző személy egy adott vizsgálati helyen, ha a vizsgálatot vagy a beavatkozás nélküli vizsgálatot több vizsgálóból álló csoport végzi.

Kutatási koordinátor

Több központban végzett kutatás esetén a kutatás összehangolásával megbízott kutató.

Vizsgálati alany (subject)

Az a személy, aki a kutatás alanyaként részt vesz a kutatásban akár betegként vagy egészséges kontroll személyként. Amennyiben beavatkozás nélküli vizsgálatról van szó, akkor az a személy, akinek az adataival a vizsgálatot folytatják.

Megbízó

Bármely természetes vagy jogi személy, jogi személyiséggel nem rendelkező gazdasági társaság, aki/ amely a kutatást kezdeményezi, vezeti ill. finanszírozza. A kutatásvezető és a megbízó lehet ugyanaz a személy is.

Multicentrikus kutatás

Olyan kutatás, amelyet azonos kutatási terv alapján végeznek, de egyénél több kutatási helyszínen.

Toborzás (recruitment)

A vizsgálatot végzőnek a vizsgálatot engedélyező által engedélyezett nyilvános felhívása abból a célból, hogy vizsgálati alanyokat bevonjon egy adott vizsgálatba.

Nem kereskedelmi vizsgálat (Non-commercial trial)

Ipari, kereskedelmi, szolgáltató vállalkozásoktól független vizsgálók által folytatott kutatás, amely még közvetetten sem szolgálja a megbízó anyagi haszonszerzését. A nem kereskedelmi vizsgálat megbízója olyan független vizsgáló vagy non-profit szervezet (elsősorban oktatási intézmény, finanszírozott egészségügyi szolgáltató, közfinanszírozott kutatóintézet, társadalmi szervezet), aki a vizsgálatot tervezi és lefolytatja. A vizsgálatból származó adatok az adott független vizsgáló vagy non-profit szervezet birtokába kerülnek, aki a vizsgálat eredményeit publikálja.

A kutatás megvalósíthatóságának feltételei

A kutatás cselekvőképes személyen csak a következő feltételek együttes fennállása esetén végezhető (Eütv):

- a) ha a kutatási tervet engedélyezték
- b) ha a kutatást megelőző vizsgálatok igazolták az alkalmazott tényezők hatásosságát és biztonságosságát
- c) ha nem létezik más, az emberen végzett kutatáshoz hasonló hatékonyságú eljárás
- d) ha a kutatás során a vizsgálat alanyát fenyegető kockázatok arányosak a kutatástól várható haszonnal, tehát ha a kutatás során nyert információk hasznossága lényegesen felülmúlja az esetlegesen bekövetkező károsodások kockázatát. Ebből magától értetődő, hogy kutatás nem végezhető, ha az a kutatás alanyának életére vagy testi, lelki épségére aránytalanul nagy kockázatot jelent

Beavatkozással járó vizsgálat

Más néven „interventional trial”. Fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó orvostudományi kutatás,

amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár.

Beavatkozással nem járó vizsgálat

Mindazok a vizsgálatok ide tartoznak, amelyek nem beavatkozással járó vizsgálatok („non-interventional trial”). Beavatkozással nem járó vizsgálatnak minősülnek elsősorban:

- a) biztonságossági
- b) farmakoökonómiai
- c) életminőségi
- d) epidemiológiai
- e) compliance/perzisztencia
- f) obszervációs kohorsz
- g) retrospektív eset-kontroll
- h) egyéb obszervációs vizsgálatok

Mindemellett ebbe a kategóriába tartozik újabban az orvostechnikai eszközök esetén az a vizsgálat, „amikor a klinikai vizsgálat olyan CE jelöléssel ellátott eszközzel történik, amelynél a vizsgálat célja megegyezik az eszköznek a vonatkozó megfelelés-értékelési eljárásban hivatkozott alkalmazási céljával” (235/2009. X. 20. Kormányrendelet 16. § (bb) bekezdése). Az idézett kormányrendelet ebbe a kategóriába sorolja a Gyógyszertörvény (2005. évi XCV. törvény) 1. § (8) bekezdésében foglaltakat, azaz beavatkozással nem járó vizsgálat gyógyszer esetén az a vizsgálat, amelyben

- a) a forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer rendelése nem a vizsgálat céljából történik
- b) a gyógyszert a klinikai gyakorlatban szokásos módon, a forgalomba hozatali engedély feltételeinek megfelelően rendelik
- c) a betegnek egy adott kezelési stratégiába való bevonását nem határozzák meg előzetesen egy vizsgálati tervben, hanem a gyógyszert az aktuális klinikai gyakorlatnak megfelelő módon rendelik és annak rendelése világosan elválik a betegnek a vizsgálatba történő bevonására vonatkozó döntéstől
- d) a betegnek a szokásos klinikai gyakorlaton túlmenően kiegészítő diagnosztikai vagy monitoring eljárást nem alkalmaznak
- e) az összegyűjtött adatok elemzésére kizárólag epidemiológiai módszereket alkalmaznak

Orvostechnikai eszköz

A gyógyításban használt ezen speciális eszközökkel kapcsolatos alaprendelkezés az orvostechnikai eszközökről szóló 4/2009. (III. 17.) EüM rendelet. A rendelet szerint az orvostechnikai eszköz

a) minden olyan, akár önállóan, akár más termékkel együttesen használt készülék, berendezés, anyag, szoftver vagy más termék, amely a gyártó meghatározása szerint emberen történő alkalmazásra szolgál, és amely használatának célja (aa) a betegség megelőzése, diagnosztizálása, megfigyelése, kezelése vagy a betegség tüneteinek enyhítése, (ab) a sérülés vagy fogyatékoság diagnosztizálása, megfigyelése, kezelése, tüneteinek enyhítése vagy kompenzálása, (ac) az anatómiai felépítés vagy valamely fiziológiai folyamat vizsgálata, helyettesítése, illetve pótlása vagy módosítása, (ad) a fogamzásgátlás. Rendeltetészerű hatását az emberi szervezetben vagy szervezetre elsősorban nem farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus módon fejti ki, de működése ilyen módon elősegíthető

b) az élettelen állati eredetű szövet vagy sejt felhasználásával készült eszköz

c) a gyógyszernek minősülő készítmény beadására szolgáló eszköz

d) az az eszköz, amelynek szerves része olyan, önmagában alkalmazva gyógyszernek minősülő anyag, amely az eszközt kiegészítve hat az emberi testre

e) az az eszköz, melynek szerves része olyan humán vérből vagy humán plazmából származó, önmagában alkalmazva gyógyszernek minősülő anyag, amely az eszközt kiegészítve hat az emberi testre

Kutatási terv

A kutatási terv az a dokumentáció, amely tartalmazza a kutatás céljait, tervezett menetét, módszereit, az alkalmazott statisztikai módszereket és szervezési kérdéseket. A kutatási tervnek a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 8. § (3) bekezdése értelmében a következőket kell tartalmaznia:

a) mi a kutatás célja, indoka és melyek a várt eredmények

b) a kutatás tudományos megalapozottságát alátámasztó irodalmi hivatkozások felsorolása

c) a résztvevők toborzásának módszere

d) a résztvevők beválasztásának és a kizárásának kritériumai

e) a kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (kutatóhelyenként és összesen), neme és életkora

f) a kutatások módszereinek és az alkalmazott beavatkozásoknak a leírása

g) az esetlegesen bekövetkező kedvezőtlen események és a súlyos, nem kívánatos események leírása és bekövetkezésük esetén melyek az alkalmazandó intézkedések. Itt szükséges definiálni a nem kívána-

tos esemény s a súlyos, nem kívánatos esemény fogalmát. A *nemkívánatos esemény* a kutatásban résztvevő egészségi állapotában bekövetkezett kedvezőtlen változás, amely nem szükségszerűen következik az alkalmazott kezelésből. A *súlyos, nemkívánatos esemény* olyan nem kívánatos esemény, amely az életet veszélyezteti, kórházi kezelést tesz szükségessé, illetőleg azt meghosszabbítja, maradandó egészségkárosodást, fogyatékoságot, veleszületett rendellenességet, születési hibát vagy halált okoz

h) a résztvevők személyes és egészségügyi adatainak a kezelésével kapcsolatos intézkedések leírása

i) a kutatási adatok statisztikai feldolgozásának módszerei

j) a kutatás vezetőjének nyilatkozata, hogy a kutatási terv összeállítása a hatályos jogszabályokban és az Orvosok Világszövetsége Helsinkai deklarációjában foglaltaknak megfelelően történt

Betegtájékoztató (ill. önkéntes tájékoztató) nyilatkozat

A kutatásba bevont cselekvőképes személyt a kutatás vezetője vagy az általa kijelölt – a kutatásban résztvevő orvos – szóban és írásban tájékoztatja magyar nyelven és a beteg számára érthető módon. A beteg-, ill. önkéntes tájékoztatót írásba kell foglalni, annak egy példányát részben archiválni kell az egészségügyi dokumentációban, egy példányát átadni a betegnek, ill. csatolni a megfelelő etikai bizottságnak beadandó kérelemhez. Az írásos beteg-tájékoztatónak az Eütv és a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 4. § (4) bekezdése alapján mindenekelőtt a következőket kell tartalmaznia:

a) a kutatás azonosító adatai (pl. a kutatási téma címe, a témavezető neve, adatai, munkahelye, a protokoll jelzése, kódja)

b) a kutatás célja és utalás arra, hogy kísérleti jellegű kutatásról van szó

c) a kutatás várható időtartama, a bevonni kívánt személyek száma, a kutatás menete, a tervezett beavatkozások jellege, gyakorisága

d) annak felsorolása, hogy a résztvevő számára milyen egyéb, már elfogadott kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre, továbbá közölni kell azt a tényt, hogy a kutatás a már megkezdett kezelés megszakítását jelentheti és ennek milyen következményei lehetnek a beteg egészségi állapotára. Fontos szempont, hogy a beteg-tájékoztatót a könnyebb megértés és áttekinthetőség kedvéért célszerű kérdés-felelet formájában elkészíteni!

e) a lehetséges és várható következmények, kockázatok, fizikai és lelki vonatkozású kellemetlenségek részletes leírása. Utalni kell arra is, hogy ezeken kívül a kutatás során olyan nem kívánatos események is bekövetkezhetnek, amelyek előre nem kiszámíthatóak.

f) annak a leírása, hogy a kutatásban résztvevő személynek milyen haszna származik a vizsgálatból (pl. a beteg alaposabb kivizsgálása, a szokásosnál gondosabb megfigyelés, utánkövetés). Ha egyértelmű, hogy a beteg számára nem várható semmiféle előny a kutatásból, akkor ezt is bele kell foglalni a betegtájékoztatóba. Ilyenkor megemlíthető, hogy ez a kutatás során nyert adat a későbbiek folyamán más betegek számára hasznos lehet.

g) az egyes kezelési csoportokba (és itt nem a gyógyszeres kezelésekről van szó!) történő véletlenszerű (randomizált) besorolás százalékos valószínűsége

h) a kutatással összefüggésbe hozható egészségügyi károsodás esetén a résztvevő számára nyújtandó kezelésre, kártérítésre és kártalanításra történő utalás. Az Eütv 164. § (1) bekezdése értelmében: amennyiben a kutatást teljes mértékben a szakmai szabályoknak és a kutatási tervnek megfelelően végezték és ennek ellenére a kutatás alanya kárt szenved (vagy esetleg elhalálozik), akkor a kutatásban résztvevő személyt vagy hozzátartozóját az állam kártalanítja. Nagyon fontos mindig szem előtt tartani, hogy a kutatás megkezdése előtt a kutatást végző egészségügyi szolgáltatónak a kártérítés fedezetére a kutatásra vonatkozóan a kockázatnak megfelelő felelősségbiztosítási szerződéssel kell rendelkeznie. Ha szponzorált vizsgálatról van szó, akkor a biztosítást a szponzor köti, az egészségügyi szolgáltatónak pedig folyamatosan célszerű rendelkeznie olyan általános felelősségbiztosítási szerződéssel, amely a saját kezdeményezésű orvostudományi kutatásokra vonatkozó felelősségbiztosítást is tartalmazza a várható kutatási tervek számának és a kockázatoknak megfelelő mértékben. A biztosító csak olyan biztosító társaság lehet, amelynek van hazai képviselete. A tájékoztatóban külön meg kell jelölni a felelősségbiztosító megnevezését és elérhetőségét.

i) a résztvevő számára a kutatásban való részvételért adott költségtérítés mértéke (ha van ilyen)

j) nagyon fontos kitétele a betegtájékoztatónak, hogy a beleegyezés teljes mértékben önkéntes és befolyásolástól mentes. A beteg a részvételt bármikor

önként visszavonhatja indokolás nélkül. Ezt szóban vagy írásban is megteheti. Hangsúlyozni kell a tájékoztatóban, hogy a kutatásban való részvétel visszavonása semmilyen körülmények között nem érinti a beteg további kezelését és a továbbiakban a szakma szabályai szerinti maximális színvonalú betegellátásban fog részesülni.

k) a betegadatok kezelésére, ill. az adatok hozzáférhetőségére vonatkozó szabályok felsorolása (pl. a beteg anonimitásának biztosítására vonatkozó intézkedések)

l) annak a kutatásetikai bizottságnak a megnevezése, amely a kutatás megkezdéséhez a szakhatósági állásfoglalást adta, továbbá ezen bizottság elnökének neve és elérhetősége. A hazai gyakorlatban szükséges az ún. *független orvos* nevének és elérhetőségének megadása. A 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 12. § (5) bekezdése kimondja, hogy az intézményben folyó kutatásokban résztvevő személyek érdekeinek védelméről az Intézményi Kutásetikai Bizottság (IKEB) elnöke által az IKEB tagjai közül kijelölt független orvos gondoskodik. A független orvos folyamatosan figyelemmel kíséri a kutatás menetét, rendszeres kapcsolatot tart a vizsgálatba bevont személyekkel, részükre tájékoztatást és szakmai segítséget nyújt. Az IKEB-nek ez a tagja nem vehet részt az adott kutatásban.

Betegtájékoztató humángenetikai vizsgálat esetén

A 2008. évi XXI. törvény (a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól) életbe lépése óta a humángenetikai kutatásokkal kapcsolatos eljárások, így a betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozat is lényeges elemekkel bővült, és alapjaiban harmonizál a 2002. évi VI. törvénnyel kihirdetett, az Európa Tanácsnak a biológia és az orvostudomány alkalmazása során az emberi lény jogainak és méltóságának a védelméről szóló, Oviedóban, 1997. április 4-én kelt Egyezményével. Így, amennyiben a kutatás során humángenetikai vizsgálat céljából mintát vesznek, erről a kutatás alanyát tájékoztatni kell. A tájékoztatás genetikai tanácsadás keretén belül kell, hogy történjen. Ennek során a résztvevőt tájékoztatni kell:

a) a mintavétel céljáról, mennyiségi és minőségi részleteiről

b) a vizsgálat elvégzésének előnyeiről, ill. annak kockázatairól, ha a vizsgálat elmarad

c) azokról a lehetséges következményekről, amelyek az érintettet, ill. a hozzátartozóit érhetik a genetikai vizsgálat eredményének közlésekor

d) a genetikai minta és adat tárolásának módjáról, időtartamáról, a különböző formákban tárolt genetikai minták és adatok azonosíthatóságának lehetőségeiről

e) a genetikai minta archivált gyűjteménybe történő bekerüléséről és a tárolt genetikai minták esetleges továbbításáról, amennyiben a résztvevő ebbe beleegyezését adja

f) arról a jogáról, hogy megismerheti a humángenetikai vizsgálat során kapott eredményeket

g) arról a jogáról, hogy dönthet az általa szolgáltatott minta biobankban történő elhelyezéséről, ill. az elhelyezés módjáról, hiszen a mintát tárolhatják együtt a személyazonosító adatokkal is, de tárolhatják kódolt formában is. Lehetőség van arra, hogy ún. pszeudonimizált formában helyezték el a mintát, amikor is a személyazonosító kódot a vizsgálati alany kizárólagos rendelkezésére bocsátják. Előfordulhat olyan eset is, hogy az elhelyezés anonimizált, és a vizsgálati személyre vonatkozó összes személyazonosító adatot alkalmatlanná teszik a személyazonosítására.

h) arról a jogáról, hogy dönthet a biobankban elhelyezett minta további kutatásban történő felhasználásáról. Nyilatkoznia kell arról, hogy csak a mintájának az elsődleges diagnosztikai célú felhasználáshoz járul hozzá, vagy annak bármely diagnosztikus és kutatási célú felhasználását megengedi.

