

# KLINIČNO RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE  
IN SPECIALIZANTE ONKOLOGIJE



Urednika

**Erika Matos**

**Boštjan Šeruga**

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006(075.8)

KLINIČNO raziskovanje v onkologiji : učbenik za študente medicine in specializante onkologije / urednika Erika Matos, Boštjan Šeruga ; (avtorji Maja Čemažar ... et al.). - 1. izd. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2024

ISBN 978-961-7029-75-8  
COBISS.SI-ID 174963459



# KLINIČNO RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI

UČBENIK ZA ŠTUDENTE MEDICINE  
IN SPECIALIZANTE ONKOLOGIJE

Urednika

**Erika Matos**

**Boštjan Šeruga**

Ljubljana, 2024

## Klinično raziskovanje v onkologiji

Univerzitetni učbenik za študente medicine in specializante onkologije z recenzijo

### AVTORJI

prof. dr. **Maja Čemažar**, univ. dipl. biol.

doc. dr. **Cvetka Grašič Kuhar**, dr. med.

**Nada Irgolič**, mag. farm., spec.

doc. dr. **Erika Matos**, dr. med.

asist. **Miha Oražem**, dr. med.

**David Ožura**, univ. dipl. fil. in soc. kult.

prof. dr. **Maja Perme-Pohar**, univ. dipl. mat.

asist. dr. **Samo Rožman**, mag. farm., spec.

prof. dr. **Primož Strojan**, dr. med.

**Mojca Šelih**, mag. farm.

izr. prof. dr. **Boštjan Šeruga**, dr. med.

prof. dr. **Vesna Zadnik**, dr. med.

prof. dr. **Matjaž Zwitter**, dr. med.

### UREDNIKA

doc. dr. **Erika Matos**, dr. med.

izr. prof. dr. **Boštjan Šeruga**, dr. med.

### ZALOŽNIK

Onkološki inštitut Ljubljana

### IZDAJATELJA

Onkološki inštitut Ljubljana,

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

### RECENZENTA

prof. dr. **Branko Zakotnik**, dr. med.

prof. dr. **Mitja Lainščak**, dr. med.

**Lektoriranje:** Soglasnik, jezikovna zadruga

**Oblikovanje:** Barbara Bogataj Kokalj

**Tisk:** Grafika Gracer d.o.o.

**Naklada:** 200 izvodov

Prva izdaja

Ljubljana, 2024

Učbenik je s sklepom Katedre za onkologijo 13.1.2024 opredeljen kot dopolnilno učno gradivo pri predmetu Onkologija (enoviti magistrski študijski program Medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani).

Učbenik je brezplačno dostopen tudi v digitalni obliki na spletni strani Onkološkega inštituta

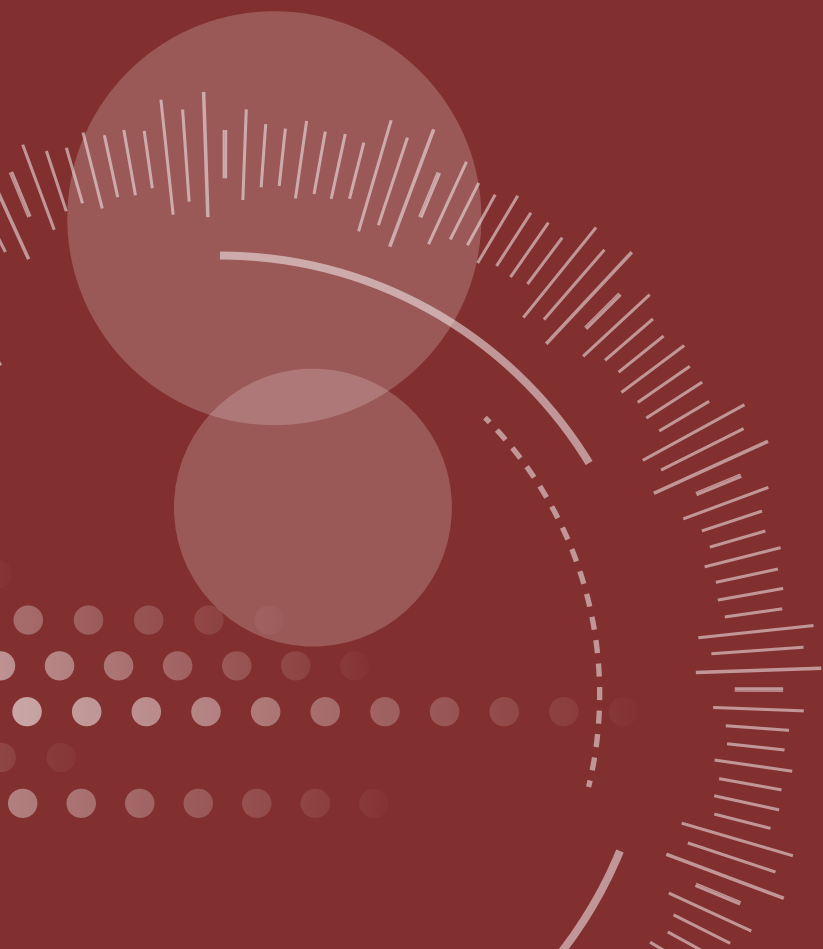
<https://www.onko-i.si/ucbenik-klinicno-raziskovanje-v-onkologiji>



# Predgovor urednikov

---

Vsa sodobna onkološka zdravljenja so plod številnih kliničnih raziskav. Brez predanosti znanosti in raziskavam ni napredka v preprečevanju, diagnostiki in zdravljenju raka. Raziskovanje človeka tudi osebnostno bogati, saj ga uči kritičnega razmisleka in ponižnosti. V dobi vse hitrejšega tempa življenja in tako ali drugače zaostrenih razmer v družbi so pogosto ogroženi osnovni pogoji, ki so potrebni za tehten premislek in človeško ustvarjalnost. Prav zaradi tega verjameva, da je nagovarjanje k tem vrednotam ključnega pomena. Prej ko se v življenju z raziskovalnim delom srečamo, lažje in trdneje usvojimo vse večšine, potrebne za raziskovanje. Iz lastnih izkušenj veva, da je vsak začetek nečesa, kar je na koncu nekaj vredno, težak. S tem učbenikom želiva vzpodbuditi mlade, predvsem študente na univerzitetnem dodiplomskem študiju in specializante na podiplomskem specialističnem izobraževanju, h kliničnemu raziskovanju in jim olajšati začetne korake na tej poti. Iz vsakega novega odkritja in spoznanja, pa naj bo na videz še tako majhno in nepomembno, se lahko kdaj pozneje rodi nekaj velikega.



# Mnenji recenzentov

»MAKE ORDER OUT OF CHAOS, OR SCIENCES OUT OF ART.«

*B. Fischer*

---

Nismo še tam, da medicina ne bi bila umetnost, ker je še vedno malo kaotična. Romantikom bi bilo morda žal, vsekakor pa ne bolniku v stiski, ki pričakuje zdravljenje, ki ga bo pozdravilo, po možnosti hitro in brez zapletov. Predstavljajte si, kakšni umetniki smo šele bili pred 40 leti, ko sem vstopil na polje onkologije! Zelo jasen pokazatelj, kako umetnost počasi prehaja v znanost, so podatki Registra raka RS o 5-letnem preživetju bolnikov z rakom – preživetje se je s 30 % leta 1983 dvignilo na 60 %, torej podvojilo! To je rezultat dognanj kliničnih raziskav in uvedenih presejalnih programov, s katerimi odkrijemo rake v nižjih stadijih. Lahko bi dejali, da ne raziskovati v onkologiji ni etično! Po drugi strani pa – kako naj ob vsej klinični »rutini« še raziskujem? Raziskovanje zahteva res ogromno znanja, sodelovanja številnih strokovnjakov, administrativno podporo in infrastrukturo. To bo kristalno jasno vsem, ki bodo prebrali pričujoči učbenik. Žal se nahajamo v prostoru nekdanjega vzhodnega bloka, kjer je bilo vlaganje v zdravstvo pomanjkljivo, predvsem na področju raziskovanja (še najbolj kliničnega), in ta dediščina nas danes še vedno tepe.

Tako kolegi z drugih področij medicine kot prijatelji, ki niso zdravniki, so me pogosto spraševali, kako lahko zdržim ob vseh teh »težkih« bolnikih. Odgovoril sem jim, da mi je pri tem v veliko pomoč klinično raziskovalno delo. Leta 1983 niti približno ni bilo na voljo takega znanja v jugoslovanskem prostoru, kot ga ponuja pričujoči učbenik. V veliko pomoč so mi bili tečaji, ki jih je takrat organizirala ESO (European School of Oncology), tudi za udeležence vzhodnega bloka. In pozneje tečaji ESMO (European Society of Medical Oncology); nekatere od teh smo organizirali tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Na osnovi tega znanja smo lahko v naši ORL multidisciplinarni skupini za tisti čas zastavili inovativne klinične raziskave na področju lokalno napredovelega

ploščatoceličnega raka glave in vratu, katerih rezultati so bili objavljeni v vodilnih mednarodnih onkoloških revijah in njihovi izsledki pozneje tudi vključeni v najpomembnejše globalne metaanalize. Zelo veliko kolegov na Onkološkem inštitutu je bilo in je še vedno aktivnih članov mednarodnih raziskovalnih združenj in so aktivni ter še sodelujejo pri pomembnih multicentričnih kliničnih raziskavah, ki spreminjajo vsakodnevno prakso. Zelo veliko je bilo narejenega za podporo kliničnim raziskavam na Onkološkem inštitutu, seveda pa sodobni čas zahteva še več.

Želim, da bi bil pričujoči učbenik, ki izčrpno podaja vse vidike kliničnega raziskovanja, spodbuda, in to ne samo mladim kolegom, ki vstopajo v fascinantni svet onkološke znanosti, in tudi obveza vsem, ki odločajo o primernem podpornem okolju za klinične raziskave v onkologiji.

*Prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.  
september 2023*

---

Klinično raziskovanje je sestavni del klinične medicine, ki ga (ne)zavedno izvajamo v dnevni praksi. Obravnava bolnika temelji na integraciji kliničnih podatkov, ki jih ob upoštevanju ocene tveganj in rezultatov (pred)kliničnih raziskav uporabimo za sprejemanje terapevtskih odločitev, katerih učinke nato spremljamo in v skladu s katerimi prilagajamo obravnavo za zagotovitev optimalnih izhodov zdravljenja. Farmakovigilanco tako vsak zdravnik izvaja dnevno vsaj ob vsakem predpisu zdravila, ko prenaša populacijski učinek iz klinične raziskave na individualnega bolnika v obliki biološkega preizkusa. Seveda je pot do zadnje faze kliničnih raziskav, ko so koristni učinki intervencije že dokazani, natančno opredeljena, naporna in dolga. Povezovanje kliničnega raziskovanja z vsakdanjim delom in izzivi obravnave bolnikov tako pot olajša; pomembno je omogočiti vključevanje vseh zdravstvenih sodelavcev, saj lahko vsak najde individualne izzive in pomembno prispeva h končnemu rezultatu skupinskega dela.

Klinično raziskovanje zaradi sponzorske vloge pogosto povežujemo s farmacevtsko in drugo industrijo. Pravzaprav je lahko sponzor raziskave kdor koli



in spodbujati je treba akademske raziskave, kjer zdravstvena ali izobraževalna ustanova, lahko pa tudi fundacija ali agencija za financiranje raziskav nastopa kot sponzor. Slovenija ima v tem kontekstu pravzaprav veliko konkurenčnih prednosti, saj (lahko) izvaja nacionalne epidemiološke in intervencijske klinične raziskave. Primarno je treba doseči zavedanje, da smo tega sposobni in da je klinično raziskovalno delo sestavni del našega delovnika, ki zahteva določene časovne, kadrovske in materialne pogoje.

Klinično raziskovanje je ključno za ohranjanje ravni in izboljševanje delovanja zdravstvenega sistema. Temelji na bolniku in tako sodi v bolnišnice ter druge zdravstvene ustanove, ki so tako po razumski, na žalost pa ne tudi po pravni definiciji, raziskovalne ustanove. Na državni ravni je treba zato doseči in izvesti ustrezne spremembe, ki bodo kliničnim ustanovam v primerjavi z raziskovalnimi zagotovile enakovredne pogoje raziskovalnega dela, saj prav iz kliničnih ustanov vseh ravni in lokacij izhaja akademska medicina. Brez nje bomo v naslednjih letih izgubili lastne učitelje in na koncu tudi študente medicine, kar gotovo ne bo brez posledic tako za stroko kot tudi celotno družbo.

Učbenik z naslovom Klinično raziskovanje v onkologiji je pionirsko delo na tem področju v Sloveniji, ki presega okvire onkologije. Poleg edinstvenosti bo na druga področja medicine in širše pljusnil tudi zaradi sistematičnosti, jasnosti in celostnega vidika obravnave kliničnega raziskovanja. Ta val naj zajame in nosi vse klinike, predvsem pa tiste z večjo željo po novih izzivih in znanjih. Ravno tako naj bo v pomoč urednikoma in avtorjem, saj je treba zaradi razvoja kliničnega raziskovanja že sedaj razmišljati o digitalnih vsebinah, dopolnitvah, morebitni vključitvi bolnikov z izkušnjami iz kliničnih raziskav in novih izdajah učbenika.