Betegtájékoztató beavatkozással nem járó vizsgálat esetén

A betegtájékoztató kritériumait beavatkozással nem járó vizsgálat esetében a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 20/H. §-a határozza meg. A vizsgálat alanyát a vizsgáló szóban és írásban magyar nyelven – laikusok számára is érthető módon – tájékoztatja. Amennyiben a vizsgálatban résztvevő magyarul nem ért – és ez a ritkaságok közé tartozik, de elméletileg előfordulhat – akkor a vizsgálati alany anyanyelvén vagy általa ismert más nyelven is történhet a tájékoztatás. Az írásbeli tájékoztatásnak a következőket kell tartalmaznia:

a) a vizsgálatban való részvétel önkéntességét és azt, hogy a beleegyezés bármikor, következmények nélkül szóban vagy írásban, indoklás nélkül visszavonható

b) a tervezett vizsgálat lényege, célja, várható időtartama, helye, a bevonni kívánt személyek száma és köre

c) várható előnyök a vizsgálat alanya vagy mások számára, a költségtérítés mértéke

d) a vizsgálati alany adatainak kezelése, azok hozzáférhetőségének szabályai

e) a vizsgálatért felelős személyek neve, beosztása, munkaköre

f) a beavatkozással nem járó vizsgálat azonosító adatai

g) a kérelmező neve, székhelye

Beleegyző nyilatkozat

A kutatásban résztvevő cselekvőképes személynek a betegtájékoztató elolvasása és megértése után az Eütv. 159. § (1) bekezdés e) pontja szerinti írásos beleegyző nyilatkozatot kell aláírni, amelynek a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 4. § (5) bekezdése értelmében a következő kitételeket kell tartalmaznia:

a) a kutatás azonosító adatait

b) annak az egészségügyi intézménynek a nevét, ahol a kutatást folytatják

c) a kutatás vezetőjének és a tájékoztatást végző orvosnak a nevét, beosztását, munkakörét (ez természetesen lehet ugyanaz a személy is)

d) a kutatás alanyának azonosító adatai (név, anyja neve, születési hely és idő, TAJ-szám, lakcím). Korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen résztvevő esetében meg kell adni a hozzájárulást adó törvényes képviselő azonosító adatait is.

e) annak a kijelentésnek a megerősítését, hogy a részvétel a kutatásban teljesen önkéntes, befolyásolástól mentes, és ezt a résztvevő bármikor, az indoklás mellőzésével, következmények nélkül visszavonhatja

f) a beleegyző nyilatkozat aláírásának dátuma

g) a kutatás vezetőjének vagy a tájékoztatást adó orvosnak az aláírása

h) cselekvőképes beteg esetén a beteg aláírása. Amennyiben a kutatásban résztvevő korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen személy törvényes képviselője nem tud olvasni, abban az esetben két független tanú együttes jelenlétét kell biztosítani, akik a beleegyző nyilatkozat aláírásával igazolják, hogy a vizsgálatba bevont személy és a törvényes képviselő minden szükséges tájékoztatást megkapott.

Beleegyező nyilatkozat humángenetikai vizsgálatoknál

Amennyiben valamely személytől genetikai mintát vesznek, akkor a genetikai mintavétel előtt a rendelkezésre jogosult személy részletes és megfelelő tájékoztatáson alapuló beleegyezése szükséges. A 2008. évi XXI. törvény értelmében a genetikai jellegű vizsgálatokkal kapcsolatos beleegyező nyilatkozatnak a következőket kell tartalmaznia:

a) az érintett személy hozzájárulását ahhoz, hogy (aa) tőle előre meghatározott céllal genetikai mintát vegyenek, (ab) a genetikai mintát és az abból származó genetikai adatokat biobankban helyezték el vagy más biobankba továbbítsák, (ac) a genetikai mintát és az abból származó genetikai adatokat archivált gyűjteményben helyezték el.

b) az érintett személynek nyilatkoznia kell, hogy hozzájárulása csak (ba) a mintavétel elsődleges céljára történő felhasználására, (bb) a 2008. évi XXI. törvény szerinti bármilyen célú felhasználásra, ill. (bc) kizárólag kutatási célú felhasználásra érvényes.

c) az érintett személynek nyilatkoznia kell, hogy hozzájárul-e a genetikai mintának, ill. adatnak a személyazonosító adatokkal történő együttes tárolásához, vagy csak az ún. pszeudonimizált vagy anonimizált formában történő tárolást fogadja el.

d) nyilatkoznia kell arról, hogy a megfelelő, törvényben előírt tájékoztatást megkapta, és azt tudomásul vette

Beleegyező nyilatkozat beavatkozással nem járó vizsgálat esetén

A nyilatkozat módját a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szabályozza. A rendelet kimondja, hogy a megfelelő tájékoztatást követően a vizsgálat alanyának írásos beleegyezését kell adni a vizsgálatához. A beleegyező nyilatkozatnak a következő minimális tartalmi feltételeket kell teljesíteni:

a) annak az egészségügyi szolgáltatónak a megnevezését, ahol a vizsgálatot szeretnék elvégezni

b) a vizsgálati alany azonosító adatait (nevét, születési helyét és idejét). Amennyiben cselekvőképtelen vagy 16 éven aluli korlátozottan cselekvőképes személyről van szó, akkor a nyilatkozattételre jogosult személy azonosító adatait is meg kell adni

c) annak a kijelentésnek a megfogalmazását, hogy a vizsgálati alany (ill. a cselekvőképtelen vagy 16 év alatti korlátozottan cselekvőképes személy esetén a nyilatkozattételre jogosult személy) a beleegyezését a tájékoztatást követően önként és befolyásolástól mentesen adja, és azt bármikor, indoklás és hátrányos következmények nélkül szóban vagy írásban visszavonhatja

d) a beleegyező nyilatkozat aláírásának dátumát

e) a vizsgálat vezetőjének vagy a tájékoztatást adónak az aláírását

f) a beleegyező nyilatkozatot tevő személy aláírását

A véleményezési és engedélyezési eljárásban résztvevő szervek

Egészségügyi Tudományos Tanács

Az ETT központi szerve a 7 tagú elnökség, valamint a tanács, amely az ETT munkájának koordinálásával foglalkozik. Az elnökséget, ill. a tanácsot az ETT elnöke irányítja. Az ETT elnöki tisztségét eddig Medve László (1989–1990), Rák Kálmán (1991–2000), Vizi E. Szilveszter (2000–2001) látta el. 2001-től Sótonyi Péter az ETT elnöke. Az ETT-nek jelenleg 5 Bizottsága van:

a) Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT-TUKEB)

b) Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság (ETT-KFEB)

c) Humán Reprodukciós Bizottság (ETT-HRB)

d) Kutatási-Fejlesztési Bizottság (ETT-KFB)

e) Egészségügyi Területen Működő Igazságügyi Szakértői Testület

A meglévő 5 bizottság mellett meg kell említenünk az ETT-HECRIN-t (Hungarian European Clinical Research Infrastructure Network) mint az ETT szerkezeti felépítésében résztvevő hálózatot.

A korábbiakban az Egészségügyi Tudományos Tanács létrejöttét és feladatkörét már röviden érintettük. Jelenleg a 34/2003. (VI. 7.) ESzCsM rendelet

foglalkozik részletesen az ETT feladataival és a hazai tudományos kutatásban betöltött szerepével.

A rendelet 1. § (3) bekezdése értelmében az ETT feladatköre a következőképpen definiálható:

a) az orvostudomány mindenkori állásának megfelelően állást foglal a legfontosabb egészségpolitikai, orvostudományi, gyógyszerészeti tudományi, valamint az egészségügyet érintő kérdésekben

b) koordinálja a magyar egészségügyért felelős minisztérium (amelynek megnevezése az idők folyamán több alkalommal változott) kormányzati feladatkörébe tartozó hazai kutatásokat, valamint javaslatot tesz a kutatási prioritásokra

c) kezdeményezi és segíti a hazai és nemzetközi kutatások eredményeinek a hazai betegellátás gyakorlatába történő átültetését

d) a haladó nemzetközi tudományos és etikai elvek figyelembevételével javaslatot tesz az emberen végzett klinikai vizsgálatok és orvostudományi kutatások nemzeti szinten történő tervezésére, kivitelezésére és ellenőrzésére

e) a tudományosan megalapozottnak minősített kutatásokról etikai véleményt alkot

f) felügyeli, véleményezi és koordinálja a regionális kutatás- és kutatóbizottságok működését

Az ETT a kutatás- és kutatóbizottságok feladatait az ETT-TUKEB, az ETT-KFEB és az ETT-HRB útján látja el.

ETT Tudományos és Kutatóbizottsági Bizottsága (ETT-TUKEB)

Az orvostudományi kutatások területén az ETT-TUKEB-nek kiemelt feladata van. Ez az a bizottság, amely a regionális kutatóbizottságok tevékenységét összehangolja és állásfoglalást alakít ki országos jellegű kutatóbizottsági kérdésekben. Feladata az is, hogy elbírálja azokat a – regionális kutatóbizottságok által hozott – döntéseket, amelyek ellen a vizsgálatvezetők fellebbezéssel éltek. Értékeli a regionális bizottságok éves jelentéseit és azokról összefoglalót készít a Tanács számára. Irányelveket ad ki a regionális és intézményi kutatóbizottságok tagjainak képzéséhez és továbbképzéséhez.

Az ETT-TUKEB az orvostudományi kutatások során általában, mint *véleményező szakhatóság* jár el, esetenként pedig mind *engedélyező*. Így pl. a szakhatósági véleményt a beavatkozással járó kutatások esetében az ETT-TUKEB adja, de az engedélyező szerv az ÁNTSZ regionális intézete. Beavatkozással nem járó vizsgálatok esetén az ETT-TUKEB nemcsak szakhatósági véleményt ad, hanem magának az engedélynek a kiadása is az ETT-TUKEB jogköre. Ha bizonyos orvostudományi kutatások esetében első fokon a Regionális Kutatóbizottsági Bizottság adta ki a véleményt, akkor problémás ügyekben az ETT-TUKEB a másodfokon eljáró hatóság. Az ETT-TUKEB döntéseinek felülvizsgálatára kérdéses esetekben az ETT Elnöksége a másodfokon eljáró szerv. A fenti esetekben a törvény az Országos Gyógyszerészeti Intézetet (OGYI) jelöli meg szakértőként. Megemlíthjük, hogy 2011-ben jelent meg az 59/2011. (IV. 12.) Kormányrendelet a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEMSZI) létrehozásáról. Az OGYI integrálódása is ebbe az intézetbe történt (GYEMSZI OGYI).

Az OGYI szakértői feladata ezekben a kérdésekben, hogy eldöntse azt, hogy egy adott vizsgálat klinikai vizsgálatnak, beavatkozással nem járó vizsgálatnak vagy egyéb orvostudományi kutatásnak minősül-e. Ennek megfelelően az OGYI az adott kutatást az ETT-KFEB, ETT-TUKEB vagy a Regionális Kutatóbizottsági Bizottság véleményezői jogkörébe utalhatja.

Az ETT-TUKEB szakhatósági véleménye alapján az engedélyt a 235/2009. (X. 20.) Kormányrendelet értelmében az ÁNTSZ regionális intézete adja meg. Itt kell megemlítenünk, hogy a rendelet hatálybalépése óta az ÁNTSZ regionális intézeteinek szintjén átalakulások történtek. Ennek megfelelően a kérelmeket engedélyező hatóság a helyileg illetékes *megyei kormányhivatal népegészségügyi szakigazgatási szerve* (323/2010. (XII. 27.) Kormányrendelet). A továbbiakban az egyszerűség és a rövidítés kedvéért általában ÁNTSZ-t írunk, de ilyen esetben a megyeileg illetékes kormányhivatal népegészségügyi szakigazgatási szervére gondolunk. A 323/2010. (XII. 27.) Kormányrendelet 27. § (6) bekezdése értelmében „Ha jogszabály az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ) egésze számára állapít meg feladat- és hatáskört, a feladat- és hatáskör címzettjének – jogszabály eltérő rendelkezése hiányában – a Szolgálatot, valamint a megyei népegészségügyi szakigazgatási szervet és a kistérségi népegészségügyi intézetet együttesen kell tekinteni.” Másodfokon az Országos Tisztifőorvosi Hivatal jár el, speciális esetekben pedig az egészségügyi miniszter (ill. jelenleg az állam-

titkár). A beavatkozással nem járó vizsgálatok esetén nincs szakhatósági eljárás, hanem az engedélyező szerv maga az ETT-TUKEB. Másodfokon itt is az ETT elnöksége járhat el.

Az ETT-TUKEB eljárási rendje szerint legalább kéthavonta tartja az üléseit, amelyet az elnök hív össze. A bizottság elnökét, alelnökét és tagjait az ETT elnökség javaslatára a miniszter nevezi ki. A bizottság összetétele meg kell, hogy feleljen az Eütv. rendelkezéseinek, azaz a bizottságban jelen kell, hogy legyenek a legjelentősebb szakterületek képviselői. Figyelemmel kell lenni az életkor és a nem szerinti megoszlásra is. A bizottsági ülések napi-rendjét a titkár állítja össze és az elnök jóváhagyja. Az ETT titkársága a meghívót úgy küldi ki a tagoknak, hogy a felkészüléshez legalább 10 nap álljon rendelkezésre. Az ülésen azok a beadványok kerülnek szakmai-etikai értékelésre, amelyeknél hiánypótlásra nincs szükség, és amelyek teljes mértékben megfelelnek a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet előírásainak és legalább 20 nappal az ülés előtt megérkeznek az ETT Titkárságára (1051. Budapest. Arany János u. 6–8.). Az ülésen a bírált anyagról a referens írásbeli beszámolót terjeszt elő, amely a következő szempontok szerint minősíti a beadott kutatási dokumentációt:

- a) a kutatás indokoltsága, tudományos megalapozottsága
- b) résztvevők mindegyike megkapja-e az egészségi állapota által indokolt egészségügyi ellátását
- c) a várható előnyök és kockázatok előzetes becslésének megfelelősége, a résztvevőket fenyegető kockázatok és a kutatás várható eredményének arányossága
- d) A kutatás vezetőjének szakmai alkalmassága
- e) az egészségügyi intézmény tárgyi feltételeinek megfelelése
- f) írásos tájékoztató megfelelősége, teljes körűsége
- g) beleegyező nyilatkozat megfelelősége
- h) esetleges placebo csoport alkalmazásának indokoltsága
- i) a biztosítás megfelelő fedezetet nyújt-e a kutatással kapcsolatosan esetlegesen érvényesítendő kártérítési követelésekre
- j) a kutatásban résztvevők számára fizetendő költségtérítés
- k) a kutatásban résztvevők toborzásának és beválasztásának módja és feltételei
- l) a kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszerei

m) ha a kutatást állapotos, szabadságában korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen személyen is végzik, ezek bevonása indokolt-e és érdekeik védelme megfelelő-e

- n) a kutatás vezetőjének és a kutatásban közreműködők díjazása
- o) a résztvevők személyes adatainak jogszerű kezelése
- p) az intézmény vezetőjének támogató levele

Megemlíthető, hogy a beteg tájékoztatót a referensen kívül egy laikusnak, azaz orvosi végzettséggel nem rendelkező bizottsági tagnak is véleményezni kell és a beteg tájékoztatót csak akkor fogadható el, ha azzal a laikus tag is egyetért. A bizottság az ülésről hangfelvételt és 8 napon belül jegyzőkönyvet készít. Az etikai-szakmai véleményben az ETT-TUKEB nyilatkozik a kutatás megfelelőségéről. Amennyiben a kérelem nem felel meg a szakmai-etikai, ill. jogszabályban előírt követelményeknek, úgy a bizottság a kérelmet elutasítja. A szakmai-etikai vélemény kialakításánál különös gondot fordítanak arra is, hogy a véleményalkotás segítse az intézeti kutatásetikai bizottságok munkáját is. Az ETT-TUKEB az írásbeli véleményét az ülést követő 15 napon belül ki kell, hogy küldje a kérelmezőnek és a kutatást engedélyezőnek.

Az ETT-TUKEB speciális feladatai közé tartozik a beavatkozással nem járó vizsgálatok és az orvostechnikai eszközökkel végzett kutatások engedélyezése, ill. véleményezése. A *beavatkozással nem járó vizsgálatok* esetén benyújtandó dokumentáció tartalmi részeit a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet írja elő (a gyógyszerekkel kapcsolatos beavatkozással nem járó vizsgálatokat külön fejezet tárgyalja!). A beküldendő dokumentumok a következők:

- a) a vizsgálati terv, amely a következőket tartalmazza:
 - aa. a vizsgálat célját, elrendezését, módszertanát, megszervezését, publikációs elveket
 - ab. a vizsgálati alanyok bevonási és kizárási kritériumait, a toborzás módját
 - ac. a vizsgálatba bevonni kívánt vizsgálati alanyok számát, illetve körét, nemét, életkorát
 - ad. a vizsgálat során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszerét
 - ae. a vizsgálat tervezett idejét és a vizsgálat helyét
 - af. a kutatás anyagi fedezetének forrását
 - ag. a kérelmező nevét, székhelyét
 - b) a vizsgálatvezető szakmai önéletrajza

- c) a vizsgálati alanyok számára megírt betegtájékoztató tervezete
- d) a vizsgálati alanyok beleegyező nyilatkozatának tervezete
- e) toborzás esetén a toborzásra vonatkozó tervezete
- f) az egészségügyi szolgáltató vezetőjéhez intézett bejelentés másolata
- g) az igazgatási szolgáltatási díj befizetéséről szóló igazolás
- h) a kérelmező neve és székhelye

Fontos szabály, hogy beavatkozással nem járó vizsgálatot cselekvőképes személyen csak akkor lehet végezni, ha a vizsgálat célja kizárólag diagnosztikus, terápiás, preventív és rehabilitációs eljárások tökéletesítése, eljárások kidolgozása, valamint a betegségek patogenezisének, epidemiológiai és nép-egészségügyi összefüggéseinek alaposabb és jobb megértése. Ha a vizsgálat alanya cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes személy, akkor ezt a típusú vizsgálatot csak akkor lehet elvégezni, ha cselekvőképes személyen ez a vizsgálat nem végezhető el hasonló hatékonysággal. Az ETT-TUKEB a beavatkozás nélküli vizsgálatoknál engedélyező hatóságként jár el, szakhatósági eljárás nélkül.

Az orvostechikai eszközökkel végzett orvostudományi kutatások esetében a helyzet kissé bonyolultabb. Ebben az esetben a megfelelő dokumentációt a kérelmezőnek a 235/2009. (X. 20.) Kormányrendelet 3. címének megfelelően az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatalhoz (EEKH) kell benyújtani a vizsgálatok megkezdését megelőzően minimum 60 nappal. Az EEKH az engedélyező szerv, de a szakhatósági állásfoglalást az ETT-TUKEB adja.

A kérelmező által benyújtandó vizsgálati dokumentációra vonatkozóan a 235/2009. (X. 20.) Kormányrendelet melléklete ad részletes felvilágosítást. Ennek részletes felsorolása meghaladja ennek a fejezetnek a kereteit, ezért csak utalunk a fenti kormányrendelet megfelelő pontjaira. Az orvostechikai eszközök klinikai vizsgálatáról szóló 33/2009. (X. 20.) EüM rendelet 24. §-a tömörebben fogalmaz. Eszerint: „A vizsgálati dokumentációnak tartalmaznia kell azokat az alapvető dokumentumokat, amelyek lehetővé teszik, hogy mind a vizsgálat lefolytatása, mind az adatok minősége értékelhető legyen, továbbá tartalmaznia kell a klinikai vizsgálat során összegyűjtött valamennyi adat kritikai értékelését tartalmazó jelentést. A dokumentumokból ki kell tűnnie, hogy a vizs-

gálók és a megbízó betartották-e a vonatkozó jogszabályok és az elfogadott szakmai normák előírásait. A vizsgálati dokumentáció alapul szolgál a hatósági ellenőrzéshez.” A dokumentáció áttanulmányozása után az ETT-TUKEB szakhatósági állásfoglalást alakít ki, amelynek tartalmi elemei a következők:

- a) a klinikai vizsgálat és a vizsgálati terv tudományos megalapozottsága és indokoltsága
- b) a várható előnyök és kockázatok aránya
- c) a vizsgálatvezető és vizsgálók szakmai alkalmassága, egyéb személyi feltételek megfelelősége
- d) a vizsgáló részére készített tömör, objektív, nem promóciós jellegű ismertető szakmai-tudományos tartalmának megfelelősége
- e) a vizsgálóhely tárgyi feltételeinek megfelelősége
- f) a beleegyező nyilatkozat és a tájékoztató eljárás megfelelősége, teljes körűsége
- g) a beleegyező nyilatkozatra nem képes személy bevonásának indokoltsága
- h) a vizsgálatvezető, egyéb közreműködők díjazása, a vizsgálati alanyok juttatásai, annak százalékos megoszlása a vizsgálatot befogadó egészségügyi szolgáltató és a vizsgálók közötti megfelelősége
- i) a vizsgáló és a vizsgálati alanyok közötti esetleges függőség
- j) a toborzás indokoltsága
- k) esetleges placebo csoport alkalmazásának indokoltsága
- l) a személyes adatok kezelésének módja megfelel-e a vizsgálat szakmai-etikai követelményeinek.

Az EEKH az engedélyt ennek a szakhatósági állásfoglalásnak a birtokában adja ki.

ETT Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság (ETT-KFEB)

A bizottság feladatainak tárgyalása külön fejezet témáját képezi. Ebben a fejezetben az ETT-KFEB működésével nem foglalkozunk.

ETT Humán Reprodukciós Bizottság (ETT-HRB)

Az ETT HRB feladatát az Eütv. 186. §-a szabályozza. Eszerint az ETT-HRB a miniszter tanácsadó és

döntéshozó testületeként foglalkozik a reprodukciós eljárásokkal, az embriókkal és az őssejtekkel, valamint a sejt- és génterápia területén végzett orvostudományi kutatásokkal. A bizottság ezekkel a kérdésekkel kapcsolatban szakértői állásfoglalást alakít ki. Mindemellett az ÁNTSZ regionális intézetének megkeresésére előzetes véleményt ad egészségügyi szolgáltatók működési engedélyének megadásához, amennyiben a szolgáltató reprodukciós eljárások végzését, ivarsejtek, őssejtek és embriók fagyasztva tárolását kívánja végezni. Az ETT-HRB nyilatkozik, hogy a szolgáltató rendelkezik-e a működéshez szükséges személyi, szakmai és tárgyi feltételekkel. Az ETT-HRB minden évben értékeli és elemzi a reprodukciós tevékenység végzésére vonatkozó adatokat és jelentéseket, továbbá javaslatot tesz a reprodukciós eljárásokat érintő jogszabályok és szakmai szabályok megalkotására, ill. a már meglévők módosítására.

ETT-HECRIN

Az Egészségügyi Tudományos Tanács legfiatalabb bizottsága, amely 2006-ban létesült, mint az ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) hazai képviselője. Az ECRIN célja, hogy egysejtesítse és támogassa az Európai Unióban végzett klinikai vizsgálatokat. Ebben az esetben nemcsak gyógyszerekkel végrehajtott vizsgálatokról van szó, hanem mindazokról, amelyeket műszerekkel, táplálék-kiegészítővel, kozmetikumokkal stb. végeznek. A HECRIN (Hungarian European Clinical Research Infrastructure Network) elnökét és a munkacsoportok vezetőit az egészségügyi miniszter nevezi ki. A HECRIN projektek résztvevői a négy orvostudományi egyetem, az Országos Kardiológiai Intézet és az Országos Onkológiai Intézet, amelyek az ETT-HECRIN Bizottságával vezető koordinátorok révén tartják fenn a kapcsolatot.

A HECRIN eddigi tevékenysége a magyar klinikai kutatás helyzetének felméréséből, a klinikai vizsgálóhelyek önkéntes adatbázisának létrehozásából állt. Mindemellett a HECRIN folyamatosan részt vesz az ECRIN tevékenységében is.

Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve

A korábbi rendeletekben ez a fórum az ÁNTSZ regionális intézeteként szerepel. Az ETT-TUKEB és a Regionális Kutatás-Értékelési Bizottságok által adott véleményre a Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve adja ki a határozatot, azaz a hivatalos kutatási engedélyt.

Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal (EEKH)

Az EEKH az az engedélyező szerv, amely az orvostechnikai eszközök kipróbálásánál az engedélyt megadhatja az ETT-TUKEB szakhatósági véleménye alapján.

Regionális Kutatás-Értékelési Bizottság (RKEB)

A kutatás-értékelési eljárások során az ETT mint központi szerv, a Regionális Kutatás-Értékelési Bizottságok, mint regionális szervek funkcionálnak. Hazánkban jelenleg 10 RKEB működik. Ezek felsorolása a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 1. sz. mellékletében található. Az Eütv. 159. §-a szerint az RKEB – az ETT bizottságai mellett – olyan független bizottság, amely orvosokból, az orvostudományi kutatás területén jártas, más tudományágak elismert képviselőiből, egészségügyi szakdolgozókból és laikus tagokból áll. Az RKEB-eknek saját ügyrendjük van, amelynek alapján működnek. Az RKEB-ek működési rendjét az ETT TUKEB hagyja jóvá. Azokban az intézményekben, ahol RKEB működik, ott az intézmény vezetőjének kell meghatározni, hogy működtet-e külön IKEB-et, vagy annak feladatát is az RKEB látja el. A Bizottság tagjainak nevét, elérhetőségét az egészségügyi intézményben ki kell füg-

geszteni. Célszerű, ha az RKEB-ek saját internetes honlappal rendelkeznek, ahol a bizottság ügyrendje, a bizottsági tagok névsora, elérhetősége, a bizottsági ülések várható időpontjai, az etikai kérelmezési eljárásokban használt űrlapok, az orvostudományi kutatásokkal kapcsolatos legfontosabb rendeletek megtalálhatók, valamint be van „linkelve” mindazon szervezeteknek és hatóságoknak a honlapja, amelyek valamilyen módon részt vesznek az orvostudományi kutatásokkal kapcsolatos eljárásokban. A Helsinki nyilatkozat (utoljára módosítva a World Medical Association 52. közgyűlésén Edinburghban, 2000. októberében) 16. pontja kimondja, hogy „Minden kutatási tervet a nyilvánosság számára hozzáférhetővé kell tenni.” A 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 8. § értelmében a kutatási tervben szereplő adatok *közérdekű adatoknak* minősülnek. Ez azt jelenti, hogy az 1992. évi LXVIII. törvény (adatvédelmi törvény) értelmében – szem előtt tartva a szellemi alkotások oltalmának védelmét is – a kutatási tervet közzé kell tenni az etikai bizottságok honlapjain. Fontos tudnunk, hogy a kutatási tervre vonatkozó tudományos munkahipotézis, és főleg a gyógyszerkutatások esetén a preklinikai vizsgálatok eredményei nem minősülnek közérdekű adatnak, tehát ezek csak a hatóság, illetve az etikai bizottság számára hozzáférhetőek. Szakmai titoknak minősülő, ill. a kutatás érdekeit veszélyeztető adatokat nem szabad a honlapra kiadni.

Ami az RKEB hivatalos jogkörét illeti, a 235/2009. (X. 20.) kormányrendelet 6. § úgy fogalmaz, hogy „Azon kutatások esetében, ahol az engedélyezés során nem az ETT TUKEB, illetve az ETT HRB jár el szakhatóságként, az engedélyező az illetékes regionális etikai bizottság véleményének figyelembevételével dönt”. Amennyiben az RKEB az IKEB feladatait is ellátja (és ez általában az esetek többségében így van), akkor meghatározott orvostudományi kutatások véleményezése mellett „feladata annak figyelemmel kísérése, hogy az engedélyezett és etikai szempontból elfogadott kutatás során biztosítva vannak-e a személyi és tárgyi feltételek, és betartják-e a kutatási tervben foglalt előírásokat, különös tekintettel a kutatásba bevontak védelmére” (235/2009. (X. 20.) Kormányrendelet 2. § (f) bekezdése). Bár az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata (35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet) nem tartozik ezen fejezet témakörébe, de mivel az IKEB feladatát is ellátó RKEB

kompetenciáját is érinti, ezért röviden erre is utalunk. A 35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet 14. § (2) bekezdése kimondja, hogy: „A klinikai vizsgálatok tekintetében az IKEB feladata a vizsgálati alanyok jogainak, biztonságának védelme. Az IKEB a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban szakmai-etikai véleményt nem adhat ki”.

Mindebből látható, hogy a regionális bizottságoknak a korábbi rendeletek előírásaihoz képest megváltozott működési köre van, azonban ez korántsem jelenti az RKEB feladatainak és felelősségének csökkenését.

Ami az RKEB-hez véleményezésre beküldött kutatási kérelmek körét illeti, véleményünk szerint a kérelmezőnek célszerű első szinten minden kutatási anyagot az RKEB részére benyújtani, amelyek esetében az RKEB tagjainak kollektív bölcsessége, szakmai-etikai és jogi ismerete megfelelőnek tekinthető arra nézve, hogy a beadott anyag RKEB általi véleményezhetőségét megállapítsa. Amennyiben a kutatás nem tartozik az RKEB hatáskörébe, akkor eldöntheti, hogy az adott kérelem melyik kategóriába tartozik, és melyik az az illetékes szerv, amelyik a szakhatósági véleményt megadja. Egy előzetes és minden kötelezettség nélküli regionális vélemény az adott kutatás tárgyi és személyi feltételeinek megfelelőségéről a szakhatósági szerveknek is értékes lehet, hiszen a helyi viszonyokba legjobban az RKEB, ill. az IKEB lát bele.

Az RKEB-nek benyújtandó dokumentumok általában megtalálhatók az illetékes etikai bizottság honlapján, de a következő dokumentumok beküldését alapvetően minden bizottság megköveteli:

- a) pontosan kitöltött kérelmi űrlap, amely röviden tartalmazza a kutatás legfontosabb adatait az intézet (osztály) vezető által aláírva
- b) részletes kutatási terv az RKEB számára
- c) a kutatási terv közérdekű adatainak kivonata olyan formában, amely feltehető az RKEB honlapjára
- d) betegtájékoztató (ill. önkéntes tájékoztató)
- e) beleegyező nyilatkozat
- f) biztosítási szerződés (szponzorált vizsgálatnál a szponzor által megkötött felelősségbiztosítási szerződés vagy kutatással is foglalkozó egészségügyi intézménynél az intézmény által megkötött felelősségbiztosítás saját kezdeményezésű kutatásokhoz).

Mindezek figyelembevételével belátható, hogy az orvostudományi kutatást kérelmező vizsgálatvezető

számára nem jelent könnyű feladatot a kutatásra vonatkozó engedély megszerzése. Ennek megkönnyítése érdekében – bár erre pontosan kidolgozott jogi szabályozás nem áll rendelkezésre – megpróbálunk felvázolni egy racionális és követhető módszert.

a) Mindenekelőtt célszerű tájékozódni arról, hogy az illetékes RKEB mikor ülészik, hiszen az ülés időpontját megelőzően legalább 10 nappal ajánlatos beadni a teljes bírálendő anyagot.

b) A jelen fejezetben megadott instrukciók alapján el kell készíteni a megfelelő beadandó dokumentációt.

c) A kérelmi dokumentáció (a helyi szabályozásoktól függően) a bizottság elnökének vagy titkárának küldendő be, aki formai szempontból átvizsgálja az anyagot és szükség esetén hiánypótlásra szólítja fel a vizsgálatvezetőt.

d) A bizottság titkára az elnökkel egyetértésben kiadja az anyagot bírálatra a megfelelő referenseknek, akik általában a bizottság tagjai, de lehetnek külső szakértők is

e) A bizottsági ülésen az anyag referálását követő vita után a bizottság szavaz. A szavazási arányt a bizottság saját ügyrendje határozza meg. Problémás protokollok esetében célszerű, ha az ülés adott szakaszában a vizsgálatvezető vagy megbízottja is részt vesz, hogy azonnal tisztázhatók legyenek a felmerülő vitás kérdések

f) Az ülést követően a bizottság titkára elkészíti a bizottsági véleményt, amelyet elküld a vizsgálatvezetőnek. Amennyiben a tanulmány nem tartozik az RKEB hatáskörébe, akkor közlik, hogy a megfelelően előkészített anyagot a vizsgálatvezető melyik fórumhoz küldje be (ETT-TUKEB, ETT-KFEB, OGYI, ETT-HRB, EEKH stb.). Ha a tanulmány az RKEB hatáskörébe tartozik, akkor a bizottság titkára (vagy más arra kijelölt személy, ill. – a helyi szabályozástól függően – maga a vizsgálatvezető, mint kérelmező) az RKEB hivatalos véleményét a megfelelő anyaggal együtt megküldi a helyileg illetékes megyei kormányhivatal népegészségügyi szakigazgatási szervének, amely az RKEB véleménye alapján, jogszabályban meghatározott határidőn belül megküldi határozatát a vizsgálatvezetőnek, az eljáró regionális kutatásetikai bizottságnak és az Országos Egészségbiztosítási Pénztárnak.

A határozat a következőket kell, hogy tartalmazza:

fa) a kutatás azonosító adatait, a kutatás címét, számát

fb) a kutatás anyagi fedezetét biztosító megbízó megnevezését, székhelyét (telephelyét), típusát

fc) a kutatásvezető nevét

fd) a kutatás várható időtartamát

fe) a kutatásba bevonni tervezett résztvevők számát, nemét, életkorát

Fontos tudni, hogy az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 15. § alapján a nem kereskedelmi jellegű kutatás engedélyezési eljárása díjmentes. A kereskedelmi jellegű kutatások és azok módosításai már díjkötelesek.

A 35/2009. (X. 20.) Kormányrendelet szerint a kérelmezőnek a határozatról értesíteni kell az illetékes IKEB-et és a kutatást végző intézmény vezetőjét. A népegészségügyi szakigazgatási szerv határozata ellen, annak közlésétől számított 15 napon belül lehet fellebbezni az Országos Tisztifőorvosi Hivatalnak címzett, de a helyileg illetékes megyei kormányhivatal népegészségügyi szakigazgatási szervénél benyújtott fellebbezéssel. A kutatás csak az engedélyező határozat kézhezvétele után kezdhető meg. Nagyon fontos szem előtt tartani, hogy *a Büntető törvénykönyv szerint kutatást csak engedély alapján lehet végezni. Az engedély nélkül végzett vagy az engedélytől eltérően végzett kutatás bűncselekménynek számít!* Hasonlóan szigorú szankciók vonatkoznak azokra a kutatásokra is, amelyek beleegyezés, ill. tájékoztatás nélkül történtek.