*Prof. dr. Mitja Lainščak, dr. med.  
september 2023*

# Avtorji

---

**prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.**

Oddelek za eksperimentalno biologijo, Onkološki inštitut Ljubljana  
Katedra za zdravstveno nego, Fakulteta za vede v zdravstvu Univerze na Primorskem

---

**doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.**

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana  
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

---

**Nada Irgolič, mag. farm., spec.**

---

**doc. dr. Erika Matos, dr. med.**

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana  
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

---

**asist. Miha Oražem, dr. med.**

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana  
Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

---

**David Ožura, univ. dipl. fil. in soc. kult.**

Strokovna knjižnica za onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

---

**prof. dr. Maja Perme-Pohar, univ. dipl. mat.**

Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta  
Univerze v Ljubljani

---

**asist. dr. Samo Rožman, mag. farm., spec.**

Nekdanji sodelavec Onkološkega inštituta Ljubljana

---

**prof. dr. Primož Strojani, dr. med.**

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

---

**Mojca Šelih, mag. farm., s sodelavci**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

---

**izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.**

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

---

**prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.**

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

---

**prof. dr. Matjaž Zwitter, dr. med.**

Pred upokojitvijo zaposlen v Sektorju radioterapije na Onkološkem inštitutu Ljubljana



# Kazalo

---

1. poglavje ETIČNA VPRAŠANJA PRI MEDICINSKEM RAZISKOVANJU .....	19
2. poglavje ETIČNI KODEKSI, KONVENCIJE IN NAČELA.....	29
3. poglavje ZAKONODAJA V KLINIČNEM PRESKUŠANJU.....	37
4. poglavje PREDKLINIČNE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI.....	47
5. poglavje EPIDEMIOLOŠKE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI .....	55
6. poglavje FAZE KLINIČNEGA PRESKUŠANJA.....	63
7. poglavje PROTOKOL KLINIČNE RAZISKAVE.....	71
8. poglavje SODOBNI DIZAJNI KLINIČNEGA PRESKUŠANJA.....	77
9. poglavje POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVLJENJA.....	85
10. poglavje OCENA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA.....	91
11. poglavje STATISTIKA V KLINIČNEM RAZISKOVANJU .....	99
12. poglavje OBJAVA IZSLEDKOV KLINIČNIH RAZISKAV .....	105
13. poglavje SISTEMATIČNO ISKANJE OBSTOJEČIH DOKAZOV V LITERATURI.....	111
14. poglavje INDEKSIRANJE IN CITIRANJE STROKOVNE LITERATURE .....	125
15. poglavje FINANCIRANJE AKADEMSKIH KLINIČNIH RAZISKAV .....	143
16. poglavje MEDNARODNO SODELOVANJE V KLINIČNIH RAZISKAVAH.....	151
17. poglavje VLOGA FARMACEVTA V KLINIČNIH PRESKUŠANJIH.....	157
18. poglavje KLINIČNE RAZISKAVE Z VIDIKA FARMACEVTSKEGA PODJETJA.....	163

# Seznam okrajšav

---

- AE – Neželeni učinek/dogodek
- AHCI – Indeks citiranosti umetnosti in humanistike
- ARRS – Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije
- ARIS – Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije
- ASCO – Ameriško združenje za klinično onkologijo
- BIG – Mednarodna skupina za rak dojk
- CECOG – Srednjeevropska kooperativna onkološka skupina
- COBISS – Kooperativni online bibliografski sistem in servisi
- CONSORT – Izjava o dogovorjenih standardih za poročanje o kliničnih preskušanjih
- COPE – Odbor za etiko objavljanja
- CRISPR – Gruče kratkih palindromnih ponovitev na kratki razdalji
- CRO – Pogodbena raziskovalna organizacija
- CTCAE – Splošna terminološka merila za neželene učinke/dogodke
- DIRROS – Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije
- DSMB – Odbor za spremljanje podatkov in varnosti
- ECRIN – Evropska infrastrukturna mreža za klinične raziskave
- EMA – Evropska agencija za zdravila
- EORTC – Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka
- ERA-NET – Mreža evropskega raziskovalnega prostora
- EU – Evropska unija
- FACT-G – Funkcionalna ocena zdravljenja raka – splošna
- FDA – Ameriška zvezna uprava za hrano in zdravila
- GCP – Dobra klinična praksa
- GMP – Dobra proizvodna praksa
- HPV – Humani papiloma virusi

HRQOL – Z zdravjem povezana kakovost življenja  
IBCSG – Mednarodna študijska skupina za rak dojke  
IBMI – Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko  
ICH-GCP – Dobra klinična praksa Mednarodne konference o usklajevanju  
IEC – Neodvisni odbor za etiko  
ICMJE – Mednarodni odbor urednikov medicinskih revij  
IRB – Inštitucijska komisija za protokole  
IVRS – Interaktivni telefonski odzivni sistem  
IWRS – Interaktivni spletni odzivni sistem  
IF – Dejavnik vpliva revije  
JAZMP – Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke  
KME RS – Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko  
MeSH – Iskalni tezaver (nadzorovan in hierarhično organiziran besednjak) v PubMed  
MMRd – Pomanjkanje popravljanja neujemanja DNK  
MTD – Najvišji tolerančni odmerek  
NLM – Nacionalna medicinska knjižnica ZDA  
NTRK – Nevrotropna tirozinska receptorska kinaza  
OIL – Onkološki inštitut Ljubljana  
ORCID – Odprt identifikator za raziskovalce in sodelavce  
OS – Celokupno preživetje  
OSIC – Osrednji specializirani informacijski sistemi  
PFS – Preživetje brez napredovanja bolezni  
PICO – Populacija, Intervencija, Primerjava, Izid (ogrodje za oblikovanje znanstvenega vprašanja)  
PIL – Navodila za uporabo bolniku  
PRISMA – Prednostne postavke poročanja za sistematične preglede in metaanalize

PRO – Bolnikova ocena izhoda zdravljenja  
PRO-CTCAE – Splošna terminološka merila za neželene učinke/dogodke, o katerih poročajo bolniki  
PROM – Meritev bolnikove ocene izhoda zdravljenja  
PROSPERO – Mednarodni prospektivni register sistematičnih pregledov  
RECIST – Merila za ocenjevanje odziva na zdravljenje pri čvrstih tumorjih  
RMV – Rak materničnega vratu  
RS – Republika Slovenija  
RWD – Podatki iz rutinske klinične prakse  
SAE – Resni neželeni učinek/dogodek  
SCI – Indeks citiranosti znanosti  
SICRIS – Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji  
SmPC – Povzetek glavnih značilnosti zdravila  
SPICE – Okolje, Perspektiva, Intervencija, Primerjava, Vrednotenje (ogrodje za oblikovanje znanstvenega vprašanja)  
SPIDER – Vzorec, Fenomen, Dizajn, Vrednotenje, Tip raziskave (ogrodje za oblikovanje znanstvenega vprašanja)  
SPIRIT – Standardne postavke za protokol: priporočila za intervencijsko preskušanje  
SNIP – Izvorni normalizirani vpliv na objavo  
SSCI – Indeks citiranosti družbenih ved  
SUSAR – Sum na nepričakovani resni neželeni učinek/dogodek  
TTF – Čas do odpovedi zdravljenja  
QOL – Kakovost življenja  
UVHVVR – Uprava za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin  
WAME – Svetovno združenje urednikov medicinskih revij  
ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije



# Opredelitve izrazov

---

**Klinična raziskava ali klinična študija =**

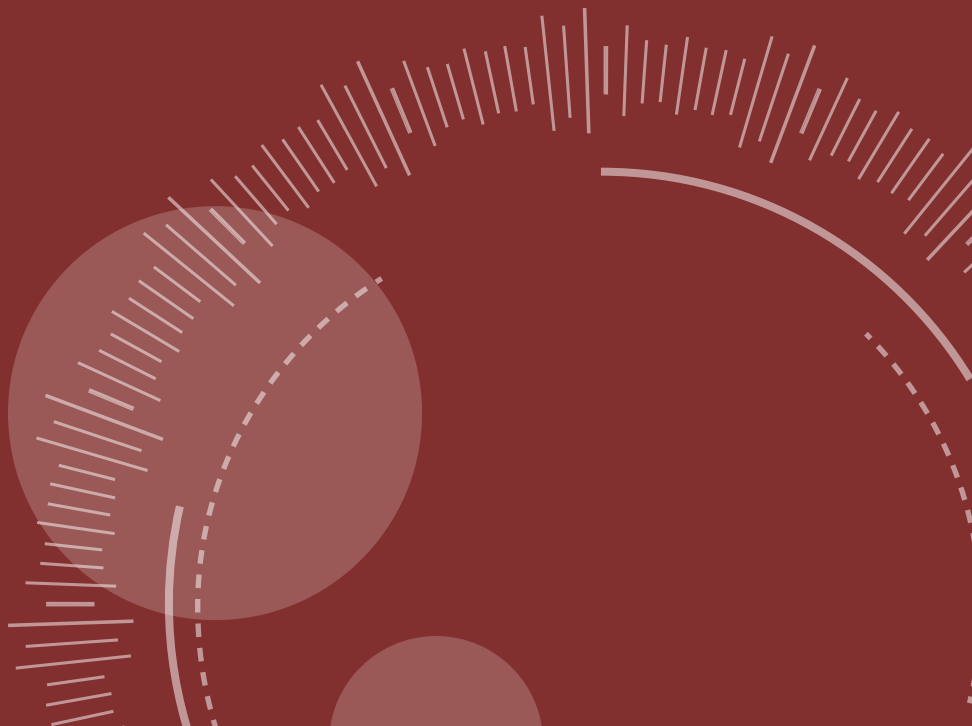
vsaka raziskava, ki se izvaja na ljudeh (tako bolnikih kot zdravih prostovoljcih).

**Klinično preskušanje ali klinični poskus =**

intervencijska (eksperimentalna) klinična raziskava oz. študija, s katero se na bolnikih ali zdravih prostovoljcih preskušata učinkovitost in varnost zdravila ali drugega medicinskega izdelka oziroma postopka.

**Opazovalna (observacijska) klinična raziskava ali klinična študija =**

raziskava, v kateri se poskuša odgovoriti na določeno znanstveno vprašanje zgolj z opazovanjem bolnikov ali zdravih prostovoljcev in ki ne vključuje intervencije.



## 1. poglavje

# ETIČNA VPRAŠANJA PRI MEDICINSKEM RAZISKOVANJU

**Matjaž Zwitter**

## Uvod

Rdeča nit vseh prispevkov v tem učbeniku je, da brez sistematičnega raziskovanja v medicini ni napredka. Ni torej vprašanje, ali naj raziskujemo, temveč je vprašanje, kako naj izvajamo raziskave, da bo ob tem kar najmanj »etičnih stroškov«.

Prispevek vključuje kratek oris posameznih vrst kliničnih raziskav z etičnega zornega kota. Osrednji del je namenjen etični analizi kliničnega raziskovanja s stališča vseh, ki so v to dejavnost vključeni: bolnikov v raziskavah, zdravnikov ter drugega zdravstvenega osebja, zdravstvenih ustanov, bolnikov izven raziskav, bodočih bolnikov in celotne družbe. Zadnji del je namenjen praktičnim napotkom za vse, ki se želijo aktivno vključiti v raziskovalno delo.

# Etični vidiki različnih kliničnih raziskav

## Retrospektivne raziskave

Retrospektivne raziskave so raziskave, ki jih lahko postavimo nekje vmes med dobro klinično prakso in medicinskim raziskovanjem. Dobra klinična praksa zahteva nenehno spremljanje rezultatov lastnega dela. Ob vsaki pobudi za spremembo ustaljenega načina dela pa se pojavi potreba po predstavitvi izhodiščnega stanja, to je izkušnje z dosedanjim načinom diagnostike ali zdravljenja. Temelj vsake uvedbe nove metode in vsake prospektivne klinične raziskave je predstavitev dosedanjih rezultatov, na katerih temelji potreba po spremembi.

S stališča etike je pri retrospektivnih raziskavah pomembno dvoje. Na prvem mestu je varstvo osebnih podatkov. Za retrospektivno analizo podatkov zdravstvene obravnave individualno soglasje bolnikov ni potrebno, ampak zadostuje odobritev etične komisije. Če bi, na primer, umrle osebe izključili iz analize, ker zanje ne bi mogli pridobiti soglasja, bi takšna doslednost vodila v neverodostojno analizo, pristranost, saj bi zajela le populacijo z nadpovprečno dobro prognozo. Če izhajamo iz stališča, da individualno soglasje bolnika ali njegovih svojcev ni potrebno, pa moramo seveda kljub vsemu zagotoviti ustrezno zaščito osebnih podatkov. Raziskovalec je osebno odgovoren, da imajo dostop do osebnih podatkov izključno člani ožje raziskovalne ekipe in da je vsako posredovanje podatkov izven tega ožjega kroga možno le v anonimizirani obliki.

Drugo pomembno pravilo se dotika avtorstva. V skladu s priporočili *Mednarodnega odbora urednikov medicinskih revij* (angl. International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) je lahko soavtor publikacije, ki izvira iz retrospektivne analize, le tisti, ki pomembno doprinese k načrtovanju raziskave, zbiranju podatkov in ki sodeluje pri interpretaciji rezultatov.

# Faze kliničnega preskušanja

## Faza I

V našem okolju so klinične raziskave faze I redkost. V onkologiji te raziskave običajno vključujejo bolnike z rakom, pri katerih so standardne možnosti zdravljenja izčrpane oziroma pri katerih ni na voljo učinkovitih zdravljenj. Pomembna etična težava te faze je razkorak med pričakovanji bolnika in verjetnostjo, da bo zdravljenje res koristno. Bolniki se za novo zdravljenje odločajo, ker drugega, že uveljavljenega zdravila oziroma zdravljenja ni. Za zdravljenje se odločijo v upanju, da jim bo prav to, novo, pa čeprav na ljudeh še nepreiskušeno zdravilo, pomagalo. Povprečna verjetnost, da se v fazi I preskušanja tumorsko breme zmanjša, je približno 7–10 %. Gre namreč za bolnike, katerih bolezen je običajno odporna na standardno zdravljenje, poleg tega pa v tej fazi preskušanja še ni na voljo podatkov o farmakokinetiki in toksičnosti, zato se lahko zdravljenje prične z zelo nizkimi odmerki zdravila. Večina bolnikov tako od sodelovanja v kliničnih raziskavah faze I nima koristi.

## Faza II

S stališča etike so raziskave faze II najmanj problematične. Tudi v te raziskave so običajno vključeni bolniki, za katere ni na voljo učinkovitih možnosti standardnega zdravljenja. Na osnovi predkliničnih raziskav in izkušenj iz raziskav faze I zdravniki domnevajo, da bo morda nova oblika zdravljenja pri izbrani bolezni učinkovita. Bolnik in zdravnik imata enak cilj: kar najbolj uspešno in hkrati varno zdravljenje.

Pomemben etični pomislek je povezan s pošteno predstavitvijo rezultatov in ta se prične že pri vključevanju bolnikov v raziskavo. Še zlasti v raziskavah, ki potekajo le v enem centru, je treba vso pozornost nameniti pravilni registraciji bolnikov. V preteklosti se je že dogajalo, da so raziskovalci nekatere »manj ugodne« bolnike naknadno izključili iz raziskave ter jih niso vključili v analizo in v končno, objavljeno poročilo. Tako so prikazali lažno boljše rezultate (večja učinkovitost, manjša toksičnost). Nujno je torej, da registracijo bolnikov potrdi od raziskovalcev neodvisna oseba, ki tudi zagotovi, da nihče

od vključenih iz raziskave ni naknadno »izključen«. Dejstvo je, da so pri vsaki ustrezno izpeljani raziskavi izjeme, ki niso sledile protokolu, kar mora biti v poročilu jasno razvidno. Dva bolnika sta na primer naknadno preklicala soglasje, enemu se je stanje nenadoma poslabšalo in sploh ni pričel z zdravljenjem, trije so imeli po prvem ciklu zdravljenja hude neželene učinke, zaradi česar je bilo treba nadaljnje zdravljenje prekiniti. Takšni zapisi ne kažejo na slabo načrtovano raziskavo, ampak nasprotno – zapis o takšnih odstopanjih od protokola le potrjuje, da je bila raziskava izpeljana pravilno.

Poleg raziskav faze II z enim samim načinom zdravljenja poznamo tudi randomizirane raziskave faze II. Z etičnega stališča so podobne raziskavam faze III.

## Faza III

Randomizirane klinične raziskave faze III so najmočnejše orodje kliničnega raziskovanja, hkrati pa so z etičnega zornega kota najbolj težavne. **Iskrena negotovost** (angl. equipoise) glede prednosti ene ali druge oblike zdravljenja je ključna zahteva, da smemo bolniku predlagati vključitev v randomizirano raziskavo. Če zdravnik iz kakršnega koli razloga meni, da je za konkretnega bolnika primernejše eno od zdravljenj, ki jih sicer predvideva randomizirana raziskava, naj brez randomizacije to zdravljenje, če je seveda na voljo, bolniku predlaga. Iskrena negotovost ne pomeni, da zdravnik ne sme upati ali domnevati, da je eno zdravljenje boljše od drugega – ne, takšna domneva je osnova za načrtovanje klinične raziskave faze III. Vsaka randomizirana raziskava temelji na domnevi, da bo, na primer, zdravljenje A za 10 ali 20 odstotkov uspešnejše od zdravljenja B. Dokler domneva ostaja domneva, je z etičnega stališča ustrezna. Težava pa nastopi, ko se domneva prevesi v precejšnjo verjetnost. Pri tem igra ključno vlogo čas vključevanja novih bolnikov: daljši ko je čas vključevanja bolnikov v raziskavo, bolj se domneva spreminja v verjetnost. Vzemimo, da smo načrtovali klinično raziskavo s 400 bolniki, po 200 v vsaki skupini zdravljenja. Vključevanje bolnikov poteka počasi in po enem letu imamo vključenih le 50 bolnikov: od 25 v skupini A je živih še 18, od 25 vključenih bolnikov v skupino B pa je živih še 8. Statistična ocena pokaže, da razlika še ni statistično značilna. Naj torej nadaljujemo z randomizacijo? Naj bolnikom še naprej zatrujemo, da niti malo ne slutimo, katero zdravljenje je

boljše? Naj naslednjemu bolniku zamolčimo, da so kolegi iz neke druge države na nedavnem kongresu predstavili zelo podobno raziskavo in dokazali, da je zdravljenje A uspešnejše? Ali kot zlati preskus etičnosti: bi svojcu predlagali vključitev v takšno raziskavo?

Pri kliničnih raziskavah faze III je torej ključno, da je obdobje vključevanja bolnikov čim krajše. S tem se v kar največji meri izognemo težavam, ki lahko nastopijo, če vmesni rezultati naše lastne raziskave in poročila podobnih raziskav drugih raziskovalcev ogrozijo našo iskreno negotovost. Običajno potek klinične raziskave faze III nadzoruje *Odbor za spremljanje podatkov in varnosti* (angl. Data and Safety Monitoring Board, DSMB), ki je od sponzorja neodvisen organ, v katerega je vključenih več različnih strokovnjakov. DSMB periodično presoja dobrobit in varnost novega zdravljenja ter glede na ugotovitve sponzorju nato predlaga nadaljevanje raziskave, spremembo izvedbe raziskave ali predčasno prekinitev raziskave.

Poleg spoštovanja načela iskrene negotovosti je za korektno izvedbo randomizirane raziskave ključen način **randomizacije** bolnikov. Nesprejemljivi so vsi načini, ko bi lahko zdravnik že vnaprej vedel, v kateri skupini bo bolnik. Nesprejemljivo je torej razvrščanje bolnikov v enakomerni, izmenični shemi ali po dnevih v tednu, datumu, abecedi. Pomembno je, da niti bolnik niti zdravnik vnaprej ne veda, v katero skupino zdravljenja bo bolnik razvrščen. Šele po registraciji bolnika lahko tretja oseba (na primer sodelavka v enoti za klinično raziskovanje ali pa klicni center pri mednarodni raziskavi) po sistemu računalniško generiranih naključnih števil raziskovalcu sporoči skupino zdravljenja.

# Medicinsko raziskovanje kot križišče interesov

Ko govorimo o etiki kliničnega raziskovanja, najpogosteje mislimo le na etičnost v odnosu do bolnikov, ki sodelujejo v raziskavah, vendar pa raziskovanje posega v interese in pravice mnogo širšega kroga ljudi.

## Bolniki v raziskavi

Temeljno, vendar ne edino etično vodilo je soglasje bolnika na osnovi dobrega razumevanja raziskave. Bolnik mora pred vključitvijo v raziskavo prejeti celovito informacijo in tudi ustno pojasnilo raziskovalca. Šele po tem podpiše **soglasje za sodelovanje v raziskavi** (ozaveščen pristanek, informirano soglasje, informirana privolitev). Poudarek, da mora biti soglasje prostovoljno, se zdi odveč, pa vendar ni tako. Bolnik mora imeti vedno tudi zanj sprejemljivo možnost obravnave izven raziskave. Z etičnega in tudi pravnega stališča torej ni dopustno, da bolnik nima alternativne možnosti, kajti v takšnem primeru ne moremo govoriti o svobodni odločitvi.

V procesu zaprosila za bolnikovo soglasje je ključnega pomena razumljiva informacija. Ta mora biti napisana v bolniku jasnem, razumljivem jeziku. Ne sme biti preobsežna in ne sme vključevati bolniku tujih, strokovnih izrazov. Kadar so ti neobhodni, mu morajo biti dodatno razloženi. Priporočljivo je, da besedilo informacije ne presega nekaj strani (npr. največ štiri do šest strani); če to ni mogoče, je priporočljiva vključitev povzetka. Kadar raziskava vključuje tudi starejše bolnike, naj bo jim prilagojena velikost pisave, ki naj bo velikost pisave 12 ali več.

Ob pisni informaciji je bistveno tudi ustno pojasnilo. Zdravnik raziskovalec naj v pogovoru z bolnikom povzame bistvene cilje in postopke raziskave ter bolniku predstavi njegovo vlogo, prednosti in tveganja sodelovanja.

Z znanstvenega stališča je pogosto nujno, da protokol raziskave vključuje dodatno diagnostiko, ki za zdravljenje posameznega bolnika ni pomembna, bo pa morda omogočila boljšo razlago rezultatov. Smiselno in priporočeno je,



da so dodatni postopki terminsko čim bolj usklajeni z rutinsko diagnostiko in pregledi bolnika. Kadar protokol raziskave zahteva številne dodatne obiske, preglede bolnika, je lahko to za bolnika tudi finančno pomembno breme. Pri načrtovanju take raziskave je smiselno vključiti tudi možnost finančnega poplačila dodatnih, z raziskavo povezanih stroškov.

Zdravljenje v okviru klinične raziskave prinaša bolniku nekatere prednosti, na primer natančnejšo diagnostiko ali pa novo in morda uspešnejše zdravljenje, ki izven raziskave ni dostopno. Celo bolniki, ki so v randomizirani raziskavi razporejeni v skupino s standardnim zdravljenjem (kontrolna skupina), imajo lahko od sodelovanja v raziskavi korist (npr. boljši dostop do diagnostike).

Brez dvoma je vključitev v dobro načrtovano klinično raziskavo etično sprejemljiva. Današnjim bolnikom koristijo izkušnje in rezultati preteklih kliničnih raziskav. Na tej osnovi smo danes v zdravljenju uspešnejši kot pred nekaj desetletji. Gre za nekakšno »medgeneracijsko solidarnost«, zato upravičeno zagovarjamo stališče, da imajo tudi današnji bolniki moralno zavezo, da s sodelovanjem v kliničnih raziskavah pripomorejo k uspešnejšemu zdravljenju bodočih generacij.

## Bolniki izven raziskave

Redko kdo pomisli, da lahko številne klinične raziskave prizadenejo tudi interes bolnikov, ki vanje niso vključeni. Če bi bili finančni, prostorski in kadrovski pogoji za delovanje zdravstva neomejeni, tega vprašanja ne bi bilo. Ker pa vemo, da smo pri vsaki odločitvi soočeni z omejitvami, to ne drži. Termini za diagnostiko ali pregled v ambulantni, proste postelje za hospitalizacijo, dostopnost zdravnika – vse to je bolnikom izven klinične raziskave pogosto težje dosegljivo kot tistim, ki so vključeni v študijsko zdravljenje.

Z etičnega stališča je nujno zagotoviti, da zaradi raziskave niso prizadeti interesi drugih bolnikov, zato je treba za izvajanje kliničnih raziskav zagotoviti dodatne diagnostične in terapevtske zmogljivosti.

## Zdravniki in ostalo zdravstveno osebje

Klinično raziskovanje je nadgradnja vsakodnevnega, rutinskega dela. Kdor rutinskega dela ne opravlja, bo kot raziskovalec šibek. Vendar pa se vsi zdravniki z raziskovanjem ne ukvarjajo, zanj ne najdejo interesa, časa. Prav je, da zdravniki raziskovalci k temu spodbujajo ostale kolege in sodelavce, jih nenehno seznanjajo z rezultati svojega dela in jih tudi povabijo k sodelovanju, saj je klinično raziskovanje vedno timsko delo.

## Zaključek

Klinično raziskovanje je edina zanesljiva pot do napredka v medicini, pri tem pa je ključno, da so rezultati verodostojni, prenosljivi v vsakodnevno prakso in da so novosti v diagnostiki in zdravljenju uravnotežene z ekonomskimi možnostmi družbe.

Z etičnega stališča je lahko verodostojnost okrnjena že v načrtu raziskave, še posebej pri randomiziranih kliničnih raziskavah. Zelo nazoren primer je taktična izbira kontrolne skupine. Kontrolna skupina je praviloma zdravljena z najučinkovitejšim standardnim zdravljenjem. Z etičnega stališča ni sprejemljiva uporaba zdravljenja, ki je manj učinkovito od najboljšega preverjenega zdravljenja, pa čeprav takšen odmik dopušča celo zadnja različica Helsinške deklaracije o etičnih načelih pri medicinskem raziskovanju na ljudeh.

Za prenosljivost novega znanja v vsakodnevno prakso je pomembno, da v raziskave zajamemo čim bolj reprezentativno populacijo bolnikov. Starejši bolniki, bolniki s pridruženimi boleznimi, otroci in ženske v rodni dobi so pogosto izključeni iz raziskav, zato moramo učinkovitost in varnost zdravljenja pri teh skupinah oseb še posebej pozorno spremljati, ko pride zdravilo v rutinsko klinično uporabo. Nujno je torej, da se pozornost in odgovornost proizvajalca določenega zdravila ne končata z uspešno registracijo zdravila, ampak nadaljujeta tudi v obdobju, ko je zdravilo že v vsakodnevni uporabi. To fazo raziskovanja imenujemo faza IV.