Intézményi Kutatásetikai Bizottság (IKEB)

Az Intézményi Kutatásetikai Bizottság olyan független testület, amelyet minden olyan egészségügyi intézményben létre kell hozni, ahol emberen orvostudományi kutatásokat végeznek. Az IKEB összetétele meg kell, hogy feleljen mindazoknak a követelményeknek, amelyeket az RKEB-ek esetében már említettünk (Eütv 159. §). A Bizottság tagjainak száma nem lehet ötnél kevesebb. Az IKEB létrehozása és a létszámának meghatározása az egészségügyi intézmény vezetőjének feladata. Az IKEB-eknek az RKEB-ekhez hasonlóan saját ügyrendet kell kialakítani. Az IKEB összetételét és a bizottság ügyrendjét a területileg illetékes RKEB hagyja jóvá. Az IKEB elsődleges feladata az adott intézményben fo-

lyó orvostudományi kutatások figyelemmel kísérése. Ez a gyakorlatban annyit jelent, hogy a bizottság, ill. a bizottság soraiból kijelölt független orvos ellenőrzi, hogy az engedélyezett és az etikai szempontból elfogadott kutatás megvalósítása során a kutatást (a) az engedélyben és a kutatási tervben előírtaknak megfelelően folytatják-e, (b) a résztvevő tájékoztatása és beleegyező nyilatkozata megfelel-e jogszabályokban lefektetett követelményeknek, (c) a vizsgálatban résztvevők kiválasztásának módja megfelel-e az engedélyben foglaltaknak, (d) jogszerűen járnak-e el a résztvevők személyes adatainak kezelésénél, továbbá (e) amennyiben cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes személyt vonnak be a vizsgálatba, akkor megvalósulnak-e az Eütv 159. § (4) és (5) bekezdéseiben felsorolt követelmények. Fontos annak ellenőrzése, hogy a kutatóhelyen megfelelően biztosítottak-e a személyi és tárgyi feltételek. Az elsőrendű feladat tehát a kutatásba bevont személyek maximális védelme. A független orvos maga nem vehet részt az adott kutatásban, de rendszeres kapcsolatot tart a vizsgálatba bevont személyekkel, részükre tájékoztatást és szakmai segítséget nyújt. A fenti – jogszabályban előírt – feltételek teljesítéséhez a bizottságnak ismerni kell a részletes protokollt, a betegtájékoztató szövegét, a felelősség-biztosítási szerződést, a szakhatósági engedélyeket, az abban részletezett feltételeket, hiszen csak ennek ismeretében tudja az IKEB megítélni, hogy a vizsgálatok valóban szabályosan történnek. Az IKEB-nek törvény által adott joga, hogy jelzéssel éljen az engedélyező hatóság felé abban az esetben, amennyiben azt találja, hogy a kutatást az engedélyben, ill. a kutatási tervben előírtaktól eltérően folytatják.

A kutatás vezetőjének a kutatás megkezdésétől számítva minden második év végén jelentést kell küldenie nemcsak az engedélyezőnek, hanem az IKEB-nek is. Hasonlóképpen jelentést kell küldeni a kutatás befejezését követő 15 napon belül is. A vizsgálatvezetőnek ebben a jelentésben be kell számolni a kutatás tapasztalatairól, a ténylegesen bevont betegek számáról, az előfordult nem kívánatos és súlyos nem kívánatos eseményekről. A kutatás akkor tekinthető befejezettnek, ha a kutatási terv szerint végzett vizsgálatok során minden beteg utolsó észlelése is megtörtént.

A kutatás etikai bizottságok munkájában a magas szintű humanitás, a komoly szakmai felkészültség, a maximális lelkiismeretesség és a betegek jogainak alapvető tisztelete kell hogy uralkodjon. Feladatuk,

hogy biztosítsák az orvosi etika legfontosabb alapelveit: az egyéni szabadság tiszteletének az elvét, a „ne árts” elvét, a jótékonyág és az igazságosság elvét. *Salus aegroti suprema lex esto!*

Megjegyzés: A jogszabályok értelmezésénél és hivatkozásánál azok 2011. január 24-én hatályos állapotát vettük figyelembe. Mivel a rendeletek folyamatosan változnak, ezért a kutatás etikai eljárások jogi kérdéseinek aktuális megítélésében elengedhetetlen az adott időpontban hatályos jogszabályok alapos ismerete és mérlegelése.

Forrásirodalom

- 4/2009. (III. 17.) EüM rendelet az orvostech-
nikai eszközökről http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0900004.EUM
- 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet az emberen végzett or-
vostudományi kutatásokról http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0200023.EUM
- 33/2009. (X. 20.) EüM rendelet az orvostech-
nikai eszközök klinikai vizsgálatáról http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0900033.EUM
- 34/2003. (VI. 7.) ESzCsM rendelet az Egészségügyi
Tudományos Tanácsról http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0300034.ESC
- 35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról. http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0500035.EUM
- 235/2009. (X. 20.) Kormányrendelet az emberen vég-
zett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazására szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostech-
nikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési el-
járásainak szabályairól. http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0900235.KOR
- 323/2010. (XII. 27.) Kormányrendelet az Állami Nép-
egészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálatról, a nép-
egészségügyi szakigazgatási feladatok ellátásá-
ról, valamint a gyógyszerészeti államigazgatási szerv kijelöléséről. http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A1000323.KOR
1978. évi IV. törvény a Büntető törvénykönyvről
http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=97800004.TV
1992. évi LXVIII. törvény a személyes adatok védel-
méről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról

- http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99200063.TV
1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről. http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99700154.TV
2008. évi XXI. törvény a humán genetikai adatok védelméről, a humán genetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól. http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0800021.TV
- Alexin Z, Lelovics Zs: Etikai kérdések a beavatkozással nem járó humán orvosi kutatásokban, 2009; 150: 1749–1752.
- Dósa Á: Emberen végzett orvostudományi kutatások. *LAM*, 2002; 12: 434–437.
- Medve L, Mandl J, Vizi E. Sz, Temesi A: A biomedicinális kutatások etikai szabályozása Magyarországon. *Orvosi Hetilap*, 2003; 144: 73–76.
- Sótonyi P: Az Egészségügyi Tudományos Tanács története (1863–2009). *Egészségtudomány*, 2010; 4: 17–26.
- Sótonyi P: Szemelvények az egészségügyi tevékenység jogi szabályozásáról. 2009; 17: 42–44.
- Szebik I: A bizonyítékokon alapuló orvosláshoz kapcsolódó etikai kérdések. 2003; 13: 502–505.
- Szentmiklósi AJ: Az orvosbiológiai kutatások etikája. 1998. DE OEC. PhD hallgatói segédjegyzet.
- Szakmai állásfoglalások: A Helsinkai nyilatkozat. Az Orvosok Világszövetségének ajánlása embereken orvosbiológiai kutatásokat végző orvosok számára. *LAM* 2000; 10:154–155.
- Vizi E. Sz: Tudomány és lelkiismeret. *Magyar Szemle. Új folyam* 1994; 3: 382–388.
- Vizi J, Ilku L: A beavatkozással nem járó vizsgálatok jogi szabályozása. (2010. jan. 24.) <http://www.hazijogorvos.hu/content/view/839/79/>

16. Klinikai kutatások a résztvevő vizsgálati alanyok szempontjából

Udvardy Miklós László

A résztvevők motivációja

Az egészségügyi beavatkozásokra vonatkozó, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok sikere olyan önkéntesek közreműködésétől függ, akiknek végül könnyen lehet, hogy semmilyen hasznuk nem származik a részvételből. Felmérések szerint a jelentkezők elsősorban altruisztikus okok (másokon való segítség, a tudomány előmozdítása), a környezet hatása (kezelőorvos, ellátók, betegtársak tanácsa), és természetes módon saját érdekeik (jobb ellátás, pénzügyi ellentételezés, egyéb ösztönzők) miatt döntenek a részvétel mellett. A jelenlegi szabályozás a részvételt érintő döntéshozatalt kognitív folyamatnak tekinti, azonban ez valójában csak részben igaz. Főleg a potenciálisan halálos kimenetű betegségek esetében az előbbieken túl erős érzelmi komponens is jelen van, és ezekben az esetekben a legtöbb beteg már a részletes tájékoztatás és a veszélyek ismeretése előtt meghozza döntését.

A jelentkezők motivációinak a megismerése segítheti a vizsgálatot végzőket a résztvevők igényeinek megértésében és ez alapján a megfelelő kommunikációs stratégiák és megközelítési módok kiválasztásában. Ezáltal lehetőség nyílik a résztvevők számára leginkább elfogadható légkör megteremtésére, több résztvevő bevonására és a tanulmányt elhagyók számának csökkentésére. Mint ahogyan sok beteg típus létezik, a kutatási alanyok is több csoportba sorolhatóak, az alábbiakban jellemezzük a főbb csoportokat (Myers E, Nesbitt LA alapján):

1. **A kételkedő beteg** nyíltan elismeri, hogy nem hisz a kutatás sikerében, sokszor ez már a korai szakaszban is nyilvánvalóvá válhat. „Csak azért veszek részt, mert a feleségem azt gondolja, hogy segíthet”. A kételkedő beteg esetén nagyobb az esély a nem megfelelő együttműködésre, illetve a vizsgálat elhagyására. Az előző klinikai vizsgálatok eredményei, részletes háttéranyagok a vizsgált gyógyszeréről, a vizsgálat és

a hatóanyag működési elvének magyarázata és a mellékhatás profil ismertetése elősegítheti a beteg meggyőzését, egyes esetekben a családtagok jelenléte is hozzájárulhat ehhez.

2. **A dependens beteg** jellemzően inkább idősebb, sokszor feltétel nélkül elfogadja orvosa tanácsát, hiszen úgy gondolja, hogy az „biztosan jobban tudja”. Tart tőle, hogyha ellentmond, akkor orvosa meghagyja rá, és emiatt esetleg rosszabb ellátásban lesz része.

Az ilyen betegek esetében érdemes meggyőződni arról, hogy a beteg valóban megértette-e a beleegyező nyilatkozatot, tisztában van-e a jogaival, illetve a mellékhatásokkal. Ha lehetséges érdemes legalább 24 órát biztosítani arra, hogy otthonában átgondolja a döntését, ha lehet, akkor a családtagok bevonásával. Ha még így is kérdéses, hogy a beteg tisztában van a vizsgálat menetével, a nyilatkozat tartalmával, akkor érdemes közvetlen kérdésekkel is meggyőződni erről, például megkérdezni tőle, hogy: „Melyik lehetséges mellékhatás aggasztja önt legjobban?”

3. **Az információkereső beteg** nagyon felkészült, előre áttanulmányozza a betegségével kapcsolatos könyveket és az interneten elérhető forrásokat. Már előre számba veszi a betegségét érintő tanulmányokat és gondos mérlegelés után választja ki a szerinte legmegfelelőbbet. Sokszor többlet időt és türelmet igényel a vizsgáló részéről a vizsgálat részleteivel kapcsolatos kérdései miatt, cserébe viszont rendkívül együttműködő. Mivel tisztában van a protokoll és az időbeosztás részleteivel, ezért a hibákat rögtön észreveszi. Célszerű számukra többletidőt tervezni, vagy a nap végére ütemezni a megbeszéléseket velük, hogy az esetleges csúszások a többi beteget ne érintsék. A tanulmányról és a szerről szóló tájékoztató anyagokból maguk is felkészülnek, segítségükkel sok idő megtakarítható.

4. **A reményvesztett betegek** utolsó lehetőségként bekapcsolódhatnak a betegségüket érintő klinikai tanulmányokba. Esetükben alaposan meg kell fontolni, hogy az új kezelés esetleg súlyosabb mellékhatásai, az emiatti életminőség romlás és az esetlegesen elmulasztott fontos események mellett is megéri-e a tanulmányban való részvétel. Rendkívül fontos a családtagok és más, a beteg számára fontos személyek bevonása a döntésbe, hiszen gyakran rájuk hárul a tanulmányozott szer adagolása, és a megbeszélések egy része is a beteg otthonában történhet. Ha ez a beteg számára elfogadhatatlan, vagy a vizsgáló számára szervezési okokból nem kivitelezhető, akkor a beteget nem szabad beválasztani a vizsgálatba. A végstádiumú betegek bevonása jelentős rugalmasságot, empátiás készséget és odaadást feltételez a vizsgáló részéről.

5. **Az anyagi szempontból motivált betegek** esetén az őszinteség és az együttműködési szándék megkérdőjelezhető. A nem etikus és nem együttműködő betegek részvétele jelentős többletköltséggel járhat (például szérum gyógyszer szint meghatározás válhat szükségessé annak bizonyítására, hogy a beteg valóban bevette-e a gyógyszert), amennyiben nem érdekli őket a klinikai vizsgálat folyamata, akár szabotálhatják is azt. Felbukkanásuk csak fázis I. tanulmányokban lehetséges, és mivel ezekben a juttatás a részvétel hosszától és a gyógyszer dózisszinttől függ, esetükben valós a disszimuláció és a mellékhatások elhallgatásának a veszélye is. Lehetőség szerint a gyógyszer adagolása személyzet jelenlétében történjen, és adott esetben az étkezési, gyógyszer- vagy az értékelési napló adatait is célszerű nyitott kérdések segítségével ellenőrizni.

6. **A professzionális résztvevő** idejét tanulmányok keresésével tölti, rendszeresen érdeklődik új tanulmányok után. Jártassága feltűnő, és bár tagadja, nyomai lehetnek párhuzamos orvosi beavatkozásoknak (például vérvétel nyomai a karon). Mivel a tanulmányokban való részvétel bizalmas adat, ezért a párhuzamos részvétel kiszűrése nehézségekbe ütközhet. Elővigyázatosságból nem célszerű az ellenőrizhető lakcímmel és telefonszámmal nem rendelkező betegek bevonása, hiszen erre más okból (például új eredmények közlése) is szükség lehet. Amennyiben az előzetes megbeszélések során bármilyen – akár konkrétan meg sem magyarázható –

ilyen irányú gyanú felmerül, a jelölt beválogatása nem tanácsos.

7. **A sok törődést igénylő beteg** általában nagyon jól informált, aggasztják a lehetséges mellékhatások, és már kezdetben is kissé hipochondernek tűnhet (sokszor valójában az is). Jellemzően igényli a többletfigyelmet és a megnyugtatót. Általában részletesen és sokszor akár napi rendszerességgel is beszámol a tüneteiről, „érzéseiről”, ugyanakkor sokszor jelzi, hogy ezek csupán enyhék. A sok hívás és megbeszélés a személyzet számára megterhelővé válhat, és a dokumentáció részletessége emiatt egy idő után csökkenhet. Problémát jelenthet, hogy a sok, látszólag a vizsgálattal nem összefüggő, enyhe panasz mellett, a lényeges tünetek később már nem kapnak elég figyelmet.

Az egyetlen megoldást az összes tünet részletes vizsgálata és dokumentációja jelenti, amennyiben erre nincs mód, akkor az ilyen beteget nem célszerű bevonni a vizsgálatba.

8. **A nem együttműködő beteg.** Az együttműködési készség hiányára utalhat a már a válogatás során elmulasztott találkozó. Az előzetes lemondás nélküli távolmaradás mindenképpen figyelmeztető jel, ennek ismétlődése a jövőbeni hasonló viselkedés jó előrejelzője. A második kihagyott találkozó után célszerű levenni a jelentkezőt a potenciális résztvevők listájáról. Amennyiben a beteg kezdetben együttműködő, de ez a későbbiekben megváltozik, fontos a háttérben álló okok felderítése. Ebben segíthet az alábbi kérdések tisztázása:

- Nem kényelmetlen a megbeszélések időpontja, helyszíne?
- Nem jelentkezett új kellemetlen mellékhatás?
- Nem következett be olyan munkahelyi, családi vagy más egyéb változás, amely a részvételt megnehezíti?
- Azt gondolja a résztvevő, hogy a placeboágra került?

Ha az együttműködési hajlandóság nem biztosítható, célszerű a beteg kizárása a vizsgálatból. Az együttműködés hiánya megnehezíti az adatok analízisét, és így időt és erőforrásokat pazarol, továbbá a mellékhatások követése sem könnyű, és így a vizsgálat integritása is sérülhet. Maga a beteg is veszélybe kerülhet, hiszen például sok szer csak fokozatosan hagyható el.

A részvétel elutasításának okai

Egyre kiterjedtebb kutatások foglalkoznak annak a felderítésével is, hogy a betegek miért utasítják vissza a részvételt a klinikai kutatásokban. Ezen okok megismerése ugyanúgy fontos, mint a fentebb részletezett motivációk ismerete, hiszen közülük számos megszüntethető vagy kezelhető a kutatás szervezőjének és lebonyolítóinak tudatos odafigyelésével, és így a kutatások a betegek szélesebb köre számára elfogadhatóbbá, hozzáférhetőbbé tehetőek. Az alábbiak a leggyakrabban említett általános okok (Butler SL alapján):

1. Sok tanulmány utal arra, hogy a betegek nincsenek tudatában annak, hogy a klinikai tanulmányokban való részvétel betegségük egyik választható kezelési lehetősége. Sokszor a betegek azt sem tudják, hogy környezetükben egyáltalán folynak tanulmányok, így a részvétel eleve fel sem vetődhet bennük.

2. A háziorvossal vagy kezelőorvossal fenntartott viszonytal kapcsolatos aggodalmak. Sok beteg nagy becsben tartja háziorvosa vagy kezelőorvosa véleményét, és vonakodik részt venni klinikai tanulmányokban, ha ők ezt nem javasolják.

3. Bizalmatlanság a kutatásokkal és a kutató intézményekkel szemben. Sokan azt gondolják, hogy a kutatások során „kísérleti nyúlnak” használják, vagy esetleg attól tartanak, hogy nem a megfelelő kezelésben részesülnek. A média botrányokat, visszaéléseket sugalló hírei is sokakat eltántorítanak a részvételtől. Ezt tovább erősíti a hatóságok által biztonságosnak minősített gyógyszerekkel szembeni feléledő szkepticizmus, amelyet például a COX-2 gátlók (Vioxx, Bextra) visszavonásával és az azt megelőző tanulmányokkal kapcsolatos botrány csak tovább erősített.

4. Ellenérzés a véletlen besorolással szemben. Vannak, akik elvből tiltakoznak a véletlen besorolás ellen. A legtöbb esetben azonban inkább az az ok, hogy a beteg csak azért vesz részt egy adott klinikai tanulmányban, hogy ez által hozzáférhessen egy kipróbálás alatt álló, új, kísérleti szerhez. Ha a besorolás során az összehasonlító csoportba kerül, akkor emiatt elhagyhatja a tanulmányt.

5. Közlekedés. Egy beteg ember számára az otthona és a kezelő intézmény közötti közlekedés – főleg ha az gyakori vagy hosszadalmas – nagyon megterhelő, esetenként kivitelezhetetlen lehet, emiatt a betegek egy része óhatatlanul kényelmesebb megoldást keres.

6. A klinikai kutatás nem megfelelő bemutatása. A rosszul lebonyolított első találkozó jelentősen ronthatja a részvételi hajlandóságot. Hozzájárulhat ehhez például a nem eléggé személyes környezet, a rohanó, rosszabb esetben nem eléggé felkészült előadó, aki nem képes érdemben válaszolni a betegek kérdéseire. Gondot jelenthet a kapcsolat hiánya a vizsgálatvezetővel, a mellékhatások riasztó és nehezen érthető leírása.

7. Az információ érthetetlen vagy túl bonyolult: A betegek – különösen azok, akiknek nincs középiskolai végzettségük – gyakran nehezen birkóznak meg az összetett írásbeli anyagokkal. A kutatást és a kapcsolódó anyagokat előkészítő szakemberek számára azonban nem feltétlenül szembetűnő a betegek tájékoztatására szánt anyagok bonyolult nyelve. Ezért érdemes kikérni kívülálló laikus – lehetőleg személyes kommunikációban jártas – személyek javaslatát is arra vonatkozóan, hogy hogyan lehet a leírásokat áttekinthetőbbé és egyszerűbbé tenni.

8. Nyelvi akadályok. Néhány esetben a nyelv ismeretének hiánya akadályozhatja a részvételt. Legtöbbször a klinikai kutatás szervezői nem képesek rendszeres és megbízható fordítói szolgáltatást biztosítani, ami miatt a résztvevőnek nincs lehetősége feltenni kérdéseit, és információt gyűjteni. Néhány intézmény ilyen esetekben a családtagok és barátok segítségére támaszkodik, azonban ennek sikeréhez szükséges, hogy ez a személy is ismerje valamelyest az orvosi szaknyelvet.

9. Félelem a kezeléstől. A kutatási protokollban foglalt eljárások vagy a bekövetkező mellékhatások rémisztőek lehetnek, egyes betegek úgy érzékelik, hogy nem lesznek képesek megbirkózni ezekkel.

10. Ellentét kulturális vagy vallási szokásokkal. Egyes személyek úgy értékelhetik, hogy a kutatás követelményei, a vizsgálatok vagy más eljárások ellentétesek a hitük tanáival. Egyes kultúrák és vallások egészséggel és betegségekkel kapcsolatos nézetei szerint a nyugati orvoslás nem alkalmas egészségügyi problémáik megoldására.

11. Ellenérzés a klinikai kutatási környezettel szemben. A háziorvosi praxis kereteihez szokott betegek számára a klinikai tanulmányok légköre idegennek, barátságtalannak tűnhet. A legtöbben képesek ezen kezdeti reakció leküzdésére, de egyesek számára ez akadályt jelenthet.

Egyes csoportok alulreprezentáltságának okai

Sajnálatos módon a népesség egyes csoportjainak egészségi állapota között jelentős egyenlőtlenségek figyelhetőek meg. A felzárkóztatáshoz hozzájárulhatna a tanulmányokban való részvétel – hozzáférést biztosíthatna a legkorszerűbb gyógymódokhoz – de jellemzően pont a leszakadó csoportok alulreprezentáltak a klinikai tanulmányokban. Ez a tény megkérdőjelezi a tanulmányok eredményének érvényességét is, hiszen sok esetben a populáció egy jelentős része kimarad a vizsgálatból. Ennek következményeként a gyógyszerek biztonságos alkalmazhatósága is kérdésessé válik, mivel a klinikai tanulmányokban nem vizsgált csoportokban a mellékhatás profil és előfordulási gyakoriság is különbözhet.

Idős betegek

Az idősebb páciensek kisebb gyakorisággal kerülnek be klinikai tanulmányokba, mint az általános populáció tagjai, ráadásul egyes egészségügyi szakemberek vélekedése szerint az idősebb emberek eleve túlságosan esendőek vagy egyenesen alkalmatlanok a tanulmányokban való részvételre. Az idősek alacsonyabb részvételi arányának hátterét kutató tanulmányok az alábbi gyakori okokat említik:

1. Számos protokoll szükségtelenül szigorú kritériumokat tartalmaz, amelyek az idősebb populáció nagyobb részét eleve kizárja. Az idősebbek például sokszor több betegségben is szenvednek egyszerre, és viszonylag ritka az az eset, hogy kizárólag csak a tanulmány szempontjából „fontos” betegségben van jelen.

2. Az idősebb betegek a fenti okból gyakran egyidejűleg többfajta gyógyszert is szednek, ami jelentős kölcsönhatások kialakulásának a veszélyével jár a beteg gyógyszerei és tanulmányban vizsgált szer között. Az előzetesen alkalmazott szerek elhagyása vagy az adagok csökkentése – amennyiben a tanulmány miatt ez elengedhetetlen – nehézségeket okozhat.

3. Az idősebb betegeknek sok esetben jelentősen nehezebb megbirkózni a tanulmány logisztikai vonatkozásaival, különösen a hosszabb távú utazással.

Az idősebb betegek nagyobb mértékű bevonásának érdekében érdemes törekedni arra, hogy a betegek szabadon és számukra kényelmes módon beszélhessenek igényeikről és aggodalmaikról, és ezeket a

személyzet készségesen fogadja. Segíthet egy állandó kapcsolattartó személy kijelölése is a munkatársak közül. Fontos a háziorvossal is a jó kapcsolat fenntartása, hiszen az idősebb betegek gyakran veszik igénybe az alapellátást. Kerülni kell ugyanakkor a betegek túlzott terhelését, figyelembe kell venni a klinikán töltött kezelési napok számát és az okozott stressz mértékét és, ha lehet érdemes igénybe venni a beteg családjának és barátainak segítségét az utazással kapcsolatos problémák megoldásához.

Gyermekek

A klinikai tanulmányok a gyermekek esetében is jelentős javulást eredményeztek az ellátásban, erre ismert példa, hogy a gyermekkori akut limfoblasztos leukémia öt éves túlélése a tanulmányok hatására huszonötötől hetvenöt százalékra javult. A megfelelő tanulmányok hiányában ugyanakkor jelenleg a gyermekeket potenciálisan nem biztonságos, illetve hatástalan kezeléseket vetjük alá, egyes becslések szerint a gyógyszerek 75 százaléka esetében nem rendelkezünk gyermekekre vonatkozó farmakokinetikus és biztonságossági adatokkal. Ugyanezen okból elvész a gyermekkori kezdetű betegségek kezelésének lehetősége is. Gyermekek esetében a legfőbb problémát a toborzás nehézsége jelenti:

1. A résztvevők csekély száma jelentősen megnehezíti a tanulmányok szervezését. Kevés a specializált gyermekkutató csoport és hálózat, emellett a gyermekpopuláció kisebb és – szerencsére – egészségesebb is. A megfelelő esetszám eléréséhez gyakran térségek, illetve országok közötti együttműködésekre van szükség, így a potenciális alanyok felkutatása jelentős energiát és erőforrásokat emészt fel. Sajnálatos módon a kisebb piac és viszonylag magasabb költségek miatt a gyógyszergyártók motivációja is kisebb.

2. A belegegyezés megszerzése sokszor bonyolultabb és nehezebb, hiszen a szülőknek kell döntést hozniuk gyermekük nevében. A szülők ösztönösen védik gyermeküket, sokszor tartanak a nem ismert mellékhatásoktól, vagy attól, hogy gyermekük a kontrollcsoportba kerülhet. Úgy érezhetik, hogy gyermekükön kísérleteznek, illetve azt gondolhatják, hogy a kutatás vagy a kutatók érdeke nem feltétlenül esik egybe a gyermek érdekeivel. Mivel a szülők és sok esetben a gyermekorvosok sem biztosak abban, hogy mi a legjobb a gyermek számára,

ezért gyakran óvatosságból elkerülik a tanulmányban való részvételt.

3. Az Európai Unióban nem törvényes fizetni a gyermek részvételéért a klinikai tanulmányokban (az Egyesült Államokban erre van lehetőség). A vizsgálatban való részvétel miatt felmerülő többletköltségek így akadályt jelenthetnek, ugyanakkor félő, hogy a közvetlen (és aránytalan) ellentételezésnek viszont a részvételt kikényszerítő ereje volna.

A randomizált klinikai tanulmányok résztvevőinek általában a kontroll és sokszor még a placebo csoportban is jobbak az eredményei (utóbbiaknak a szorosabb kórházi felügyelet miatt), mint a tanulmányban részt nem vevő társaiknak. Ezen ok miatt is törekednünk kell a potenciális alanyok hatékonyabb bevonására.

1. Sok esetben a beleegyező nyilatkozat szövegezése nehezen érthető, és ez akadályt jelent. A nyilatkozat olvashatóságának javítása, és a szükséges információ biztosítása javíthatja a részvételi hajlandóságot.

2. Az önkéntes lehetséges résztvevők részletes egészségügyi adatait tartalmazó adatbázis létrehozása, amelybe azok kerülnek, akik részvételi szándékukat jelezték. Ilyen forrás nagymértékben gyorsíthatja a tanulmányokhoz szükséges speciális csoportok összeállítását.

3. A gyermekorvosok és a gyermek-háziorvosok bevonása a toborzásba segíthet felhívni a figyelmet az elérhető tanulmányokra, illetve a fent említett adatbázis létrehozásában is.

4. A folyó és lezárt tanulmányok adatainak (eljárások, eredmények, juttatások) átláthatóságának javításával az információ gyorsabban áramolhatna a kutatók és az etikai bizottságok felé, lehetőség teremtve a hosszú távú káros hatások követésére is.

Etnikai csoportok

Az elutasítás általános okai mellett figyelembe kell venni, hogy a részvételt nemcsak az egyéni tényezők befolyásolják, hanem ehhez jelentős mértékben külső hatások (a közösség, az egészségügyi ellátók és a társadalom jellemzői és véleménye) is hozzájárulnak. Ezek mellett számos más akadály is felmerülhet:

1. Az elérhető klinikai tanulmányok ismeretének hiánya. A kisebbségek tagjai gyakran nincsenek tudatában annak, hogy milyen klinikai tanulmányok vannak folyamatban környezetükben, és emiatt

nem is veszik számításba azokat a kezelési lehetőségek között.

2. Bizalmatlanság a kisebbségeken végzett kutatásokkal szemben. A bizalom elvesztésének több oka is lehet, és sajnos elmondható, hogy a múltban a kutatásokhoz való ilyen viszonyulás nem nélkülözött minden alapot. Az egyik legismertebb példa az Egyesült Államokban folytatott, méltán dicstelen tuskegee-i szifiliszkísérlet (amelyben szifilisszel fertőzött amerikai feketékben figyelték meg a betegség lefolyását, és emiatt 25 éven keresztül szándékosan nem kezelték az alanyokat), amelynek hatására megrendült a bizalom az orvosi szakmában és a kutatásokkal szemben.

3. Korlátozó részvételi kritériumok: néhány kritérium (pl. normál tartományba eső BMI). Nem könnyen egyeztethető össze egyes csoportok hagyományaival, szokásaival. Ezen felül az esetleg nagyobb gyakorisággal előforduló társuló betegségek is gátat szabhatnak a részvételnek túlságosan szigorú alkalmassági feltételek esetén.

4. A kisebbségekből származó szakemberek hiánya. Problémát jelenthet a kutatási környezetben dolgozó kisebbségi származású munkatársak hiánya vagy alacsony létszáma, amely kellemetlen lehet az érdeklődők számára, és gyanakvást kelthet bennük.

5. Vallásos hit. Egyes csoportok vallásos meggyőződése szerint a betegség kimenetele szempontjából a modern gyógyászati kezeléseknél nincs jelentősége vagy szerepük csak másodlagos.

A kisebbségek hatásosabb bevonása érdekében a kutatást folytató intézménynek el kell köteleznie magát a cél mellett és ennek érdekében a megfelelő lépéseket meg is kell tennie, ehhez érdemes megfontolni az alábbiakat:

1. Kapcsolat felvétele a közösséggel, partnerség kialakítása a közösség képviselőivel és szervezeteivel. A vizsgálatot részletesen bemutató rendezvények szervezése a potenciális résztvevők számára, hangsúlyozva a kutatás hasznát a közösség számára, személyre szabott toborzó anyagok és egyéb ösztönzők felhasználása mellett.

2. Kisebbségből származó egészségügyi szakemberek alkalmazása, bevonásuk a tervezésbe, illetve a közösségben való toborzásba.

3. A korábbi tanulmányokban sikeresen résztvevők (akik már nem részesei a vizsgálatnak) felkérése arra, hogy személyesen számoljanak be

a potenciális jelölteknek a vizsgálattal kapcsolatos tapasztalataikról.

4. Közvetlen kapcsolat felvétele a kisebbségi származású orvosokkal és annak tudatosítása bennük, hogy melyek az elérhető klinikai tanulmányok, illetve,

ve, hogy ezek betegek számára milyen előnyöket jelenthetnek.

5. Néhány esetben érdemes megfontolni a kizárási kritériumok felülvizsgálatát, ha azzal egyébként alkalmas kisebbségi származású jelöltek számára is lehetségessé tehető a részvétel.

Hatékony kommunikáció a betegekkel: javaslatok és megfontolások

Nem elég a megfelelő feltételeket megteremteni a résztvevők toborzása és bevonása számára, hanem a továbbiakban is törekedni kell a résztvevőknek a tanulmánnyal és a tanulmány személyzetével kapcsolatos pozitív hozzáállásának megtartására. A vizsgálatokban résztvevők és kísérők azonban sokszor említenek olyan viselkedési és kommunikációs formákat, amelyek megzavarhatják a hatékony orvos–beteg kapcsolat kiépítését és fenntartását, és végső soron a betegek lemorzsolódását okozhatják. A leggyakoribb kerülendő mintákat az alábbiakban soroljuk fel, és a javasolt kommunikációs ez után részletezzük (Butler SL alapján):

1. Leereszkedő beszédmód a betegekkel, illetve gondozóikkal.

2. Szakmai zsargon használata, a fogalmak érthető magyarázata nélkül.

3. Állandó késés a találkozókról, a kezelések és beavatkozások kezdésekor. Az orvos–beteg találkozók állandó megszakítása – csipogók, mobiltelefonok, munkatársak által.

4. A munkatársak egy részének goromba vagy közömbös viselkedése. Bár az ilyen panaszok középontjában általában a szupportív személyzet áll, más munkatársak – vérvétel, képalkotás, sugárterápia – viselkedése is okot adhat panaszra.

5. Nem viszonzott, vagy jelentős késéssel viszonzott telefonhívások.

6. Csak viták árán megszerezhető ápolási dokumentummásolatok.

7. A gondozók mellőzése.

8. A beteg mellőzése, amikor gondozója is jelen van.

A klinikai kutatás sokszor feszített tempója mellett természetesen nem könnyű az állandó hatékony

kommunikáció fenntartása. A jó kapcsolat kialakításához fontos partnerként tekinteni és egyenrangú kapcsolatot kiépíteni a betegekkel és kísérőikkel, az alábbi tanácsok segíthetnek a helyzet kezelésében:

1. Lehetőség szerint az orvos a mindkét fél számára kényelmes, de udvarias megszólításokat használja, és szólítsa nevén a beteget, és ha lehet, a kísérőjét is. A közvetlen légkör fenntartása bizonyos helyzetekben megfelelő, de mindenképpen kerülendő a vegyes tegeződés-magázódás (csendőrpertu).

2. Fontos, hogy az orvos nonverbális kommunikációjával is azt jelezze betegek felé, hogy partnerének tekinti, és kíváncsi arra, amit betegek mondani szeretne számára.

- a) Az orvos üdvözlje a betegét, és fogjon vele kezét.
- b) Betegével együtt üljön le, az orvos forduljon a betegek felé. Ha az orvos asztal mögött ül, akkor a betegek vagy a kísérője székét tegye az asztal mellé.
- c) Tartsa fenn a szemkontaktust a betegével, ne tegye keresztbe a karjait vagy lábait.
- d) Ne ásítson vagy sóhajtozzon, ha nem ül, akkor „ne álljon egyik lábáról a másikra”.

Figyelni kell arra, hogy olyankor beszéljen az orvos a beteggel, amikor az teljesen fel van öltözve. A hiányos öltözet egyenlőtlen feltételeket teremt, a beteget kiszolgáltatottá teszi.

3. Törekedni kell az egyszerű, érthető kommunikációra, kerülni kell a szakzsargon használatát. Meg kell bizonyosodni afelől, hogy a beteg megértette a mondanivaló lényegét, sokszor egy egyszerű igen válasz nem elég, a beteg ezt sokszor csak udvariaságból feleli. Figyelembe kell venni a beteg kulturális, vagy vallási háttérét, és az ebből adódó igényeit.

4. Védeni kell a beteg személyes adatait. A folyosón vagy a zsúfolt váróteremben elmondottakat mások is könnyen meghallhatják.

5. Fontos tisztázni, ha az oktató intézményben az oktatásban résztvevők bevonásával zajlik a tanulmány. Még a toborzás elején jelezni kell, hogy az ellátás részben rezidensek és gyakornokok bevonásával történik. El kell mondani, hogy kik ezek a személyek, és hogy milyen képzettséggel és gyakorlattal rendelkeznek. A legtöbb esetben ezt a betegek elfogadják, sok esetben még örülnek is a lehetőségnek, hogy segíthetik a fiatal orvosok felkészülését.