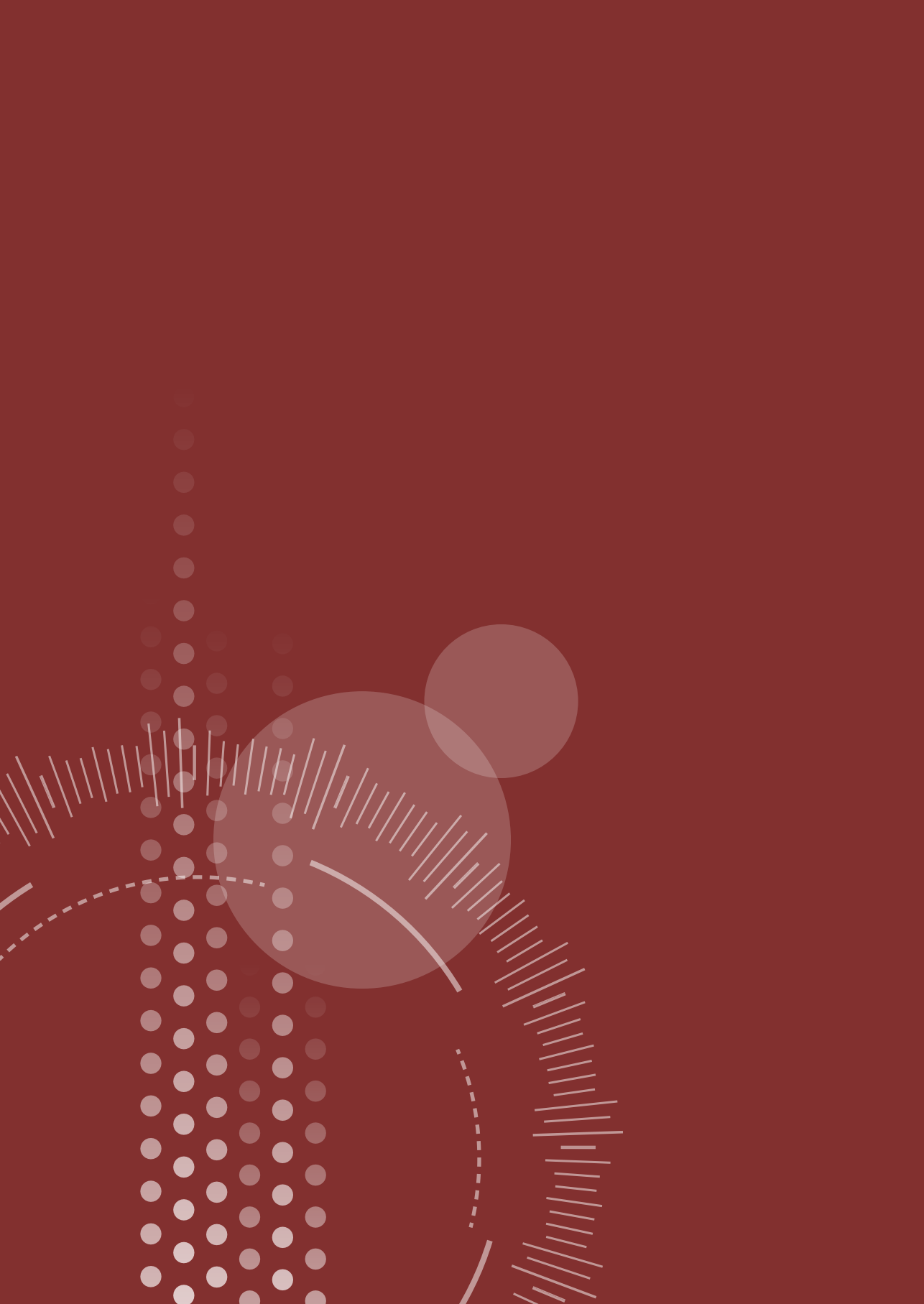
Številne klinične raziskave podpira farmacevtska industrija, kar ni narobe, vendar se je treba pri interpretaciji rezultatov zavedati, da slednja v prvi vrsti

vidi svoj interes. Tukaj je treba izpostaviti moralno in etično odgovornost tistih, ki skrbijo za dobrobit družbe. Njihova naloga je, da podprejo in namenijo javna sredstva predvsem za raziskave, za katere ni komercialnega interesa. Uvideti bi morali, da je tudi v finančnem pogledu mnogo ugodneje, če podpiramo od industrije neodvisno raziskovanje, kot pa da slepo sledimo spirali naraščajočih stroškov zdravljenja.

---

## Viri

1. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Defining the Role of Authors and Contributors [spletna stran na internetu]. ICMJE; 2023 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.icmje.org>.
2. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, et al. Risks and benefits of phase I oncology trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):895–904.
3. Italiano A, Massard C, Bahleda R, Vataire AL, Deutsch E, Magné N, et al. Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):787–92.
4. European Medicines Agency. Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. GUIDELINE ON DATA MONITORING COMMITTEES. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr [spletna stran na internetu]. London: European Medicines Agency; 2005 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf).
5. Stražišar Borut, Stražišar Branka. Informirano soglasje – pravica ali breme. *Zdravniški vestnik*. 2016; 85(4):283–95.
6. West J, Wright J, Tuffnell D, Jankowicz D, West R. Do clinical trials improve quality of care? A comparison of clinical processes and outcomes in patients in a clinical trial and similar patients outside a trial where both groups are managed according to a strict protocol. *Qual Saf Health Care*. 2005 Jun;14(3):175–8.
7. John Hopkins. Institutional Review Board. Informed Consent Guidance – How to Prepare a Readable Consent Form [spletna stran na internetu]. Baltimore: Johns Hopkins; 2016 [pridobljeno 19.11.2023] Dostopno na: [https://www.hopkinsmedicine.org/institutional\\_review\\_board/guidelines\\_policies/guidelines/informed\\_consent\\_ii.html](https://www.hopkinsmedicine.org/institutional_review_board/guidelines_policies/guidelines/informed_consent_ii.html).
8. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191–4.



## 2. poglavje

# ETIČNI KODEKSI, KONVENCije IN NAČELA

Miha Oražem

## Uvod

Zaradi hipokratske tradicije se v medicini z ozirom na etične dolžnosti poklica pogosto radi naslanjamo na kodekse in sorodna slovesna besedila. Kodeksi so bili še do pred nekaj desetletji edini vir razsojanja o profesionalnih normah zdravniškega poklica, zato ni presenetljivo, da jih omenjamo tudi v kontekstu kliničnega raziskovanja. Poznamo različne **zunanje** in **notranje vire moralne avtoritete kodeksov**. Prvi črpajo iz prevladujočih etičnih teorij (npr. deontološka etika, utilitarizem, postmodernizem ...), ki vsaka zase prispeva svojstven vidik utemeljenosti etičnega ravnanja. Drži pa, da se je v pluralnem svetu pogosto težko poenotiti okrog zgolj enega svetovnega nazora, zato je pomembno prepoznati, da določene etične dolžnosti izhajajo iz same narave medicine. Notranjo moralno osnovo v kodeksih zapisanih pravil torej predstavlja poseben odnos med bolnikom, ki potrebuje pomoč, in njegovim zdravnikom, ki skuša njegove težave omiliti.

## Dokumenti o etičnem postopanju pri kliničnem raziskovanju

V svojem bistvu se odnos zdravnik – bolnik pri kliničnem raziskovanju ne razlikuje od rutinskega kliničnega dela, zato kodeksi zdravniške etike ostajajo referenca tudi za klinične raziskovalce. Natančneje pa so etične zahteve raziskovalnega dela opredeljene v mednarodnih deklaracijah, ki so se izoblikovale v drugi polovici 20. stoletja, zlasti kot odmev na grozovita razkritja etično nesprejemljivih poskusov na ljudeh v nacistični Nemčiji in tudi drugod po svetu (npr. Tuskegee syphilis study in Willowbrook hepatitis experiments v ZDA). V tabeli 1 je predstavljenih nekaj temeljnih mednarodnih in domačih dokumentov o etičnem postopanju pri kliničnem raziskovanju, katerih osnovno izhodišče je spoštovanje človekovega dostojanstva. Posebej velja izpostaviti **Oviedsko konvencijo** (polno ime: Konvencija o varstvu človekovih pravic in dostojanstva človeškega bitja v zvezi z uporabo biologije in medicine: Konvencija o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino), ki v državah članicah Sveta Evrope (angl. Council of Europe) predstavlja osnovni okvir varovanja človekovega dostojanstva v navezavi na biomedicino. Konvencija je bila podpisana v Oviedu leta 1997 in je v veljavo stopila slabi dve leti pozneje, etično ustrezno ravnanje pri raziskovalnem delu pa opredeljuje *Dodatni protokol h Konvenciji o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino glede biomedicinskih raziskav* iz leta 2005. Izhajajoč iz koncepta človekovega dostojanstva v ospredje postavlja skrb za posameznika, ki mora prevladati nad izključno koristjo družbe ali znanosti. V skladu z *Dodatnim protokolom* je znanstvena utemeljenost raziskave nujna, tveganja in obremenitve pa ne smejo biti v nesorazmerju z mogočimi koristmi. Raziskavo mora pred izvedbo odobriti neodvisen odbor za etiko, pri čemer se posebna pozornost namenja ustreznim pojasnilom za udeležence in njihovi privolitvi.

Eden glavnih soavtorjev Oviedske konvencije je bil dolgoletni predsednik **Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME RS)**, dr. Jože Trontelj, zato ni presenetljivo, da so se ključni koncepti konvencije dokaj hitro prenesli v *Zakon o pacientovih pravicah*, ki je bil sprejet leta 2008. Zakon poleg pojasnilne dolžnosti okvirno predpisuje tudi vsebino privolitvenega obrazca.

**Tabela 1. Temeljni mednarodni in domači dokumenti o etičnem postopanju pri kliničnem raziskovanju.**

Dokument (naslov v izvirniku)	Izdajatelj	Leto prve izdaje (letnice revizij)	Ključni poudarki v zvezi s kliničnimi raziskavami
Nuremberški kodeks ( <i>Nuremberg Code</i> )	Nuremberški procesi (sodba ZDA proti Brandtu)	1947	Prostovoljna privolitev, prepoved povzročanja trpljenja in poškodb, upravičenost raziskave
Helsinška deklaracija ( <i>Declaration of Helsinki</i> )	World Medical Association (WMA)	1964 (1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008, 2013)	Zdravnikovo delovanje v bolnikovem najboljšem interesu, koristi raziskave morajo biti večje od bremen, potreba po neodvisni oceni raziskovalnega protokola
Belmontsko poročilo ( <i>Bemont Report</i> )	National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research	1979	Predlog splošnih načel (spoštovanje avtonomije, dobronamernost, pravičnost)
Mednarodne smernice za biomedicinsko raziskovanje na ljudeh ( <i>International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans</i> )	Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in Svetovna zdravstvena organizacija (WHO)	1982 (1993, 2002, 2016)	Poudarek na uporabi načel Helsinške deklaracije pri raziskovanju v manj razvitih državah
Dobra klinična praksa ( <i>Good Clinical Practice</i> )	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	1996	Mednarodna standardizacija kakovosti načrtovanja, izvajanja, zapisovanja, nadzorovanja in poročanja o kliničnem preskušanju na ljudeh
Mednarodni kodeks zdravniške etike ( <i>International Code of Medical Ethics</i> )	World Medical Association (WMA)	1949 (1968, 1983, 2006)	Zavezanost bolnikovemu najboljšemu interesu

Dokument (naslov v izvirniku)	Izdajatelj	Leto prve izdaje (letnice revizij)	Ključni poudarki v zvezi s kliničnimi raziskavami
Konvencija o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino – Oviedska konvencija ( <i>Convention on Human Rights and Biomedicine</i> )	Svet Evrope (CoE)	1997	Prvenstvo človeškega bitja – koristi in skrb za človeka, ki sodeluje pri raziskavi, prevladajo nad izključno koristjo družbe ali znanosti
Kodeks zdravniške etike	Zdravniška zbornica Slovenije	1992 (1997, 2016)	Raziskavo mora voditi usposobljen zdravnik in mora potekati v skladu s Helsinško deklaracijo in Oviedsko konvencijo, potrebna je odobritev s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko
Zakon o pacientovih pravicah	Republika Slovenija	2008 (2017, 2020)	Predpisuje vsebino privolitvenega obrazca

\* Prirejeno in dopolnjeno po *Emanuel EJ, 2000.*

Iz pregleda navedenih dokumentov lahko razberemo, da se osnovni postulati etičnega raziskovanja ponavljajo. To ni presenetljivo, saj nobene smernice ne morejo prezreti *Splošne deklaracije človekovih pravic* iz leta 1948, ki dostojanstvo in vrednost človeškega bitja postavljata kot temeljno izhodišče. Hkrati lahko ugotovimo, da očitno obstaja nekaj univerzalnih načel za ravnanje v kliničnem raziskovanju in medicini nasploh. To je bil tudi zaključek Belmontskega poročila, na podlagi katerega sta ameriška filozofa Tom Beauchamp in James Childress leta 1979 izdala svojo vplivno monografijo o štirih temeljnih načelih biomedicinske etike. Slednja izhajajo iz iskanja stičnih točk različnih krovnih etičnih teorij, a so še vedno dovolj splošna, da jih je mogoče s pomočjo medsebojnega tehtanja in specifikiranja aplicirati na konkretne etično zahtevne situacije.