6. Törekedni kell a jó időbeosztásra, előre jelezni kell, hogy mennyi idő áll rendelkezésre a megbeszélésre, és hogy esetleg várható, hogy azt meg fogják szakítani. Fontos, hogy az orvos elérhető legyen a kezelések között is, hiszen sokszor előfordulhat, hogy ilyenkor is valós szükség van arra, hogy fel tudják venni vele a kapcsolatot.

7. A klinikai tanulmány munkatársainak törekedniük kell arra, hogy felmérjék az egyes betegek igényét a tájékoztatás mennyiségét és részletességét illetően. A legtöbb beteg a tényszerű tájékoztatást részesíti előnyben, szeretné megismerni a valós helyzetet.

A rossz hírek közlése

Az októl függetlenül a rossz hír lesújtó erejű lehet a beteg számára, és legtöbbször a klinikus számára is megterhelő, főképp, ha nincs ebben tapasztalata, ha a beteg fiatal, vagy ha a további kezelési lehetőségek korlátozottak. Annak ellenére, hogy általában nincs mód jó színben feltüntetni egy ilyen a fejleményt, odafigyeléssel mégis tehetünk a beteg érdekében ebben az esetben is.

A rossz hír közlésére lehetőleg privát környezetet kell választani, és bőséges időt kell hagyni rá, gondolni kell arra, hogy a betegnek módja legyen feltenni összes kérdését – egy sietős beszélgetés az előtérben erre nem megfelelő. A legjobb, hogyha a vizsgálat vezetője maga vállalja a felelősséget ezért a feladatért. A rossz hírek tükrében az emberek nem mindig teszik fel azonnal az összes bennük felmerülő kérdést, vagy a hallottak átgondolása után később újabb kérdések fogalmazódnak meg bennük, ezért biztosítani kell a későbbi kapcsolatfelvétel lehetőségét is. Fontos, hogy amennyiben a beteg szeretné, akkor kísérője vagy gondozója is jelen lehessen a beszélgetésen, még akkor is, ha általában a találkozókra nincs jelen. A tanulmányon kívül is rendelkezésre állhatnak még egyéb kezelési lehetőségek, de még ezek hiányában is – amennyiben a betegség indokolja – fontos a palliatív ellátás lehetőségeinek a megismertetése a beteggel.

Összefoglalás

A kutatókat az új tudományos ismeretek felfedezésének, a fejlettebb orvosi kezelések és műszerek kifejlesztésének a lehetősége ösztönzi. A tanulmányok szervezésénél igen nagy gondot fordítanak a tudományos szempontok érvényesítésére az objektív statisztikai módszerek alkalmazására, a hibák és torzítások csökkentésére. Sok klinikai kutatási projekt azonban a gondos tervezés és felmérés ellenére nem éri el a tervezett résztvevők számát, és e nélkül egyetlen klinikai kutatási projekt sem lehet sikeres. A betegek toborzásához és megtartásához a klinikai kutatásban közvetlenül résztvevő orvosok és munkatársaik rugalmassága és empátiás készsége szükséges, meg kell érteniük a betegek igényeit, és így még

a nehezebben kezelhetőnek gondolt betegek bevonása is lehetségessé válik. A tanulmányokban általában alulreprezentált csoportok speciális szempontjainak figyelembe vételével számukra is elérhetővé tehetőek a tanulmányok nyújtotta előnyök, ami fontos szerepet játszhat ezen csoportok életminőségének és a tanulmány eredményeinek, hitelességének javításában egyaránt.

Forrásirodalom

Butler, SL: Clinical Research: A Patient Perspective. In Gallin, JI, Ognibene, FP, Gallin, JI (eds): *Prin-*

- Principles and Practice of Clinical Research*. Elsevier/Academic Press, Amsterdam, 2007. 143–153.
- Caldwell, PHY, Murphy, SB, Butow, PN, Craig JC: Clinical trials in children. *Lancet*. 2004; 364: 803–811.
- Cohen, PD, Herman, L, Jedlinski, S, Willocks, P, Wittekind P: Ethical issues in clinical neuroscience research: a patient's perspective. *Neurotherapeutics*. 2007; 4: 537–544.
- Ford, JG, Howerton, MW, Lai, GY, Gary, TL, Bolen, S, Gibbons, MC, Tilburt, J, Baffi, C, Tanpitukpongse, TP, Wilson, RF, Powe, NR, Bass EB: Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review. *Cancer*. 2008; 112: 228–242.
- Myers, E, Nesbitt, LA: The research participant. In Nesbitt, LA: *Clinical Research: What It Is and How It Works*. Jones and Bartlett Publishers, Boston, 2004. 179–197.

17. A klinikai kutatásokkal összefüggő kockázatok

Udvardy Miklós László

Egy gyógyszerfejlesztési projekt sikeres befejezését számos kockázati tényező veszélyezteti. A klinikai kutatások szakaszban természetesen a betegek biztonságát érintő kockázat értékelés áll az előtérben, a résztvevők egészségének és jólétének védelme az elsődleges vezérelv. Emellett, a gyógyszerfejlesztés valószínűleg a törvényileg legszigorúbban szabályozott iparág, és a gyógyszerek biztonságossága alapvető gazdasági érdeke a gyógyszerek fejlesztőinek is – hiszen egy 10–15 évig tartó, igen költséges (hózzávetőleg 800 millió US dollár) projekt megtérülése a tét. Mindezek ellenére a nemkívánatos gyógyszerválaszok a mortalitás és morbiditás egyik fő okai maradtak és időről-időre klinikai toxicitás miatt gyógyszereket kell kivonni a kereskedelmi forgalomból. Egy 2004-ben az Egyesült Királyságban megjelent tanulmány szerint a kórházi felvételek 6,5 százaléka nemkívánatos gyógyszerválasszal összefüggésbe hozható, és az ezzel kapcsolatos költségeket mintegy 500 millió fontra becsülte.

Paul Ehrlich már a huszadik század elején, a *Salvarsan* kifejlesztése kapcsán alkalmazta a gyógyszerek fejlesztésének egyik alapvető kockázat-haszon alapelvét, amely ma is érvényes. Olyan szereket – „mágikus lövedékeket” – keresett, amelyek célzottan hatnak (elpusztítják a korokozókat), és a gazdátestet megkímélik. *Ehrlich* kivételesen tehetséges hisztológus volt, a koncepciót arra a megfigyelésre alapozta, hogy akkoriban már ismertek voltak a baktériumok által szelektíven felvett festékek. Ez alapján úgy gondolta, hogy létrehozhatóak a kórokozókra szelektív és azokat elpusztító anyagok is.

Az 1950-es évek végén a gyógyszerek biztonságossági vizsgálata nagyrészt még a gyártó belátása szerint történt, az Egyesült Államokon kívül csak minimális mértékben vagy egyáltalán nem szabályozta törvény a gyógyszerfejlesztés menetét. A vál-

tozást a thalidomid katasztrófa hozta el. A thalidomid (*Contergan*) egy glutárimid nyugtatószer volt, amely hatékonyan enyhítette a korai terhességben tapasztalható reggeli rosszulleteket. Az akut toxicitási állatkísérletekben biztonságosnak találták, ugyanakkor sajnos nem megfelelően megalapozottan azt is állították, hogy alkalmazása terhesség alatt is biztonságos. Később azonban kiderült, hogy a szer teratogén hatással rendelkezik, végtagfejlődési rendellenességeket okoz (*phocomelia*), amennyiben pont ebben az időszakban szedik. Az 1950-es évek végén, a 60-as évek elején világszerte mintegy 10 000 gyermek született deformitásokkal, amelyet később sikerült a szer hatásával közvetlen összefüggésbe hozni. Ennek következtében a szert végül kivonták a kereskedelmi forgalomból.

A történet hatására a hatvanas években mind az Egyesült Államokban, mind az Európai Unióban új szabályozást léptettek életbe, amely megteremtette a mai gyógyszer-szabályozási mechanizmusok alapjait. A részletbeli eltérések mellett a központi filozófia azonos – új gyógyszer kereskedelmi forgalomba csak az illetékes nemzeti egészségügyi hatóság engedélyével kerülhet. Az engedély megszerzéséhez a gyártónak vagy a megbízónak a hatóság felé be kell mutatnia azoknak a kísérleteknek az eredményeit, amelyek statisztikailag alátámasztják, hogy a szer emberekben egyszerre hatásos és biztonságos.

A gyógyszeripar növekedésével párhuzamosan a szabályozással kapcsolatos igények is növekedtek. Az Egyesült Államok az Európai Unió és Japán az ICH (*International Conference on Harmonisation*) keretei között megállapodott a klinikai tanulmányok tervezésének, lefolytatásának és dokumentálásának közös szabályairól, amelyet a GCP (*Good Clinical Practice, Helyes klinikai gyakorlat*) irányelvek formájában 1996-ban nyilvánosságra hozott. Az ICH-

GCP végső soron egy gyógyszerfejlesztési teljes minőségirányítási tervet ír le, amely meghatározza mind a még nem bizonyított új aktív anyagok emberekre való kipróbálásának a kockázatkezelésére mind a begyűjtött adatok megbízhatóságának bizonyítására szolgáló ellenőrizhető folyamatokat. Az irányelvek meghatározzák mind a vizsgálatot végzők, mind a szponzorok felelősségét a tanulmányban résztvevők jóllétét illetően.

Az ICH-GCP irányelvekbe foglalt fő koncepció a beteg biztonsága. Ennek egyik biztosítója, a gyógyszerfejlesztés folyamatának lépcsőzetes felépítése, amely kísérleti állatoktól indul és az egyre nagyobb klinikai tanulmányok felé tart. A lépcsők közötti továbblépés csak az adott szint adatainak kritikus elemzése és a meghatározott biztonságossági krité-

riumok teljesítése után lehetséges. Az ICH-GCP keretein belül, illetve annak kiegészítéseként az alábbi mechanizmusok garantálják a gyógyszerek és a gyógyszerfejlesztési folyamat biztonságosságát:

- nem klinikai gyógyszer-biztonságossági vizsgálatok az emberi alkalmazás előtt és alatt
- a nemkívánatos gyógyszerhatások jelentésének rendszere, farmakovigilancia
- etikai szabályozás, független etikai felülvizsgálat
- minőségirányítási rendszer kötelező alkalmazása

Ezeknek a rendszereknek a tárgyalása előtt még meg kell határoznunk a gyógyszer biztonságosság egyik központi elemét, a nemkívánatos gyógyszerválasz fogalmát.

A nemkívánatos gyógyszerválasz

Nemkívánatos esemény (adverse event – AE) bármely orvosiilag kedvezőtlen jelenség, amely olyan betegen vagy vizsgált személyen jelentkezik, aki vizsgálati készítményt vagy gyógyszert kapott, függetlenül attól, hogy volt-e összefüggés a vizsgálati készítmény vagy a gyógyszer alkalmazása és az esemény között. Ha az ok-okozati összefüggés feltételezhető, de legalábbis biztonsággal nem zárható ki, akkor a nemkívánatos eseményt – az alkalmazott adagtól függetlenül – nemkívánatos gyógyszerválasznak kell tekinteni (adverse drug reaction – ADR). Nemkívánatos gyógyszerválasz lehet bármilyen, az egészségi állapotot hátrányosan érintő változás, ami megnyilvánulhat a klinikai panaszokban és tünetekben, a képpalkotó, diagnosztikus vagy laboratóriumi vizsgálatok és/vagy az életfunkciók mérési eredményeiben. Ugyanakkor nem tartozik ide az elsődleges betegség vagy más, a kezelés kezdete előtt már fennálló betegség, hacsak nem romlik jelentősen. A nemkívánatos gyógyszerválaszokat kezdetben két csoportba sorolták aszerint, hogy a szer farmakológiájának alapján előre jelezhető (A-típus), vagy esetleg nem megjósolható, illetve ritka (B-típus) reakciók, majd később a csoportosítást kibővítették:

- *A-típus (Augmented)* – farmakológiai hatással összefüggő, előre jelezhető, gyakori hatások
Dózisfüggő, dóziscsökkentésre jól reagál

Általában nem súlyos vagy végzetes

Jellemző példák:

- Túladagolás toxikus hatása (Paracetamol – májelégtelenség)
- Mellékhatás (antihisztaminok – szedáció)
- Másodlagos hatás (hasmenés az antibiotikumok bélflórára kifejtett hatása következtében)
- Gyógyszerkölcsonhatás (Teofillin-toxicitás párhuzamos erythromycin-terápia mellett)

- *B-típus (bizarre)* – farmakológiai hatással nem összefüggő, nem megjósolható, ritka hatások
Nem dózisfüggő, a gyógyszer teljes megvonására reagál(hat)

Általában súlyos, és magas halálozási aránnyal járhat

Jellemző példák:

- Intolerancia (Aszpirin – fülcsengés)
- Hiperszenzitivitási (immun) reakció (penicillin – anafilaxia)
- Pszeudoallergiás (nem immun) reakció (radiokontrasztanyag reakció)
- Idioszinkráziás reakció (metamizol – agranulocitózis)

- *C-típus (chronic)* – krónikus, idő- és dózisfüggő hatások (benzodiazepin-függőség, analgetikum nefropátia)

- *D-típus (delayed)* – késleltetett hatások (neuroleptikumok – tardív diszkinézia)
- *E-típus (end of treatment)* – megvonási hatások (narkotikum, béta-blokkoló megvonás)
- *F-típus (failure of therapy)* – váratlan elmaradt hatás (orális fogamzásgátlók hatásának elmaradása phenytoin okozta enzimindukció miatt)

Az összes nemkívánatos gyógyszerválasz-típussal kapcsolatos adat gyűjtése előírás, a legfontosabb azonban a súlyos hatások azonosítása és megelőzése. Az alábbi kategóriák legalább egyikébe eső nem-

kívánatos gyógyszerválaszok minősülnek súlyosnak a jelenlegi álláspont szerint:

- Halált okozó
- Életet veszélyeztető
- Kórházi kezelést indokló vagy azt meghosszabbító
- Hosszú távú rokkantságot okozó
- Veszélyeztetett rendellenességet okozó gyógyszerválasz

A „súlyos” meghatározása továbbá megengedi az orvos saját elbírálása alapján az ebbe a kategóriába sorolást, még ha nincs is világos bizonyíték annak tekintetében, hogy a gyógyszerválasz a fenti kategóriák valamelyikébe esne.

A nem klinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok

Egy új gyógyszeripari termék emberi alkalmazása előtt kiterjedt állatkísérletek és *in vitro* vizsgálatok adatai alapján azonosítják és jellemzik a szerrel kapcsolatba hozható lehetséges nemkívánatos hatásokat. Csak azután kerülhet sor a további adatok emberek bevonásával történő gyűjtésére, ha a pre-klinikai vizsgálatok eredményei ennek biztonságosságát alátámasztják. Ezekkel a módszerekkel még az emberi expozíció előtt kizárható a potenciálisan veszélyes szerek többsége.

A pre-klinikai vizsgálatok során három fő témakör vizsgálata az elsődleges:

- a kezelés fő toxikológiai hatásainak és azok visszafordíthatóságának vizsgálata
- a nemkívánatos hatások monitorozására használható paraméterek kiválasztása
- az emberi kipróbálás biztonságos kezdő dózisének megállapítása

Az ennek érdekében elvégzett állatkísérletek típusai függenek a már elvégzett vizsgálatokból rendelkezésre álló információktól és a következő klinikai tanulmány kereteitől is. A nem klinikai vizsgálatok általában legalább az alábbi területekre kiterjednek, és szükség szerint további vizsgálatokkal is kiegészülhetnek (például helyi toleranciateszt amennyiben a gyógyszer adagolási formája indokolja, karcinogenitás vizsgálata, erre utaló adat esetén):

- biztonságossági farmakológia (kardiovaszkuláris rendszerre, központi idegrendszerre, respiratorikus rendszerre kifejtett hatás)
- toxikológiai vizsgálatok (akut toxicitás, toxicitás ismételt dózisok hatására)
- farmakokinetikai vizsgálatok (felszívódás, eloszlás, metabolizmus, kiválasztás; ADME – absorption, distribution, metabolism, excretion)
- genotoxicitás
- reprodukciós toxicitás (embriófötális fejlődés, fertilitás és embrionális fejlődés, pre- és posztnatális fejlődés)

A fenti vizsgálatok menetét illetően az alábbi ICH-útmutatók az irányadók. Ezen a területen azonban még jelenleg sem teljes az egyetértés az elvárt adatokat illetően az Európai Unió, az Egyesült Államok és Japán között.

- ICH S6: Safety Studies for Biotechnological Products
- ICH M3: Timing of Pre-clinical Studies in Relation to Clinical Trials
- ICH S5a: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products
- ICH S2b: Standard Battery of Genotoxicity Testing

Farmako- és toxikokinetikai vizsgálatok

A készítménybiztonság megítélésének alapvető eleme a szervezet – és különösen a célszerv vagy -szövet – expozíciójának jellemzése a vizsgált szer egy meghatározott adagjának alkalmazása után. A külsőleg alkalmazott dózis hatására kialakuló plazmakoncentráció a készítmény felszívódásának, metabolizmusának, megoszlásának és kiválasztásának – tehát a farmako-, illetve toxikokinetikai jellemzőinek – függvénye. Az expozíció vizsgálatának első lépcsője az anyavegyület koncentrációváltozásának a meghatározása a véráramban egy adag bevitelét követően. A szer plazmakoncentrációja az adagolást követően kezdetben gyorsan emelkedik, majd a gyógyszer lebontásának és kiválasztásának következtében exponenciálisan csökken. Az idő-koncentráció görbe alapján meg kell határozni a legfontosabb farmakokinetikai paramétereket: biológiai féléletidőt (a szer 50 százalékanak lebontásához szükséges idő, az elimináció jellemzője), a görbe alatti területet (area under the curve – AUC, expozíció kvantitatív mérőszáma), a C_{max} -ot és T_{max} -ot (a maximális gyógyszer-koncentráció és az annak eléréséhez szükséges idő). Általában az abszolút biohasznosulás (absolute bioavailability, megadja a nem parenterálisan alkalmazott hatóanyag keringésbe kerülő részének arányát) meghatározása is megtörténik.

Egymást követő, több dózis alkalmazása esetén a megfelelő adagolás mellett dinamikus egyensúly áll be a bevitel és a kiválasztás között. Ilyenkor egy bizonyos idő elteltével a pillanatnyi gyógyszer-koncentráció az átlagos platókoncentráció közelében mozog. A preklinikai szakaszban vizsgálni kell a plató stabilitását, keresni kell a hosszabb távon jelentkező esetleges felhalmozódás jeleit.

Toxikológiai vizsgálatok

Az emberi kipróbálás előtti toxikológiai vizsgálatoknak célja meghatározni a toxikus hatások célszerveit, a legnagyobb tolerálható dózist (maximum tolerated dose – MTD) és az egészségkárosodást még nem okozó határértéket (no observable adverse effect limit – NOAEL). Az egészségkárosodást még

nem okozó határérték az a legmagasabb dózis, ahol még nincs megfigyelhető nemkívánatos hatás, míg az MTD az a legmagasabb dózis, amely még nem okoz elfogadhatatlan toxicitást. Az expozíciófüggő hatások teljes jellemzésének érdekében a klinikai tanulmányok előtt a tanulmány időtartamától, léptékétől és indikációs területétől függő hosszúságú többszörös dózisu toxicitási vizsgálatokat is folytatnak. Ezek során feltárják a krónikus toxikus hatások jelenlétét is, amelyek összefüggésben állhatnak a fő farmakológiai hatással, de kismértékű károsodás hosszú távú összegződésekként is létrejöhetnek. Amennyiben hasonló hatóanyagoknak ismert szervkárosító hatása, akkor az új szer ezekre a szervekre kifejtett hatását célzottan is vizsgálják. Ezek igen kiterjedt tanulmányok, amelyek a toxikológiai paraméterek meghatározása mellett minden szerv kórszövettani értékelését is magukban foglalják. Az állatokon végzett toxicitási vizsgálatok (amelyek két emlős faj bevonásával végzendőek, közülük az egyik nem lehet rágcsáló) időtartama általában nem kisebb a klinikai tanulmány időtartamánál, de nem haladja meg az ajánlott maximális periódust (jellemzően 6 hónap rágcsálók és 12 hónap nem rágcsálók esetén).

A biztonságos kezdő dózis megbecsülése

A toxicitási vizsgálatok során meghatározott, egészségkárosodást még nem okozó határérték (NOAEL) a klasszikus dózis-hatás görbe kiinduló szakaszának azon részéhez tartozó maximális dózis, ahol még nincs megfigyelhető nemkívánatos hatás. Másfépp megfogalmazva, ez az az érték, amelynél nincs statisztikailag vagy biológiailag szignifikáns eltérés a nemkívánatos hatás előfordulási gyakoriságában vagy súlyosságában a szernek kitett és a megfelelő kontrollpopuláció között. Ebben a tartományban a szernek lehetnek hasznos hatásai, de a káros hatásokat a gyógyszer-metabolizmus, a szervezet önhelyreállító és kiválasztási mechanizmusai még ellensúlyozni tudják, vagy a megoszlás fizikai gátjai megakadályozzák.

Az egészségkárosodást még nem okozó határértéket elsősorban az első humán alanyok bevonásával történő kísérletek legmagasabb biztonságos kezdő dózisának meghatározásához használják. Az állatokban mért érték segítségével becsülik meg az első emberi dózis maximum értékét, az állati és emberi

szövetek különböző érzékenységének, valamint az interindividuális különbségek alapján megállapított biztonsági faktor felhasználásával (specifikusabb adatok hiányában, a kiválasztott kísérleti állatfajban mért érték alapján meghatározott adag századrészét használják).

A kockázat jellemzése

Már a gyógyszerfejlesztés ezen szakaszában, a kockázat jellemzésének érdekében vizsgálni kell a toxikus reakciók kiváltáshoz és a betegség hatékony kezeléséhez szükséges adag viszonyát. Optimális esetben a toxicitási határ jelentősen magasabb a hatékony terápiás dózisonál, azonban sajnos ez nem mindig teljesül, mivel egy szer biológiai aktivitása – legyen az jó vagy rossz – jellemzően csak egy korlátozott koncentrációtartományon belül érvényesül. A biztonságosság szempontjából a NOAEL alapján megállapított legmagasabb kezdő dózisonak az átlagos 65 kg testsúlyhoz tartozó testfelszín alapján becsült klinikai terápiás dózishoz viszonyított 5-10-szer magasabb értéke az elvárás.

A kockázat kvantitatív jellemzésére több mérőszám is rendelkezésre áll. A legrégebben alkalmazott

a terápiás index (therapeutic index – TI), amely a kísérleti állatok felét elpusztító (LD_{50}) valamint a felében hatásos (ED_{50}) dózis hányadosa (17.1. ábra):

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

17.1. ábra

A terápiás index számszerűen megmutatja, hogy a hatékony dózis hányszorosa fejtené ki a standard letális hatást populációs szinten. Ha a terápiás és a toxikus hatás dózis-válasz görbéi párhuzamos lefutásúak, akkor a terápiás index az adott betegség tekintetében a szer szelektivitásának is mérőszáma, és ilyen jellegű összehasonlításokra is alkalmas.

A farmakovigilancia szerepe a klinikai kutatásokban

A farmakovigilancia (görög, farmakon + latin, vigilare, magyarul gyógyszer + figyel, őrködik) a biztonságos gyógyszeralkalmazás érdekében kifejtett tevékenységek gyűjtőfogalma, a WHO meghatározása szerint: „a gyógyszerek káros hatásaival vagy a gyógyszerrel kapcsolatos egyéb problémák észlelésével, értékelésével, megértésével és megelőzésével foglalkozó tudomány, illetve tevékenység”. A farmakovigilancia közegészségügyi feladatnak tekinthető, amely a súlyos káros hatások előfordulási gyakoriságának a csökkentését a gyógyszerek lehető legbiztonságosabb felhasználásán és az ismert káros hatások elleni specifikus védelmi intézkedéseken keresztül valósítja meg. Régebbi vélekedés szerint a farmakovigilancia a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyezése után, a mindennapi alkalmazásnál kezdődött. A jelenlegi álláspont szerint azonban, az első emberi expozíciót követően, már minden biztonságossággal kapcsolatos tevékenység a farmakovigilancia része, sőt sok esetben már a preklinikai biztonságossági tanulmányokat is ide sorolják.

A farmakovigilancia fejlődésére a thalidomid esetén túl több, sajnálatosan áldozatokat követelő gyógyszer biztonságossági kudarc is hatott. Mai napig tanulságos a practolol (Eraldin) esete, amely a thalidomid utáni szabályozási időszak első brit gyógyszer-katasztrófája volt. A szer angina és magas vérnyomás kezelésére használt béta-blokkoló, amelyet 1966-ban fedeztek fel. Ez volt az első kardioszelektív propranolol-analóg, így asztmás betegek is használhatták. Annak ellenére, hogy a forgalomba hozatal megelőzően szigorú vizsgálatoknak vetették alá, csak később derült ki, hogy hatására a több szervrendszert érintő ritka oculomucocutan szindróma alakulhat ki. A viszonylag magas incidencia (1:500) ellenére is, a thalidomid esetéhez hasonlóan, itt is több ezer egyén szenvedett maradandó károsodást (többen megvakultak, és 23 haláleset is a szerhez köthető), mielőtt az összefüggés felismerésre került. Az alapvető probléma ebben az esetben a korai felismerés kudarca volt, annak ellenére, hogy a korai figyelmeztető rendszer már működött. A rend-

szer végső soron arra hagyatkozott, hogy az orvosok észreveszik a gyógyszer és a betegség közötti összefüggést. Valószínűleg a szindróma szokatlan természetű – szemszárazság, bőrkiütés és bélelzáródás – és a hosszú látens szakasz miatt (átlagosan majdnem két év a legsúlyosabb emésztőrendszeri tünetek tekintetében) azonban a gyakorlatban ez nem történt meg. A practolol-toxicitás állati modelljének kidolgozására tett későbbi próbálkozások kudarcba fulladtak, amely azt jelzi, hogy a problémát nem lehetett volna előre jelezni a preklinikai tanulmányok alapján.

A practolol esetéből látható, hogy a preklinikai vizsgálatok alapján a legnagyobb gondosság mellett sem jósolható meg mindegyik nemkívánatos gyógyszerhatás, valamint az, hogy a hosszú látencia idejű, valamint a szokatlan, más gyógyszerekkel összefüggésben még nem tapasztalt gyógyszerhatások felismerése nem könnyű. Fontos kiemelni továbbá, hogy az önkéntes jelentésen alapuló rendszerek sem mindig hatékonyak, és ezért a biztonságosság vizsgálatára szisztematikus módszerek szükségesek.

A gyógyszerek engedélyezését megelőzően kiemelt a nemkívánatos gyógyszerhatások jelentésének a szerepe, a jelenlegi szabályozás szerint mindegyik klinikai tanulmányi protokollnak tartalmaznia kell a farmakovigilanciái eljárásokat leíró részt is. A farmakovigilancia eszköztárának alkalmazása ebben a szakaszban azonban speciális kérdéseket vet fel. Minden, a gyógyszer alkalmazását követő, illetve az összehasonlító csoportban megjelenő nemkívánatos esemény szisztematikusan rögzítésre kerül. A torzítás csökkentése érdekében általában használt „vak elrendezés” miatt, legtöbbször viszont sem az orvosok sem a betegek nem ismerik, hogy egy adott beteg melyik csoportba került, így az összefüggés megállapítása nem lehetséges. Emiatt sok nagyobb tanulmány esetében független adatfigyelő bizottságokat (Independent Data-Monitoring Committee – IDMC; Data and Safety Monitoring Board – DSMB) hoznak létre, amely rendszeres időközönként, a betegek besorolásának ismeretében vizsgálja a begyűjtött, nemkívánatos hatásokra vonatkozó adatokat a biztonságosság szempontjából.

A nemkívánatos gyógyszerhatások jelentésénél a klinikai tanulmányok esetén a kulcsfogalom a feltételezett, nem várt súlyos gyógyszerhatás (suspected unexpected serious adverse reaction – SUSAR). Ez meghatározása szerint azokat a gyógyszerhatá-

szokat jelöli, amelyek nem szerepelnek a vizsgálók kézikönyvében (investigator’s brochure). Az ilyen gyógyszerhatásokat gyorsított eljárás keretében kell jelenteni, és a jelentéshez a betegek besorolását fel kell fedni. Figyelmet kell fordítani azonban arra, hogy a klinikai tanulmány közvetlen résztvevői felé a besorolás titkos maradjon. Az egyes résztvevők szerepe a klinikai kutatások során tapasztalt, nemkívánatos események jelentése esetén a jelenlegi szabályozás szerint: (az érvényes szabályozás változása a közeljövőben várható, a már elfogadott új Európai Unió irányelv alapján):

A vizsgáló

- Minden súlyos, nemkívánatos eseményről azonnal értesíti a megbízót. Az azonnali értesítést követően az eseményről részletes, írásos jelentést is kell küldenie. Az azonnali értesítésnek és az írásos jelentésnek tartalmaznia kell a résztvevő egyedi azonosító kódját, azonosítható módon a bejelentőt, a gyanúsított gyógyszert és a feltételezett nemkívánatos reakciót.
- Fenti eseményeket az illetékes etikai bizottságnak is jelenti, ez utóbbi kérésére további információkkal szolgál.

A megbízó

- A hazai vizsgálatokban tapasztalt feltételezett súlyos, nem várt mellékhatás eseteket jelenti a GYEMSZI-OGYI (Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet, Országos Gyógyszerészeti Intézet), az EMEA, többközpontú vizsgálat esetén az összes vizsgálatvezető felé. A jelentések elküldési határideje: a tudomásul vételtől számított 7., ill. 15. naptári nap (halálos, életveszélyes, ill. egyéb súlyos, nem várt feltételezett mellékhatások). A kettős vak vizsgálatban tapasztalt súlyos, váratlan eseményt csak akkor kell jelenteni sürgősséggel, ha a betegkód feltörése révén tisztázódik a vizsgálati készítmény hatásával való összefüggés. Az ettől eltérő eseteket a vizsgálati zárójelentésben, majd a készítmény forgalmazása esetén az Időszakos Biztonsági Jelentésben kell ismertetni. Követő jelentést készítenek, ha az előző jelentésben leírtakhoz képest fontos, új információ válik ismertté.
- A klinikai vizsgálat időtartama alatt évente egy alkalommal jelentést küld az GYEMSZI-OGYI-nak a vizsgálatban tapasztalt súlyos mellékhatásokról, a vizsgált készítmény kockázat-előny szempontból történő megítéléséről.

- Nyilvántartja a súlyos, váratlan mellékhatásokról érkezett jelentéseket, és értékeli azokat.

(A GYEMSZI az Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet (ESKI), az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI), az Egészségügyi Szakképző és Továbbképző Intézet (ETI) és az Országos Szakfelügyeleti Módszertani Központ (OSZMK) az Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézetbe (EMKI) történő beolvadásával 2011. május elsején jött létre.)

Az EMEA rendelkezése értelmében a klinikai vizsgálatokból származó mellékhatás-bejelentések 2004. május 1. óta elektronikus úton történnek. Az OGYI 2008. október 1-től a forgalomba hozatali engedély tulajdonosaitól és a klinikai vizsgálatok szponzoraitól származó, sürgősséggel jelentendő mellékhatás jelentéseket kizárólag az EudraVigilance rendszeren keresztül fogadja. Az EudraVigilance rendszer az Európai Unión belül a gyógyszer mellékhatás bejelentések folyamatát írja le a hatóságok és a gyógyszeripar között. Ez az információ áramlás elektronikus úton történik a közös E2B szabvány alkalmazásával. A 2001-ben elindult rendszerről bővebb információ a eudravigilance.ema.europa.eu/ címen található.

A hazai szabályozással kapcsolatban az alábbi források az irányadóak:

- 2010/84/EU irányelv „az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek a farmakovigilancia tekintetében történő módosításáról”
- 35/2005 (VIII.26.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények
- Európai Bizottság részletes útmutatói:
 - Részletes útmutató az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek klinikai vizsgálataiból származó mellékhatás jelentések összegyűjtésére,

elemzésére, bemutatására 2006. április (Gyógyszereink 56. évf., 6. szám)

- Részletes útmutató a feltételezett nem várt súlyos mellékhatások európai adatbázisáról (Eudravigilance – klinikai vizsgálati modul) 2004. április (Gyógyszereink 56. évf., 8. szám)

A klinikai tanulmányokból nyert biztonságossági adatok értelmezése során figyelembe kell venni, hogy sokkal nehezebb bebizonyítani egy hatás hiányát, mint kimutatni jelenlétét. Ha reményeinknek megfelelően nem figyelünk meg egyetlen egy nemkívánatos reakciót sem, akkor sem zárhatjuk ki annak lehetőségét, hogy nagyobb mintában az előfordulhatna. Ilyen esetekben használhatjuk a hármas szabályt, amely szerint a minta számot hárommal elosztva megbecsülhetjük a bekövetkezési valószínűség 95 százalékos konfidencia intervallumának felső határát (ha $n > 30$). Például, ha egy új szer 1200 fős csoportban nem váltott ki allergiás reakciót, akkor nem valószínű, hogy annak előfordulási gyakorisága meghaladná az 1:400 értéket.

Ez alapján elmondható, hogy a regisztráció előtti klinikai tanulmányok ($n = 1000 - 2000$) segítségével hatékonyan jellemezhetőek az A típusú reakciók, kiváltképp, ha a tervezésénél figyelembe vették az adott gyógyszercsoport ismert nemkívánatos gyógyszerhatásait. Csorbát szenvedhet azonban a kisebb gyakorisággal előforduló B típusú reakciók kiszűrése, amelyek leírásához több tízezer eset szükséges.

Az értékelésnél figyelembe kell venni továbbá a regisztráció előtti klinikai tanulmányok viszonylag rövidebb követési idejét, illetve azt, hogy a tanulmányok szűk populációs mintára korlátozódnak, amelybe általában nem tartoznak bele olyan kockázati csoportok, mint a gyermekek, a várandós anyák és az egyidejűleg egyéb más betegségekkel küzdők vagy terápiában részesülők.

Etikai szabályozás

Az etikai kérdésekkel és szabályozással a könyv 14. és 15. fejezete foglalkozik, ebben a fejezetben csak a biztonságossággal kapcsolatos legfontosabb elemeket emeljük ki.

A legtöbb országban a kutatókkal szemben elvárás a klinikai kutatásokat szabályozó irányelvek (például az ICH-GCP) követése. Ezek általában a Nürnbergi kódex és a Helsinki deklaráció alapel-

vein nyugszanak, amelyek kimondják, hogy a kutatás során az elsődleges szempont az alanyok jólléte, és kinyilvánítják az alanyok jogát a kockázatokkal, az előnyökkel és alternatív kezelésekkel kapcsolatos tájékoztatáshoz. A gyógyszeripar résztvevői ezen felül önkéntesen további normáknak – például hirdetési gyakorlat önszabályozása – is alávetették magukat.