V kontekstu kliničnega raziskovanja **načelo spoštovanja avtonomije posameznika** zahteva ustrezno poučitev udeležencev pred vključitvijo v raziskavo in pridobitev njihovega soglasja. Udeležencu dovoljuje predčasen umik iz raziskave, četudi ta še ni zaključena, in raziskovalcem nalaga sprotno obveščanje preiskovancev o morebitnih novoodkritih tveganjih in koristih ter dostopnost rezultatov po zaključku raziskave. **Načelo neškodovanja** neposredno izhaja iz hipokratske etike in pomeni, da udeležencem zaradi raziskave ne sme biti namerno povzročena škoda in da bremena in tveganja ne smejo biti nesorazmerna s koristmi. **Načelo dobronamernosti/koristnosti** zato snovalcem raziskave dodatno nalaga skrb za iskanje čim ugodnejšega razmerja med koristmi in morebitnimi tveganji. Nenehno je treba spremljati bolnikovo dobrobit in ugodje med raziskavo. **Načelo pravičnosti** izvorno zahteva, da so »enaki obravnavani enako in različni različno«, kar pomeni čim bolj vključujočo dostopnost do raziskav, pravično izbiro preiskovancev in posebno pozornost, namenjeno ranljivim skupinam. S tem v zvezi se v zadnjih letih čedalje močnejše naslavlja tudi koncept distributivne pravičnosti ob omejenih sredstvih.

## Vloga etičnih komisij

Neodvisna presoja raziskovalnega protokola s strani etične komisije je nujen korak pred pričetkom klinične raziskave. Organiziranost je v različnih državah različna. Ponekod presojo znanstvene veljavnosti in etične ustreznosti ločeno vršijo **institucijske komisije za protokole** (angl. Institutional review boards, IRBs) in **neodvisni odbori za etiko** (angl. Independent ethics committees, IECs), drugod je presoja združena. Člani tovrstnih komisij so navadno uveljavljeni strokovnjaki na svojem področju, ki prihajajo tako iz biomedicinskih kot humanističnih ved, vključeni pa morajo biti tudi predstavniki bolnikov.

V Sloveniji mora vse klinične raziskave, ki preskušajo nove oblike zdravljenj, pred izvedbo odobriti **KME RS**, ki deluje kot posvetovalno telo ministra za zdravje. Vloge se pripravijo po zadnji različici navodil, ki so objavljena na spletni strani komisije in vključujejo:

- spremni dopis s podatki za stik vlagatelja in podatki o plačniku raziskave,
- dokazilo o plačilu pristojbine,
- kratek življenjepis raziskovalca,

- načrt raziskave,
- povzetek protokola raziskave,
- recenzijo znanstvene veljavnosti (če je na voljo),
- informacijo o denarnem ali kakšnem drugačnem nadomestilu osebam v raziskavi,
- prikaz stroškov raziskave,
- informacijo o denarnem ali kakšnem drugačnem nadomestilu raziskovalcem v raziskavi,
- opis skrbi za varnost in koristi v raziskavo vključenih oseb,
- pojasnila o raziskavi za sodelujoče osebe (informacije za bolnike),
- obrazec izjave o zavestni in svobodni privolitvi osebe v raziskavi,
- posebna pojasnila (npr. nevarnost teratogenosti, navodila glede preprečevanje nosečnosti med raziskavo),
- informacijo, kako in kdaj bodo izsledki raziskave dostopni,
- izjave raziskovalcev, mentorjev in strokovnih predstojnikov o upoštevanju načel Helsinke deklaracije, Ovidske konvencije in ustreznega poklicnega kodeksa,
- izjavo vodstva ustanove, kjer bo raziskava potekala, o seznanjenosti z raziskavo.

KME RS obravnava vloge na mesečnih sejah in vlagatelju v primeru pozitivne ocene izda pisno soglasje. V primeru nepopolne vloge ali potrebe po dodatnih pojasnilih vlagatelja pozove k dopolnitvam. Komisijo je treba nato redno obveščati o poteku raziskave in morebitnih resnih neželenih učinkih. Če pride do sprememb protokola, je raziskovalec ali sponzor dolžan vložiti amandma k že odobreni raziskavi in počakati na soglasje KME RS.

Pri nas deluje tudi nekaj področnih etičnih komisij. Številne bolnišnice so jih vzpostavile zaradi akreditacijskih zahtev, vendar pa večina med njimi ne vrši presoje raziskav, temveč opravlja naloge odbora za klinično etiko, ki obravnava etično zahtevne klinične primere ter etične vidike uvajanja novih terapevtskih postopkov. Najdaljšo tradicijo področne etične komisije, ki opravlja predhodno oceno protokolov, ima **Etična komisija Onkološkega inštituta**

**Ljubljana.** V skoraj enakovrednem razmerju jo sestavljajo notranji in zunanji člani, obravnavane pa so vse raziskave, ki potekajo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Tako so številna vprašanja razrešena, še preden se vloge posreduje KME RS.

## Zaključek

V kontekstu kliničnega raziskovanja je treba upoštevati načela spoštovanja avtonomije posameznika, neškodovanja, dobronamernosti in pravičnosti. Ob birokratskih in včasih zamudnih postopkih etičnega presojanja ne smemo pozabiti, da je namen etične presoje zaščita ranljivejših, tj. bolnikov in ostalih udeležencev v raziskavi, z upoštevanjem prvenstva človeškega bitja in spoštovanja njegovega dostojanstva.

---

## Viri

1. Pellegrino ED. Codes, virtue, and professionalism. V: Sugarman J, Sulmasy DP, ur. *Methods in medical ethics*. 2nd ed. Washington, D.C.: Georgetown University Press; 2010. Str. 91–107.
2. The Nuremberg Code. *JAMA*. 1996 Nov 27;276(20):1691.
3. Declaration of Helsinki. Fortaleza, Brazil: World Medical Association. 64th WMA General Assembly; 2013.
4. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Blemont Report*. Washington, D.C.: US Government Printing Office; 1979.
5. *International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016.
6. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [spletna stran na internetu]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use>.

7. International code of medical ethics. Pilanesberg, South Africa: World Medical Association. 57th WMA General Assembly; 2006.
8. Človekove pravice v zvezi z biomedicino: Oviedska konvencija in dodatni protokoli [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2009 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/KME/Oviedska-konvencija-in-protokoli-MZ.pdf>.
9. Kodeks zdravniške etike [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; 2016 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.zdravniskazbornica.si/docs/default-source/zbornicni-akti/kodeks-2016.pdf?sfvrsn=2>.
10. Zakon o pacientovih pravicah (Uradni list RS, št. 15/08, 55/17 in 177/20) [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS; 2022 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: [www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO4281](http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO4281).
11. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA. 2000 May;283(20):2701–11.
12. Beauchamp TL, Childress JL, ur. Principles of Biomedical Ethics. 8th ed. Oxford: Oxford University Press; 2019.

### 3. poglavje

# ZAKONODAJA V KLINIČNEM PRESKUŠANJU

Nada Irgolič

## Uvod

Klinično raziskovanje se nanaša na vse raziskave, ki se izvajajo na ljudeh, tako zdravih kot bolnih. Osredotoča se na izboljšanje znanja o boleznih, razvoj novih zdravil, diagnostičnih metod in novih zdravljenj ter medicinskih pripomočkov, ki omogočajo boljšo oskrbo bolnikov. Z ozirom na naravo in način izvajanja kliničnega preskušanja sodi ta del raziskovanja med najboljčutljivejše dele potrjevanja učinkovitosti in varnosti.

Vsa klinična preskušanja zdravil se načrtujejo in izvajajo v skladu z načeli **dobre klinične prakse**, ustrezati morajo sodobnim znanstvenim dosežkom, biti morajo znanstveno utemeljena in vodena v skladu z načeli in določili zdravstvene in splošne etike. V kliničnem preskušanju je treba tudi zagotavljati

zanesljivost in ponovljivost. Da bi bili izpolnjeni vsi predpisani pogoji in da bi se klinična preskušanja izvajala v korist bolnikov, so postopki preskušanj urejeni s predpisi, ki natančno določajo posamezne aktivnosti.

## Evropski predpisi za izvajanje kliničnih raziskav

Predpisi, ki urejajo izvajanje kliničnega preskušanja oz. intervencijskih kliničnih raziskav, so se skozi čas razvijali in dopolnjevali, kot sta to narekovala razvoj znanosti in raven varovanja zdravja bolnikov in uporabnikov. Z ustanovitvijo in predvsem širitvijo Evropske unije (EU) se je izkazala potreba po poenostavitvi in uskladitvi upravnih določb, ki enotno urejajo klinična preskušanja v vseh državah članicah Unije. Da bi bil dosežen usklajen pristop v vseh državah članicah tako na področju zdravil kot na področju medicinskih pripomočkov, je bila potrebna temeljita revizija starejših direktiv. Tako sta Evropski parlament in Svet EU sprejela naslednji dve uredbi, ki urejata obe področji:

- **Uredbo (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini** (v nadaljevanju Uredba 536) in razveljavitev Direktive 2001/20/ES s pričetkom veljavnosti 1. februarja 2022, in
- **Uredbo (EU) št. 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta o medicinskih pripomočkih** (v nadaljevanju Uredba 745), spremembo Direktive 2001/83/ES, Uredbe (ES) št. 178/2002 in Uredbe (ES) št. 1223/2009 ter razveljavitev direktiv Sveta 90/385/EGS in 93/42/EGS s pričetkom veljavnosti 26. maja 2017.

Izraz **klinične raziskave** oziroma **klinično preskušanje** natančneje opredeljuje Uredba 536.

V Uredbi 536 »klinična študija« pomeni katero koli raziskavo na ljudeh, namenjeno:

- ugotavljanju ali preverjanju kliničnih, farmakoloških ali drugih farmakodinamičnih učinkov enega ali več zdravil,
- ugotavljanju morebitnih neželenih učinkov enega ali več zdravil ali

- preučevanju absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja enega ali več zdravil zaradi zagotovitve varnosti in/ali učinkovitosti teh zdravil.

O »kliničnem preskušanju« pa govorimo takrat, ko je/so:

- strategija zdravljenja za udeleženca določena že vnaprej in ni zajeta z običajno klinično prakso zadevne države članice,
- odločitev o predpisovanju zdravil v preskušanju in odločitev o vključitvi udeleženca v klinično študijo sprejeta istočasno ali
- za udeležence predvidene dodatne preiskave ali spremljanje, ki ne sodi v običajno klinično prakso.

Uredba 536 v prvem členu splošnih določb določa, da se vsa klinična preskušanja, ki se izvajajo v EU, ravnavajo po tej Uredbi, razen neintervencijskih študij, ki niso klinična preskušanja. Razliko natančneje določa drugi člen Uredbe, ki opredeljuje oba pojma, tako klinične študije kot klinične preiskave. Neintervencijske klinične študije se v RS obravnavajo po Zakonu o zdravilih (ZZdr-2), Ur. l. RS, št. 17/2014, po členu št. 40. Ta člen določa postopek odobritve neintervencijskega kliničnega preskušanja, ki se mora priglasiti na Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), ki v drugem členu določa, da se mora k zahtevani dokumentaciji priložiti tudi pozitivno mnenje Komisije RS za medicinsko etiko (KME RS) pri Ministrstvu za zdravje.

Klinična preskušanja medicinskih pripomočkov se za razliko od zdravil izvajajo z namenom dokazovanja varnosti in zmogljivosti medicinskega pripomočka. Področje medicinskih pripomočkov v celoti ureja evropska Uredba 745, kar je določeno z Uredbo o izvajanju Uredbe (EU) o medicinskih pripomočkih, ki jo je izdala Vlada RS v Ur. l., št. 16/18.

Pristojnosti KME RS so podrobneje določene s Pravilnikom o sestavi, pristojnosti in načinu dela Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko, ki je objavljen v Ur. l. RS, št. 11/2020. Pravilnik poleg nalog v zvezi z zdravili in medicinskimi pripomočki določa še ostale dejavnosti KME RS, ki obsegajo dajanje soglasji k predlogom znanstvenoraziskovalnih projektov s področja zdravstva, k uporabi dopolnilnih tradicionalnih in alternativnih oblik diagnostike, soglasje za preskušanje še nepreverjenih metod preprečevanja in odkrivanja bolezni, poškodb, zdravljenja in rehabilitacije ter soglasje za opravljanje biomedicinskih raziskav.

KME RS obravnava poleg naštetih nalog tudi vrsto raziskav z deli človeškega telesa, raziskav, kjer obstaja **navzkrižje interesov** oziroma ni zadostne neodvisnosti članov področnih komisij, raziskav, povezanih z večjim tveganjem, raziskav, ki se financirajo z državnimi sredstvi ali sredstvi Evropske unije, raziskav, katerih del je doktorska naloga, raziskav in drugih etičnih vprašanj, kjer ni soglasne odločitve vseh članov področnih komisij, ter pritožb vlagateljev na odločitve področnih komisij.

## Klinična preskušanja zdravil

Regulativa na področju kliničnih preskušanj je bila v samostojni Sloveniji prvič obširneje predstavljena z Zakonom o zdravilih (Ur. l. RS, št. 9/96) in podrobnejšim pravilnikom o kliničnih preskušanjih. Na podlagi tega zakona je Slovenija dobila prvo državno farmacevtsko inštitucijo – Urad RS za zdravila, ki je deloval pod okriljem Ministrstva za zdravje. Med njegovimi pristojnostmi je bil med drugim tudi nadzor nad kliničnimi preskušaji. V času ustanovitve Urada je Slovenija postala pridružena članica EU in naloga Urada je bila sodelovanje z Evropsko komisijo pri implementaciji evropskega pravnega reda na področju zdravil in medicinskih pripomočkov, kar je v marsičem spremenilo naš pogled na ti dve področji. V okviru Nacionalnega programa za prevzem evropskega pravnega reda je bil pripravljen nov Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (Ur. l. RS, št. 101/99), s katerim so bile poleg kliničnega preskušanja zdravil prvič določene zahteve za klinična preskušanja medicinskih pripomočkov. Po vstopu Slovenije v EU smo leta 2009 sprejeli nov, ločen Zakon o medicinskih pripomočkih (Ur. l. RS, št. 98/2009), ki je v členu 38 določal pogoje in postopke za klinične raziskave z medicinskimi pripomočki. Temu je sledila uvedba Uredbe (EU) 2017/745 za medicinske pripomočke za celotno področje EU, ki je stopila v veljavo 8. marca 2018. V letu 2014 smo v Sloveniji sprejeli nov, dopolnjen Zakon o zdravilih (Ur. l. RS, št. 17/2014). Ta v členih od 33 do 41 obravnava klinična preskušanja, določa izpolnjevanje načel in smernic dobre klinične prakse v kliničnem preskušanju in načel etike v humani oziroma veterinarski medicini. Zakon v 41. členu prvič prinaša možnosti za **sočutno uporabo zdravil**, ko zdravilo predstavlja pomembno terapevtsko inovacijo in je namenjeno skupini bolnikov z boleznijo, ki je ni mogoče zdraviti z zdravili, ki že imajo dovoljenje za promet. V



izjemnih primerih resnih, zelo redkih bolezni, ko gre za nujno zdravilo, ki v RS ali tudi v EU nima dovoljenja za promet, ima pa ga v tretjih državah s primerljivim standardom kakovosti, varnosti in učinkovitosti, pa 20. člen zakona o zdravilih omogoča pridobitev zdravila na podlagi zahteve lečečega zdravnika in mnenja odgovorne osebe klinike oziroma inštituta.

Dne 14. oktobra 2022 je bila v Sloveniji izdana Uredba o izvajanju uredbe (EU) o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 132/2022). Uredba 536 je nastala po zadnji reviziji zakonodaje EU leta 2014, ko so se uveljavila harmonizirana pravila o odobritvi in kliničnem preskušanju zdravil ob upoštevanju Pogodbe o delovanju EU, Predloga Evropske komisije in Ekonomsko-socialnega odbora EU. Njen namen je zagotoviti varnost tistih, ki sodelujejo v kliničnem preskušanju, ter poenostaviti in pospešiti postopke za odobritev preskušanja, ki so ključni za razvoj novih zdravil in izboljšanje zdravljenja z obstoječimi zdravili. Uredba 536 je obsežen dokument, ki v celoti ureja področje kliničnih preskušanj zdravil v vseh državah članicah EU brez izjeme. Cilj Uredbe 536 je vzpostavitev notranjega trga za klinična preskušanja, zagotavljanje visokih standardov kakovosti in varnosti zdravil v preskušanju in s tem zagotovitev zanesljivosti in ponovljivosti podatkov iz kliničnih preskušanj.

Pravna oblika Uredbe 536 pomeni prednosti za sponzorje in raziskovalce, ki se lahko pri kliničnih preskušanjih, ki potekajo v več kot eni državi članici, neposredno zanesejo na njene določbe tudi glede varnostnih poročil in označevanja zdravil v preskušanju, kar je prednost pravne oblike uredbe pred direktivo. Zaradi poenostavitve in lažjega pretoka informacij med sponzorji in državami članicami ter med samimi državami članicami uvaja Uredba 536 vzpostavitev enotne vstopne točke za predložitev podatkov in informacij, kar pomeni, da so vsem državam članicam na voljo iste informacije, omogočeno je sodelovanje pristojnih organov in podpora evidentiranju zdravil iz podatkovne zbirke Eudra Vigilance pri Evropski agenciji za zdravila (EMA).

Uredba 536 določa, da za pridobitev dovoljenja za izvajanje kliničnega preskušanja sponzor predloži samo eno vlogo v zadevni državi članici prek portala EU. Podatki in informacije, predloženi prek portala EU, se hranijo v podatkovni zbirki EU. Sponzor kot državo članico poročevalko predlaga eno od zadevnih držav članic. Vsa možna nestrinjanja v zvezi s to dolžnostjo v obliki

dogovarjanja potekajo prek portala EU. Roki za oddajo poročil so skopo odmerjeni. Postopek odobritve kliničnega preskušanja vključuje splošno načelo, da se lahko klinično preskušanje izvaja le, če so zaščitene pravice, varnost, dostojanstvo in dobrobit udeležencev in ti prevladajo nad vsemi drugimi interesi ter je zasnovano tako, da bo dalo zanesljive in ponovljive podatke. Tako Uredba 536 določa znanstveni in etični pregled vsake vloge, ki se odobri v skladu s to Uredbo. Z znanstvenega vidika vlogo oceni pristojni organ za zdravila v državi, to je v primeru Slovenije JAZMP, z etičnega vidika pa odbor za etiko. Odbor za etiko mora biti neodvisno telo, ustanovljeno v državi članici, v skladu s pravom te države članice in je pooblaščen za dajanje mnenj za namene te uredbe. V Sloveniji opravlja to nalogo KME RS pri Ministrstvu za zdravje.

## **Klinična preskušanja medicinskih pripomočkov**

Medicinski pripomočki predstavljajo zelo širok nabor izdelkov, ki so po svoji naravi in glede na svojo uporabnost razdeljeni v razrede, ki predstavljajo različne stopnje tveganja za bolnike. Da bi bila zagotovljena njihova kakovost in predvsem varnost, je bila na področju EU sprejeta Uredba 745, ki je v RS stopila v veljavo 8. marca 2018. Uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah od 26. maja 2020. Ta uredba določa visoke standarde kakovosti in varnosti medicinskih pripomočkov s ciljem zagotavljanja visoke ravni varovanja zdravja bolnikov in uporabnikov. Uredba 745 ureja ključne elemente regulativnega pristopa, kot so nadzor priglašanih organov, postopkov ugotavljanja skladnosti, klinične raziskave, klinične ocene, vigilanca, nadzor trga ter preglednost in sledljivost medicinskih pripomočkov. Ta Uredba ureja tudi izdelke, ki združujejo zdravilo in medicinski pripomoček.

## Nadzor nad izvajanjem kliničnih raziskav

Naloge inšpekcijskega nadzora so v mejah pristojnosti JAZMP v Sloveniji določene z Zakonom o zdravilih (Ur. l. RS, št. 7/14, v členih od 165 do 179). Opravljajo jih farmacevtski inšpektorji. Njihove naloge so predvsem strokovne, povezane s preverjanjem izpolnjevanja **dobrih proizvodnih praks** in **dobrih distribucijskih praks** za zdravila, učinkovine in nekatere pomožne snovi ter **dobre klinične** in **farmakovigilančne prakse** pri poslovnem subjektu s sedežem v kateri koli državi članici EU ali tretji državi. Nadzor nad kliničnim preskušanjem zdravila se izvaja pred začetkom kliničnega preskušanja zdravila, med njim in po njegovem zaključku. Farmacevtski nadzornik pregleduje dokumentacijo, prostore, opremo, način shranjevanja vzorcev in podatkov v zvezi s kliničnim preskušanjem zdravila na mestu preskušanja, v laboratorijih, ki izvajajo analize za klinično preskušanje zdravila, pri izdelovalcu zdravila in pri sponzorju ali njegovem pogodbeniku. Nadzor nad kliničnim preskušanjem se lahko izvaja tudi kot del postopka za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ali kot del postopka za ohranitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če je potrebno, mora biti dostop do podatkov in mesta, kjer poteka klinično preskušanje zdravila, omogočen tudi nadzornikom drugih držav članic EU. Z uveljavitvijo Uredbe 536 so naloge inšpektorjev določene v 78. členu te uredbe. Države članice imenujejo inšpektorje, ki izvajajo preglede, s katerimi nadzirajo skladnost s to uredbo, in zagotovijo, da so ti inšpektorji ustrezno kvalificirani in usposobljeni. Pregledi se izvajajo v pristojnosti države članice, v kateri poteka pregled. Naloge so določene na podlagi sodelovanja med državami članicami EU, zahtev pristojnega organa države članice EU, Evropske agencije za zdravila (EMA) ali Evropske komisije, zaprosila pristojnega organa ali poslovnega subjekta iz EU ali tretje države. Preverjanje EU poteka prek Evropske komisije, ki preverja, ali države članice pravilno nadzirajo skladnost z Uredbo 536. Komisija lahko preverja tudi regulatorne sisteme, ki se uporabljajo za izvedbo kliničnih preskušanj izven EU.

## Periodična poročila o poteku raziskave

Varnostna poročila pri kliničnem preskušanju so določena v Uredbi 536, v členih od 40 do 46. Raziskovalec v skladu z zahtevami za poročanje in v rokih, ki so določeni v protokolu, dokumentira ter sponzorju sporoči neželene dogodke ali laboratorijske anomalije, ki so v protokolu opredeljene kot odločilne za oceno varnosti. Podrobnosti protokola glede beleženja so navedene v členu 41. Sponzor kliničnega preskušanja je zavezan, da takoj po zaznavi suma na neželeni učinek v elektronski obliki posreduje vse informacije v elektronsko podatkovno zbirko, ki jo je v ta namen vzpostavila EMA in je opredeljena v členih 42 in 43 te Uredbe (podatkovna zbirka Eudra Vigilance).

## Zaključek

Klinična preskušanja zdravil so obvezni del potrjevanja učinkovitosti, varnosti in neškodljivosti izdelkov, preden pridobijo dovoljenje za promet z zdravilom. Področje kliničnega preskušanja zdravil urejata na ravni EU Uredba 536 in Uredba o izvajanju uredbe (EU) o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 132/2022, z dne 14. 10. 2022).

Klinično preskušanje medicinskih pripomočkov je namenjeno visoki ravni varovanja zdravja bolnikov in uporabnikov. Področje kliničnega preskušanja medicinskih pripomočkov urejata na ravni EU Uredba 745 in Uredba o izvajanju uredbe (EU) o medicinskih pripomočkih (Ur. l. RS, št. 16/18, z dne 3. 9. 2018).

Intervencijske in neintervencijske klinične raziskave so predmet znanstvene in etične presoje. Razlika med obema temelji na pristojnostih, ki jih ima v primeru intervencijskih raziskav EMA, v primeru neintervencijskih raziskav pa KME RS in JAZMP. V tem primeru etični pregled opravi KME RS, ki izda mnenje, ki ga je treba poleg ostale predpisane dokumentacije predložiti JAZMP v odobritev.

---

## Viri

1. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih. Ljubljana: Uradni list RS, št. 101; 1999.
2. Zakon o medicinskih pripomočkih. Ljubljana: Uradni list RS, št. 98; 2009.
3. Uredba (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 5. aprila 2017 o medicinskih pripomočkih, spremembi Direktive 2001/83/ES, Uredbe (ES) št. 178/2002 in Uredbe (ES) št. 1223/2009 ter razveljavitvi direktiv Sveta 90/385/EGS in 93/42/EGS. Bruselj: Uradni list Evropske unije, L 117/1; 2017.
4. Zakon o zdravilih (ZZdr-2) Ljubljana: Uradni list RS, št. 17; 2014.
5. Uredba (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES. Bruselj: Uradni list Evropske unije, L 158/1; 2014.
6. Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila. Bruselj: Uradni list Evropske unije, L 136; 2004.
7. Pravilnik o sestavi, pristojnostih in načinu dela Komisije RS za medicinsko etiko Ljubljana: Uradni list RS, št.11; 2020.



## 4. poglavje

# PREDKLINIČNE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI

Maja Čemažar

## Uvod

Tako kot klinične tudi predklinične raziskave v onkologiji zajemajo različna področja proučevanja raka – od preventive, diagnostike in zdravljenja do rehabilitacije. Natančno načrtovane in pravilno izvedene raziskave so ključnega pomena za nadaljnji prenos znanja v klinično onkologijo. Bazične raziskave preučujejo osnovne biološke procese na molekularni, celični in sistemski ravni za razumevanje nastanka in napredovanja raka ter so pomembne za odkrivanje novih tarč za zdravljenje. Razvoj in preskušanje zdravil v predkliničnih poskusih na celičnih kulturah in laboratorijskih živalih je ključnega pomena za prenos le-teh v klinično prakso. Izjemnega pomena so tudi raziskave na tumorskih in tekočinskih vzorcih bolnikov, s katerimi iščemo nove napovedne dejavnike za potek bolezni in uspešnost zdravljenja ter nove tarče za razvoj zdravil. Z razvojem novih tehnologij (omik) so ti vzorci bolnikov izjemnega pomena. Podatki, ki jih pridobimo iz teh vzorcev (genski in proteomski), se

zbirajo v **podatkovnih zbirkah (biobankah)**, ki tvorijo osnovo za načrtovanje in raziskovanje novih, tarčnih zdravil proti raku. Pri upravljanju biobank je ključno, da so poleg podatkov o analizi vzorcev zbrani tudi demografski podatki o bolnikih in podatki o poteku bolezni. Pridobljena morajo biti ustrezna etična dovoljenja ter zagotovljena anonimizacija in varovanje osebnih podatkov.

Eden od glavnih ciljev raziskovalnega dela v onkologiji je razviti čim učinkovitejše zdravljenje raka. A pot do novega zdravila oz. učinkovitejšega zdravljenja je dolga in kompleksna in se začne na celičnih kulturah, nato pa se prek poskusov na laboratorijskih živalih nadaljuje še v več fazah kliničnih preskušanj.

## In vitro modeli – celične kulture

Celice, ki jih gojimo v umetnih razmerah izven organizma ali njihovega naravnega okolja (habitata), ne glede na njihov vir in naravo, imenujemo **celične kulture**. Z imenom celične kulture označujemo:

- kulture mikroorganizmov (npr. bakterijske kulture),
- kulture evkariontskih enoceličnih organizmov (npr. kulture kvasovk) in
- kulture sesalskih celic, ki smo jih izolirali iz določenega tkiva (npr. kulture celic kože, tumorske celične linije).