Etikai felülvizsgálat

Az emberi gyógyszerkísérletek lefolytatásakor a szabályozás a kutatási terv független etikai vizsgálatát írja elő. Ezt a GCP irányelvek alapján független etikai bizottságok (FEB, Independent Ethics Committee, IEC) végzik el, Magyarországon ezt a feladatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága (KFEB) látja el. A bizottság elsődleges feladata a vizsgálatokban részt vevő személyek jogainak, biztonságának és jólétének védelme, és nem a vizsgáló vagy az intézmény érdekeinek a képviselője. Ehhez joga van megfigyelni és véleményezni a kutatási folyamat bármely elemét, valamint ellenőrizni a tájékoztatás utáni beleegyezés megszerzésére és dokumentálására használt módszereket és anyagokat.

Nagy randomizált tanulmányok kapcsán a megbízó független adatfigyelő bizottságot is létrehozhat. Ez a testület az alanyok biztonságának védelmét szolgálja, olyan biztonsági kockázatok esetére, amely csak a tanulmány elindulása után válnak nyil-

vánvalóvá. A működése a megbízótól független kell, hogy legyen, az adatfigyelő bizottság tagjainak nagy része a kutatást végző intézményen kívülről érkezik. A bizottság nem lehet kapcsolatban a tanulmányban napi rendszerességgel résztvevő munkatársakkal sem. A független adatfigyelő bizottság időközönként értékeli a klinikai vizsgálat haladását, valamint a biztonsági adatokat. Ezek alapján javaslatot tehet a megbízónak a vizsgálat leállítására, ha egyértelművé válik, hogy az egyik karon jelentősen nagyobb a súlyos ártalom kockázata, mint a másikon vagy a többiekben.

Az eredmények közzétételének etikai vonatkozásai

Az eredmények közzétételének nagy a jelentősége a gyógyszerfejlesztés átláthatóságának javítása és a potenciális nemkívánatos hatások felismerésének szempontjából. A közzététel ugyanakkor szelektív, és emiatt torzít; a pozitív eredmények megjelenési esélye nagyobb, az ütköző érdekek miatt egyes esetekben jelentős lehet a nyomás. A fontos eredmények publikációjának elmaradása, vagy késése mellett a rosszhiszemű cselekmények (plágium, csalás, hamis adatok) is gondot okoznak. Az elmúlt években lépések történtek ezen problémák orvoslására, amelynek hatására irányelvek születtek a rosszhiszemű cselekmények visszaszorítására, valamint útmutatás született a kutatási publikációk visszavonásának körülményeire vonatkozóan is.

Minőségbiztosítás

A GCP előírásai szerint minden gyógyszeripari szponzor vállalatnak rendelkeznie kell egy minőségbiztosítási (quality assurance – QA) részleggel, amely a működési területtől független, azaz nem tartozik a vállalat klinikai kutató csoportjához. A minőségbiztosítási részleg feladata a független ellenőrzés és értékelés, annak érdekében, hogy a megfelelő klinikai kutatási folyamatok legyenek érvényben, és a klinikai kutatás a vonatkozó szabályozás és irányelvek, a szponzor vállalati politikájának és eljárási rendjének valamint a kutatási protokollnak megfelelően. A minőségbiztosítási részlegnek jeleznie kell az egység és a vezetés irányába a talált

változásokat és eltéréseket, valamint rendszeresen a felső vezetést is tájékoztatnia kell. Minden, az ellenőrzés során talált eltérés valamilyen reakciót igényel az ellenőrzött fél részéről, amely például kiterjedhet arra, hogy ki fogja kezelni az eltérést, mi a kapcsolódó cselekvési terv, és hogy az mikorra lesz kész. Ennek végrehajtását természetesen megint csak a minőségbiztosítási csoport felügyeli. Ilyen módon a minőségbiztosítási egységek nagymértékben felelősek azért, hogy a vállalatok megfeleljenek az érvényes szabályoknak és etika elvárásoknak, és így hozzájárulnak a klinikai kutatás biztonságosságának garantálásához is.

Összefoglalás

A gyógyszerkutatás célja olyan vegyületek kifejlesztése, amelyek egy kívánt hatást elérésének érdekében befolyásolják a szervezeten belül lejátszódó folyamatokat. Ésszerűtlen ugyanakkor azt feltételezni, hogy a kívánt hatást eredményező interakció az egyedüli, amely a szer és a szervezet között lejátszódik. Az elmúlt száz év tapasztalataira építve egy többszörösen ellenőrzött, többlépcsős gyógyszerfejlesztési mechanizmus jött létre a súlyos, nem kívánt reakciókat kiváltó szerek kiszűrésére. A klinikai kutatások résztvevői a folyamat során korán találkoznak a vizsgált szerekkel, ezért fokozott veszélynek vannak kitéve. Védelmük elsődleges szempont a tanulmányok során, amelyet a jelenlegi szabályok messzemenően figyelembe vesznek és elősegítenek.

Forrásirodalom

- Chin, RY, Bruce, YL: Rules and Regulations. In *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine*. Elsevier/Academic Press, Amsterdam, 2008. 17–39.
- Farmakovigilancia*. Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet <http://www.ogyi.hu/farmakovigilancia/>
- International Conference on Harmonisation, Guideline for Good Clinical Practice. Retrieved from <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html>
- Reed, PM, Stuart, JM, Stephen, F: Non-Clinical Safety Evaluation and Adverse Events in Phase I Trials. In Mann, RD, Andrews, EB (eds): *Pharmacovigilance*. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2007. 75–85.
- Robinson, M, Cook, S: Assessing drug safety. In *Clinical Trials Risk Management*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, 2006. 25–39.
- Waller, P: Ethical and societal considerations. In *An Introduction to Pharmacovigilance*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2010. 80–87.
- Waller, P: What is pharmacovigilance and how has it developed? In *An Introduction to Pharmacovigilance*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2010. 1–14.

A tananyag elsajátításának ellenőrzéséhez segítséget nyújtanak az itt elérhető kérdések.

Tárgymutató

A, Á

abszolút biohasznosulás 206
absztrakt 115
adat 135
adatbázis 99, 105, 135
adatbevitel 107
adatbiztonság 111
adattábla 105
adatvédelem 146
akkreditáció 78
alternatív hipotézis 19
alulreprezentáltság 198
analitikai fázis 39
analitikus tanulmány 25–27
ANOVA 18
anyagilag motivált beteg 196
áttekintő protokoll 89
audit 46, 78
Audit Certificate 46
Audit Report 46
auditor 46

B

beavatkozással járó vizsgálat 181
~ nem járó vizsgálat 46, 181
becslés pontossága 159
beleegyező nyilatkozat 46, 59, 170, 184, 185
beteg 121
betegtájékoztató 184
~ humángenetikai vizsgálat esetén 183
betegtájékoztató 59
~ nyilatkozat 182
beválasztás 169
beválasztási torzítás 28
beválogatási kritérium 65, 91
biobank 124
~ jogi szabályozása 125
~ működésére vonatkozó szabályok 125
bioekvivalencia-bioegyenértékűség vizsgálat 51
biohasznosulás vizsgálat 51
biosimilaritás vizsgálat 51

bizonyítékokon alapuló orvoslás, BAO 21, 45
biztonságos kezdő dózis 206
biztonságosság 209
Bonferroni-korrekción 70
bürokrácia 145

C

célpopuláció 65
chi-négyzet próba 72
cím 115
Cochrane Library 21
Cronbach-alfa 132

D

dependens beteg 195
deskriptív tanulmány 23–25
dokumentáció 46

E, É

I. fázisú vizsgálat 49
ECRIN 189
effect size 69, 72
egészségkárosodást még nem okozó határérték 206, 207
Egészségügyi Tudományos Tanács 179, 185, 186
egyenértékűségi vizsgálat 47
egyéni adatlap 46
egyértelműség 134
egyszerűség 18
E-jelű hatékonysági irányelvek 54
elágazó kérdés 133
elérhető populáció 65
EMBASE 21
érzékenységvizsgálat 159
esélyhányados 32, 152
eset-kontroll tanulmány 27–30
~ ~ keresztezett 30
~ ~ beágyazott 30
esettanulmány 23, 24
etikai bizottság 47
~ engedély 117, 146

etikai felülvizsgálat 210
 ~ kérdés 161
 experimentális kutatás 10

F

fals negatív eredmény 40
 farmakokinetikai vizsgálat 206
 farmakovigilancia 207, 208
 fentről le modell 141
 fiatal kutatói pályázat 113
 finanszírozás 145
 FINER 16
 fizetség 173
 fogamzóképes korú nő 53
 folyamatos változó 80
 folytonos változó 79
 forrásdokumentum 46
 funnel (tölcsér) diagram 104
 független értékelés 170
 ~ orvos 183

G

genetikai adat 125
 ~ ~ fokozott védelme 177
 ~ ~ kezelése 177
 ~ ~ megismerése 177
 ~ ~ epidemiológia 14
 ~ kutatásokra vonatkozó etikai alapelvek 175
 ~ minta 125
 ~ vizsgálat 174

GY

gyermek 53, 198
 gyógyszerbiztonsági vizsgálat 205
 gyógyszerfejlesztés 45

H

III. fázisú vizsgálat 50
 hálózatos metaanalízis 159
 hamis összefüggés 37
 hatásmérő mutató 152
 házi orvos 140
 HECRIN 189
 helyes gyógyszergyártási gyakorlat, GMP 47
 ~ klinikai gyakorlat, GCP 47, 54, 55, 78
 ~ laboratóriumi gyakorlat, GLP 47, 78
 HERS-tanulmány 101
 heterogenitás 154
 ~ oka 156
 hipotézisalkotás 17–20
 Humán Reprodukciós Bizottság 189

I

ICH-GCP E6 55–63
 idézési hálózat 151

időfaktor 132
 idős beteg 198
 impakt faktor 117
 incidencia 34
 információkereső beteg 195
 Institute of Scientific Information, ISI 117
 interaktív hangválaszadás 136
 interjú 135
 interjútechnika 136
 intézményen kívüli kutatás 141, 142
 Intézményi Kutatásetikai Bizottság 56, 170, 191,
 192
 iroda 120

J

Journal Citation Reports, JCR 117

K

kategorikus változó 80
 kényelmes mintavételi eljárás 67
 kérdőív 129, 135
 ~ formátuma 133
 ~ szerkesztése 130
 ~ tesztelése 134
 keresztmetszeti tanulmány 24
 ~ ~ összefüggéseket vizsgáló 25–27
 kételkedő beteg 195
 ~ hozzáállás 15
 kiegészítő tanulmány 101
 kimenet 34, 38
 kimeneteli változó 91
 kisebbség 199
 kísérleti hipotézis 18
 kivitelezési útmutató 89, 92–95
 kizárási kritérium 66, 91
 klaszter mintavétel 67
 Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság 188
 klinikai gyógyszervizsgálat 45
 ~ kontrolllok 29
 ~ kutatás definíciója 9
 ~ ~ a résztvevő szempontjából 122
 ~ ~ intézményen kívüli 140
 ~ ~ etikai vonatkozásai 161
 ~ ~ kockázata 203
 ~ ~ története 11–14
 ~ vizsgálat 47
 ~ ~ célja 52
 ~ ~ feltételei 52
 ~ ~ etikai kérdései 53
 ~ vizsgálati jelentés 47
 ~ ~ munkatárs 47
 ~ ~ terv 61
 ~ vizsgálóhely 120
 klinikus 119
 kockázat 203, 207

kockázat-haszon arány 169, 170
kohorsztanulmány 33
~ prospektív 33–35
~ retrospektív 35
kollaboráció típusai 141
kommunikáció 200
komplex hipotézis 19
korábban gyűjtött minta 173
korrelációs koefficiens 73
költségterv 117
költségtervezés 95–98
közlési torzítás 153
közreműködő változó 39
közvetétel 210
kulturális különbség 145
kumulatív metaanalízis 158
kutatás feltételei 181
kutatásban résztvevők 121
kutatási cél 129
~ célcsoport 129
~ kérdés meghatározása 150
~ koordinátor 180
~ pályázat 114
~ ~ kiemelt 114
~ szekvencia 11
~ terv 182
kutatócsoport 140
kutatói egyenérték, FTE 116
kutatók adatai 117

L

L'Abbé-ábra 156, 157
laboratórium 120
laboratóriumi vizsgálat 122
legnagyobb tolerálható dózis 206
lekérdezés 109
lentről fel modell 141
Likert-skála 131

M

II. fázisú vizsgálat 49
magyarázó változó 91
másodlagos adatelemzés 100
MEDLINE 20
megbízó 47, 60, 61, 180, 208
megfeleltetés 29, 38, 39
megfigyelésen alapuló tanulmány 10, 37–43
meghatalmazott személy 47
megvalósíthatóság 16
mellékhatás 47
mérési torzítás 30
mérőskála választása 80
MeSH kifejezés 20
metaanalízis 103, 149–159
~ lépései 150, 151

metaregresszió 157
minőség 78, 79
minőségbiztosítás 47, 210
minőség-ellenőrzés 74
minőségi kritérium 152
minőségirányítás 74
mintaazonosítás 123
mintakezelés 123
mintanagyság 16
~ meghatározása 71, 74, 92
~ csökkentése 74
mintapopuláció 65
mintaszállítás 123
mintaszám 16
mintatárolás 124
mintavétel 122
monitorozás 47
multicentrikus klinikai vizsgálat 47
~kutatás 181
~ tanulmány 143
munkahipotézis 18, 90
munkaterv 116

N

IV. fázisú vizsgálat 50
0. fázisú vizsgálat 50
napló 133
National Death Index 100
National Institute of Health, NIH 9, 20
nem együttműködő beteg 196
~ kereskedelmi vizsgálat 48, 181
~ valószínűsége alapuló mintavétel 67
~ várt mellékhatás 48
nemkívánatos esemény 48
~ gyógyszerválasz 204, 205, 208
Nemzeti Biobank Hálózat 126
nemzetközi együttműködési pályázat 114
~ tanulmány 144
neutralitás 134
nominális változó 80
nullhipotézis 19, 68
Nürnbergi kódex 162

NY

nyelv 144
nyitott kérdés 130

O

obszervációs tanulmány 25
Országos Gyógyszerészeti Intézet 56
Orvosok Világszövetsége Helsinki deklarációja 162–166
orvostudományi kutatás 179, 180
~ ~ jogi szabályozása 179
Ovideói egyezmény 166, 167, 177

Ö

V. fázisú vizsgálat 51
 ökológiai tanulmány 24
 önkéntes 121
 összeférhetetlenség 172
 összefoglaló tanulmány 102–105
 összevont fázis I/II. vizsgálat 50

P

pályázat részei 115–118
 ~ szakmai része 115, 116
 pályázatírás 113
 pályázattípus 113
 papírósvény 48
 p-érték 68, 150
 pontosság 83, 84
 populációs alapú mintaválasztás 29
 precizitás 81–83
 professzionális résztvevő 196
 publikációs torzítás 104

R

random hiba 37, 93
 Regionális Kutatásetikai Bizottság 189–191
 relatív kockázat 15, 32, 34
 reményvesztett beteg 196
 részletes kutatási terv 116
 résztvevő motivációja 195
 rétegzés 39
 rétegzett, random mintavételi eljárás 67
 rossz hír közlése 201
 rögzített hatás metaanalízis 154, 155

S

scoping study 21
 SEER tumorregiszter 100
 Simpson-paradoxon 150, 151
 skálakérdés 131
 specifikáció 38
 specifikus hipotézis 19
 SQL-nyelv 109
 standard deviáció 69, 72
 ~ error of mean 69
 statisztikai hipotézisalkotás 19, 90
 STROBE-kritériumok 41
 STROBE-lista elemei 41–43
 strukturált absztrakt 21
 studykoordinátor 119
 súlyos mellékhatás 48
 súlyossági pontozás 40
 súlyozás 103
 SUSAR 48, 208

SZ

szabványműveleti utasítás/előirat 48

szakirodalom 20
 számítógép-asszisztált telefonos interjú 136
 személyi feltétel 118, 119
 szerződéses kutatási szervezet 48
 szerzői sorrend 145
 szerzőség 145, 174
 szisztémás hiba 93
 szisztematikus mintavételi eljárás 67
 ~ összefoglaló 21
 szóhasználat 134

T

tájékozott beleegezés 170
 tárgyi feltétel 120
 távolság 144
 terápiás index 207
 tervezés 38
 tisztelet 171
 titoktartás 171
 toborzás 121, 180
 torzítás 37
 toxikológiai vizsgálat 206
 többszörös hipotézis 70
 többváltozós analízis 73
 ~ korrekciós analízis 40
 törődést igénylő beteg 196
 translációs kutatás 9, 10
 t-teszt 71
 Tudományos és Kutatásetikai Bizottság 179,
 186–188
 tudományos kérdés 15, 90
 túlélési elemzés 73

V

valósság 84, 85
 valószínűségen alapuló mintavétel 67
 variancia 69, 103
 véletlenszerű hatás metaanalízis 156
 vérvétel 123
 vizeletvizsgálat 123
 vizsgálati alany 48, 180
 ~ eredmény 79
 ~ készítmény 48
 ~ populáció 92, 93
 ~ protokoll 89
 ~ ~ felépítése 90
 ~ terv 48
 vizsgálatvezető 48, 180
 vizsgáló 48, 57, 58, 208
 ~ részére összeállított ismertető 48, 62

Z

zárt kérdés 130
 zavaró tényező 38
 ~ ~ korrekciója 39