Z raziskavami na celičnih kulturah lahko opazujemo vpliv posameznih dejavnikov na celice, saj celice niso odvisne od sistemskih sprememb in interakcij z drugimi celičnimi populacijami. Tako lahko ugotavljamo osnovne mehanizme delovanja nekega zdravila, kombinacije zdravil ali zdravljenj.

Prvi poskusi gojenja sesalskih celic v pogojih in vitro so se začeli v začetku 20. stoletja z namenom raziskovanja morfologije in osnovnih mehanizmov celične biologije. Prva tumorska celična linija je bila linija karcinoma materničnega vratu, ki so ga leta 1953 izrezali gospe Henrietti Lacks in po njej tudi poimenovali celično linijo HeLa. Ta celična linija je omogočila medicinski napredek pri številnih boleznih: pri otroški paralizi, različnih rakih, virusu ebole, bolezni srpastih celic in številnih drugih stanjih. Ker je bila celična linija vzgojena brez privolitve bolnice oz. njenih svojcev, predstavlja veliko etično



dilemo in nas opominja, kako pomemben je ustrezen etični pristop k raziskovalnemu delu na vseh ravneh. Danes obstaja izjemno veliko število različnih celičnih linij, tako celičnih linij zdravih celic kot tumorskih celičnih linij, ki so komercialno dostopne v celičnih bankah. Največja banka celičnih kultur je *American Type Culture Collection* v ZDA.

Celične linije vzdržujemo v posebnih sterilnih plastičnih posodah, v tekočih hranilnih gojiščih, ki celicam zagotavljajo potrebna hranila in ustrezno okolje. Posode s celičnimi kulturami hranimo v inkubatorjih s kontrolirano atmosfero in temperaturo za optimalno rast celic. Kulture sesalskih celic (tudi človeških) imajo rastni optimum pri 37 °C. Za vzdrževanje ustrezne vrednosti pH gojišča je zrak v inkubatorju obogaten s CO<sub>2</sub> (5 %), dodatno vlaženje pa preprečuje izsuševanje celičnih kultur.

V predklinični onkologiji uporabljamo:

- **trajne (nesmrtne) celične linije** različnih vrst tumorjev;
- **celice zdravih tkiv** (le-te običajno imortaliziramo s transdukcijo SV40 velikega onkogene T, s čimer celice postanejo sposobne neomejenih delitev);
- **sferoide** (to so agregati oz. skupki celic v suspenziji; imajo tridimenzionalno zgradbo, zaradi česar se v kulturi obnašajo drugače kot posamezne celice v suspenziji ali celice na pritrjenem enosloju; sferoidi bolje odražajo zgradbo tkiv oz. tumorjev; da bi se čim bolj približali kompleksnemu tumorskemu okolju, uporabljamo tudi ko-kulture, sferoide izdelamo iz različnih tumorskih in normalnih celic);
- **kulture organov** oziroma **organoide** (vzgoja organoidov je najbolj kompleksna oblika gojenja celic in vitro; organoide sestavlja več tipov celic, ki lahko izvirajo iz normalnih tkiv/organov, ali pa so to tumorski organoidi, ki so sestavljeni iz celic, ki se nahajajo v tumorju, to je tumorske in stromalne celice, ki so prostorsko in funkcijsko razporejene enako kot in vivo oz. v organizmu).

# Laboratorijske živali in tumorski modeli

Uporaba laboratorijskih živali ima na področju raziskovanja raka velik pomen. V zadnjih štirih desetletjih je doživela pomemben razvoj in je postala učinkovitejša. Kljub razvoju številnih in vitro testov so poskusi na laboratorijskih živalih pred začetkom kliničnih preskušanj še vedno potrebni. Ti poskusi obsegajo: potrditev učinkovitosti zdravljenja na določenem tumorskem modelu, dajo vpogled v metabolizem zdravila in njegov vpliv na zdrava tkiva ter služijo kot osnova za določitev najvišjega odmerka zdravila, ki ga živali še prenesejo (angl. Maximal Tolerated Dose, MTD), ki ga uporabimo v kliničnem preskušanju faze I.

Pravilen izbor poskusnega modela – laboratorijske živali in tumorskega modela – je zelo pomemben in odvisen od specifičnosti raziskovalnega področja. Model opredelimo glede na njegovo uporabnost, selektivnost, napovedno vrednost in ponovljivost. Poleg tega so pomembni tudi genetska stabilnost celične linije, heterogenost (prisotnost stromalnih celic) celične linije, imunogenost celične linije in tudi biološki izid, ki ga uporabljamo za oceno uspešnosti zdravljenja (lokalna rast, zasevanje, preživetje). Zelo pomemben je tudi izbor laboratorijske živali, ker se le-te razlikujejo glede na imunski status.

Na področju onkologije v raziskovalne namene uporabljamo predvsem različne tipe miši. Te so lahko:

- **singenske, imunsko odzivne miši** (tumorsko tkivo ali tumorske celice izvirajo iz miši, ki ima enak genotip kot gostiteljska miš),
- **imunsko zavrte, gole miši** (disgeneza timusa),
- **miši s hudo, kombinirano imunsko pomanjkljivostjo** (angl. Severe Combined Immunodeficient Mice, SCID Mice),
- **miši z okvaro popravljalnih mehanizmov DNA**,
- **transgene miši** (imajo mutiran določen gen ali delecijo obeh alelov določenega gena).

Nov pristop k urejanju genoma, ki temelji na metodi **CRISPR** (angl. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats [CRISPR] gene editing), je spremenil področje tumorskih modelov pri miših in s tem pomembno vplival na razvoj učinkovitejših sistemov za preučevanje raka pri ljudeh. S transgenimi

modeli, ki temeljijo na tehnologiji CRISPR/Cas9, lahko precej enostavno pridobimo širok spekter mutacij, ki jih najdemo tudi pri človeških rakih, in s tem raziskujemo in tudi rešujemo raziskovalna vprašanja, ki so bila pred poznavanjem te metode nerešljiva. V zadnjem času uporabljamo predvsem na področju proučevanja imunoterapije poleg imunsko odzivnih miši tudi t. i. **humanizirane miši**. To so imunsko zavrte miši, ki jim injiciramo človeške krvotvorne matične celice. S tem v miših ustvarimo človeški imunski sistem, s katerim lahko natančneje raziskujemo zapletene interakcije med tumorskimi in imunskimi celicami ter tako ugotavljamo odziv na imunoterapijo.

Tumorske modele, ki jih uporabljamo v raziskavah, lahko razdelimo na:

- spontane tumorje,
- tumorje zgodnjih generacij,
- dobro opisane tumorje (trajne celične linije) in
- ksenografte humanih tumorjev.

Napredek v gojenju in vzdrževanju tumorskih tkiv bolnikov je omogočil, da so trenutno najbolj napredni in v raziskovanju najbolj uporabljeni **ksenografti humanih tumorjev**, to je bolnikovi ksenografti (angl. patient-derived xenografts). To so modeli, pri katerih bolnikovo tumorsko tkivo neposredno presadimo v/na imunsko zavrte miši ali v/na humanizirane miši. S tem se kar najbolj približamo dejanskemu dogajanju pri bolniku z rakom. Takšni poskusi so izjemno zamudni in dragi.

Za ugotavljanje protitumorskega delovanja različnih oblik zdravljenj uporabljamo teste, kot so: test klonogenosti, test zaostanka rasti, test lokalne kontrole rasti tumorjev ter različne histološke, biokemične in molekularne teste. Pomembnejša kot absolutna občutljivost tumorjev na določeno zdravljenje je relativna občutljivost v primerjavi z občutljivostjo normalnih, zdravih tkiv. Teste, s katerimi ovrednotimo občutljivost normalnih tkiv na določeno zdravljenje, delimo na teste klonogenosti in teste, ki ovrednotijo funkcionalnost tkiv.

Zaradi specifičnosti raziskovanja na področju tumorske biologije je treba laboratorijskim živalim, ki so vključene v raziskave na področju onkologije, posvetiti posebno pozornost. Zahtevane so dodatne smernice in napotki za delo z laboratorijskimi živalmi. Živali z lokalno rastočim tumorjem ali razsejano boleznijo zelo verjetno občutijo bolečino in so podvržene stresu. Poleg tega

vse vrste tehnik, ki se uporabljajo v poskusih (operativni posegi, obsevanje z ionizirajočimi žarki, aplikacija učinkovin), povzročajo še dodatno bolečino in stres.

Pri vseh raziskavah moramo upoštevati **načelo 3R**:

- zmanjšanje (angl. **Reduction**): uporaba metode, s katero dobimo čim večjo količino informacij s pomočjo čim manjšega števila živali,
- izboljšanje (angl. **Refinement**): uporabimo metode, s katerimi v največji možni meri zmanjšamo ali preprečimo bolečino in stres živali,
- zamenjava (angl. **Replacement**): uporaba metod, s katerimi se izognemo uporabi živali ali nadomestimo uporabo živali v raziskovanju.

Vse raziskave, ki vključujejo uporabo poskusnih živali, ureja Evropska direktiva 2010/63/EU, v Sloveniji pa Zakon o zaščiti živali in Pravilnik o pogojih za izvajanje postopkov na živalih. Vse osebe, ki izvajajo postopke na živalih, morajo imeti opravljeno posebno izobraževanje, vsi projekti, ki vključujejo uporabo laboratorijskih živali, pa morajo biti prijavljeni na Upravo za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin (UVHVVR), ki na podlagi mnenja etične komisije za poskuse na živalih, ki deluje pod okriljem Ministrstva za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano, projekt odobri ali pa ga zavrne. Pri izvajanju poskusov na živalih v onkologiji je treba posebno pozornost nameniti:

- načrtovanju poskusov: po možnosti predhodna izvedba pilotne študije, izbira čim bolj humanega postopka, posvet s statistikom, poznavanje dela z živalmi, priprava ustrezne dokumentacije za etično komisijo za poskuse na živalih,
- napovedovanju in prepoznavanju stranskih, predvsem neželenih učinkov, opredelitev stopnje bolečine in stresa,
- poznavanju biologije tumorjev,
- stalnemu pregledovanju živali in
- objavljanju izsledkov.

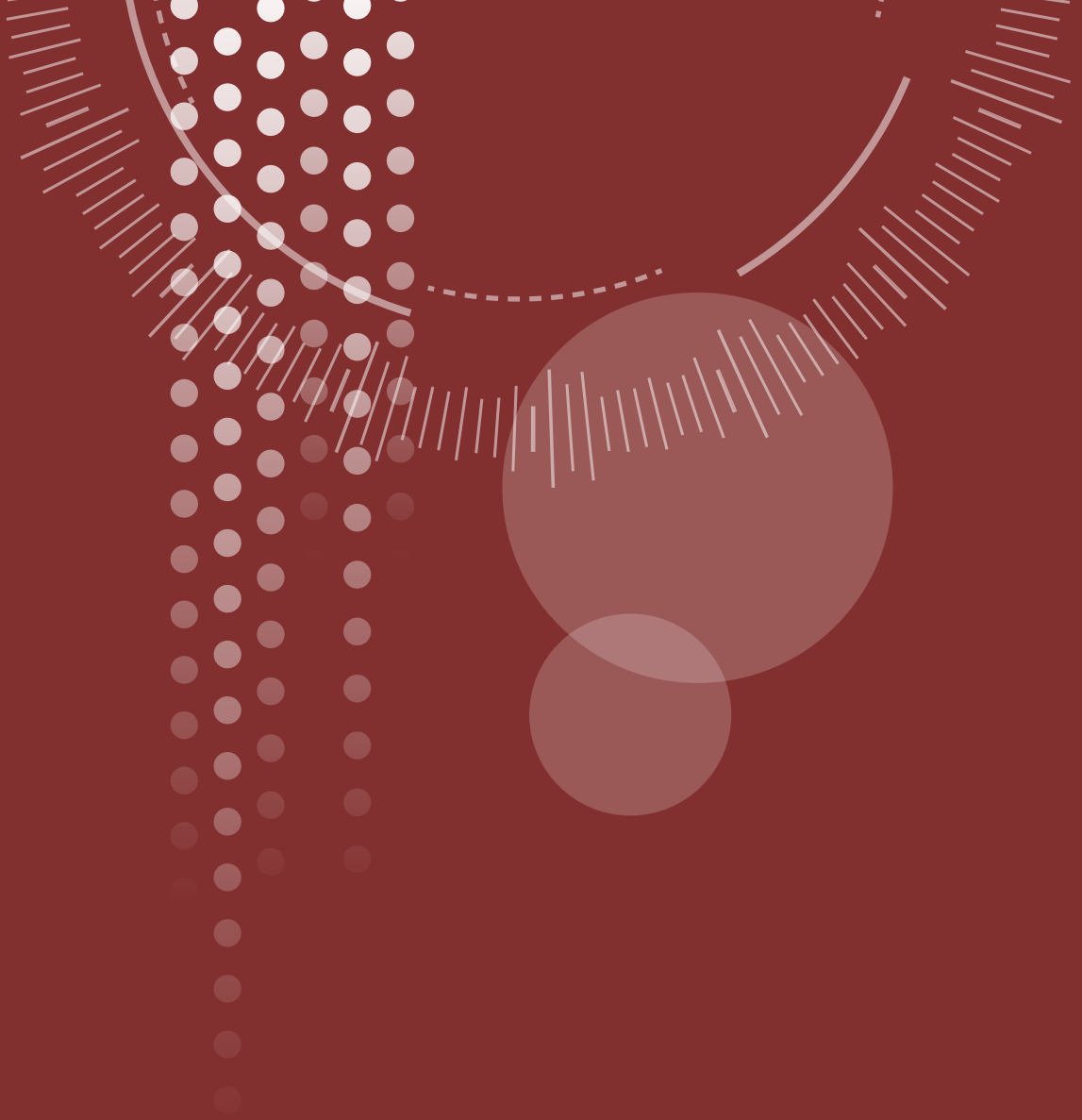
## Zaključek

Vsako zdravilo oz. zdravljenje, ki ga želimo preskusiti na ljudeh, mora biti predhodno preskušeno v okviru predkliničnega preskušanja. Izsledki te faze preskušanja so ključen del dokumentacije, ki jo je treba predložiti regulatornim organom ob prijavi klinične raziskave faze I. Le-ta predstavlja prvo preskušanje nekega zdravila oz. zdravljenja na ljudeh. Priprava dokumentacije in tudi poznejša izvedba klinične raziskave mora slediti vsem navodilom, ki jih objavlja oz. izdaja Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA). Pomembno je, da je v okviru predkliničnega preskušanja uporabljen enak produkt (zdravilo) oz. metoda, kot se bo preskušala v predlagani fazi I kliničnega preskušanja. Izjema so preskušanja nekaterih novejših oblik zdravljenja, to so imunska in genska zdravljenja. Za te oblike zdravljenja je v fazi predkliničnega preskušanja dovoljena uporaba mišjega homologa ali ortologa humanega gena/proteina.

---

## Viri

1. Tannock IF, Hill RP, Bristow R, Harrington L, ur. The Basic Science of Oncology. 5th Edition. New York: Mc Graw Hill; 2013.
2. Weinberg RA, ur. The biology of Cancer. 2nd ed (e-knjiga). New York: W.W Norton & Company; 2013.
3. Kallman RF, ur. Rodent tumor models in experimental cancer therapy. New York, Oxford: Pergamon press; 1987.
4. Freshney, IR, ur. Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010.
5. Workman P, Aboagye EO, Balkwill F, Balmain A, Bruder G, Chaplin DJ, et al. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. Br J Cancer. 2010 May;102(11):1555–77.
6. Lamprecht Tratar U, Horvat S, Čemažar M. Transgenic mouse models in cancer research. Front Oncol 2018 Jul 20;8:268.
7. European Medicines agency (EMA). Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products – Scientific guideline [spletna stran na internetu]. Amsterdam: EMA; 2023 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-preclinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products-scientific-guideline>.



## 5. poglavje

# EPIDEMIOLOŠKE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI

Vesna Zadnik

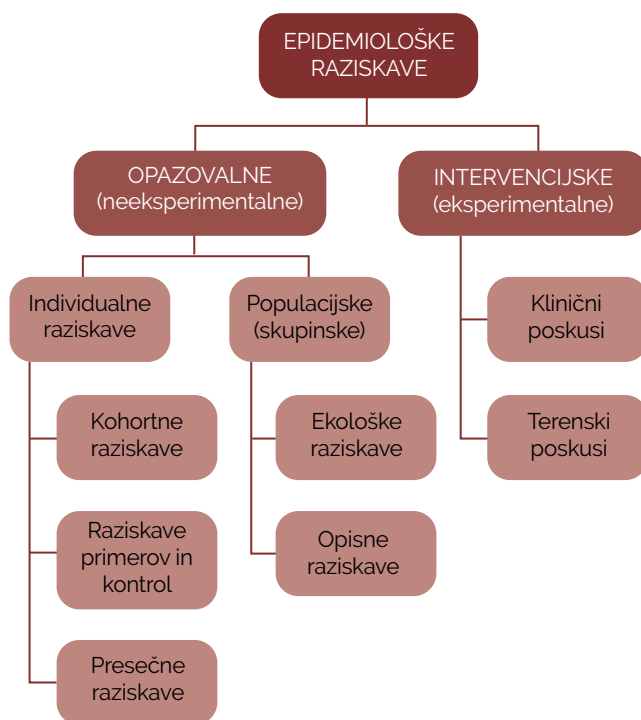
## Uvod

V onkološki epidemiologiji proučujemo razširjenost raka med prebivalci v času in prostoru. V okviru epidemioloških raziskav ocenjujemo značilnosti bolnikov in zdravih ljudi ter ugotavljamo, v čem se oboji med seboj razlikujejo. Odkrivamo povezave med izpostavljenostmi in boleznijo ter sklepamo o vzročnosti teh povezav. Končni cilj onkološke epidemiologije je zbrati, razumeti in uporabiti ustrezne informacije, ki so pomembne za zmanjševanje bremena raka oziroma izboljšanje zdravja prebivalstva.

# Vrste epidemioloških raziskav

Pregled različnih vrst epidemioloških raziskav podaja Slika 1. Večina epidemioloških raziskav je **opazovalnega tipa**. V opazovalnih (ali neeksperimentalnih) epidemioloških raziskavah raziskovalec opazuje in beleži število primerov bolezni v skupini ljudi ter v analitičnem delu breme bolezni primerja med izpostavljenimi nekemu dejavniku tveganja in tistimi, ki to niso. V **intervencijskih** (ali eksperimentalnih) epidemioloških raziskavah pa je razdelitev oseb v skupino izpostavljenih in neizpostavljenih v rokah raziskovalca. Te raziskave so tako med vsemi epidemiološkimi raziskavami najbolj podobne kliničnemu preskušanju novih oblik zdravljenja. V intervensijskih raziskavah opravljamo posege na zdravih ljudeh, zato so potrebna stroga merila za izvedbo teh raziskav, težavno je tudi posploševanje rezultatov in oblikovanje javnozdravstvenih priporočil.

Slika 1: Vrste epidemioloških raziskav





## Opisne epidemiološke raziskave

V okviru **opisnih populacijskih** epidemioloških raziskav proučujemo pogostost in razporeditev raka. Oblikujemo epidemiološke kazalnike bremena raka, prikazujemo njihove časovne trende in prostorske razporeditve. Najpomembnejši kazalniki za ocenjevanje bremena raka so **incidenca**, **prevalenca**, **umrljivost** in **preživetje**. Natančni in zanesljivi podatki o zbolelih za rakom, njihovem preživetju in prevalenci na nekem področju se zbirajo v populacijskih registrih raka. V Sloveniji imamo izjemno tradicijo registracije raka, saj na Onkološkem inštitutu Ljubljana že od leta 1950 deluje Register raka Republike Slovenije. Podatki, zbrani in obdelani v nacionalnem registru raka, so na voljo domači in mednarodni raziskovalni skupnosti za epidemiološke in klinične raziskave. Osnovne mere so dostopne prosto na portalu SLORA ([www.slora.si](http://www.slora.si)), ostali podatki pa so na voljo na zahtevo raziskovalca.

**Incidenca** prikaže število vseh v enem letu na novo ugotovljenih primerov raka. Incidenco lahko izražamo kot absolutno število ali pa kot stopnjo, tako da število zbolelih preračunamo na velikost celotne populacije. Če analiziramo incidenco v daljšem časovnem obdobju ali če primerjamo incidenco med populacijami z različno starostno strukturo, je treba uporabiti eno od metod starostne standardizacije. Starostno standardizirana stopnja je teoretična incidenčna stopnja, pri kateri predpostavimo, da je starostna struktura opazovane populacije enaka starostni strukturi v standardni populaciji.

**Prevalenca** je število vseh živih bolnikov z rakom na določen datum ne glede na to, kdaj v preteklosti so zboleli. Pri raku so še zlasti pomembni podatki o delnih prevalencah, saj odražajo število bolnikov v različnih fazah poteka bolezni, npr. enoletna vključuje bolnike v času prvega zdravljenja, 1- do 4-letna prevalenca bolnike v obdobju rednih kontrolnih kliničnih pregledov, 5- do 9-letna, še zlasti več kot 10-letna pa vključuje bolnike, za katere vsaj pri večini rakavih bolezni menimo, da so ozdravljeni.

**Preživetje** bolnikov ocenjujemo z odstotkom bolnikov, ki so po izbranem časovnem obdobju od ugotovitve diagnoze še živi. Preživetje bolnikov z rakom običajno opazujemo po enem, treh, petih in desetih letih po diagnozi. Podatki o preživetju vseh bolnikov so kompleksna ocena bremena raka v opazovani populaciji. Zrcalijo uspešnost vseh programov onkološkega varstva – od množičnega presejanja in zgodnjega odkrivanja do zdravljenja, rehabilitacije

in dolgoletnega spremljanja zdravstvenega stanja bolnikov. Možnosti in metod za izračun preživetja je več. Osnovna in hkrati najpreprostejša mera preživetja je tako imenovano **opazovano preživetje**. Danes za izračun opazovanega preživetja največkrat uporabljamo Kaplan-Meierjevo metodo. V kliničnih raziskavah, v katerih nas običajno zanimajo samo smrti, ki so posledica natančno določene bolezni, vse umrle zaradi drugih vzrokov v analizi obravnavamo kot krnjene (t. i. **vzročno specifično preživetje**). Tak pristop bi bil smiseln tudi v populacijskih raziskavah, vendar pa se v praksi izkaže, da je v njih vključeno število bolnikov praviloma preveliko, da bi za vsakega preverjali natančen vzrok smrti; uradni vzroki smrti so za take posebne namene pogosto premalo natančni. Zaradi tega in zaradi neprimerljivosti opazovanih preživetij med različnimi populacijami se danes v populacijskih raziskavah namesto opazovanega preživetja uporabljajo mere **relativnega preživetja**, ki primerjajo preživetje opazovane skupine pacientov s preživetjem, ki bi ga pričakovali, če bi ti pacienti živeli enako kot populacija. Relativno preživetje je torej razmerje med opazovanim in pričakovanim preživetjem, tj. preživetjem, ki ga glede na spol in starost v določenem letu pričakujemo v celotni populaciji, iz katere prihajajo bolniki (primerjava upošteva tudi demografsko strukturo tako bolnikov kot populacije). Relativno preživetje interpretiramo kot opazovano preživetje bolnikov v primerjavi s preživetjem zdrave populacije z enako demografsko strukturo. Od številnih predlaganih metod izračuna relativnega preživetja se je v zadnjem desetletju kot svetovni standard uveljavila v Sloveniji razvita **metoda čistega preživetja Pohar-Perme**.

## Analitične epidemiološke raziskave

V **analitičnih** epidemioloških raziskavah iščemo vzroke za nastanek bolezni – glavni cilj analitične epidemiološke raziskave je kvantificirati povezavo med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo. To naredimo tako, da primerjamo tveganje nastanka bolezni med skupino izpostavljenih nekemu dejavniku in skupino neizpostavljenih (Slika 2). Mero, ki opredeli moč povezave med dejavnikom tveganja in boleznijo, imenujemo **relativno tveganje**. Pri varovalnih dejavnikih je relativno tveganje tako manjše od ena, pri nevarnostnih pa večje od ena. **Pripisljivo tveganje** nam pove, za koliko dodatnih primerov je odgovorna izpostavljenost preiskovanemu dejavniku tveganja. Podatke o izpostavljenosti in bolezni lahko pridobivamo v različnih časovnih

## Slika 2: Relativno in pripisljivo tveganje

	BOLNI	ZDRAVI
IZPOSTAVLJENI	A	B
NEIZPOSTAVLJENI	C	D

$$\text{Relativno tveganje} = \frac{\text{tveganje IZPOSTAVLJENI}}{\text{tveganje NEIZPOSTAVLJENI}} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

$$\text{Pripisljivo tveganje} = \text{Tveganje IZPOSTAVLJENI} - \text{tveganje NEIZPOSTAVLJENI} = \frac{A}{A+B} - \frac{C}{C+D}$$

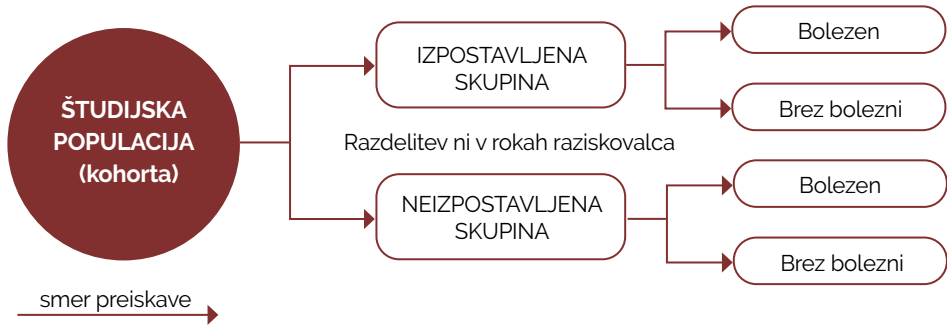
zaporedjih. V **kohortnih** raziskavah tako najprej razdelimo skupino na izpostavljene in neizpostavljene, potem spremljamo izid. Obratno postopamo pri študijah **primerov in kontrol**, pri **presečnih** raziskavah pa vse podatke zberemo hkrati (Slika 3). V vse tri navedene raziskave vključujemo posameznike. Epidemiološke raziskave, v katerih pa je enota skupina (npr. glede na prebivališče, socioekonomski status), imenujemo **ekološke** raziskave. Osnovno načelo interpretacije rezultatov je tudi pri teh raziskavah enako. Vsak tip raziskave ima svoje prednosti in slabosti (Tabela 1).

## Interpretacija epidemioloških raziskav

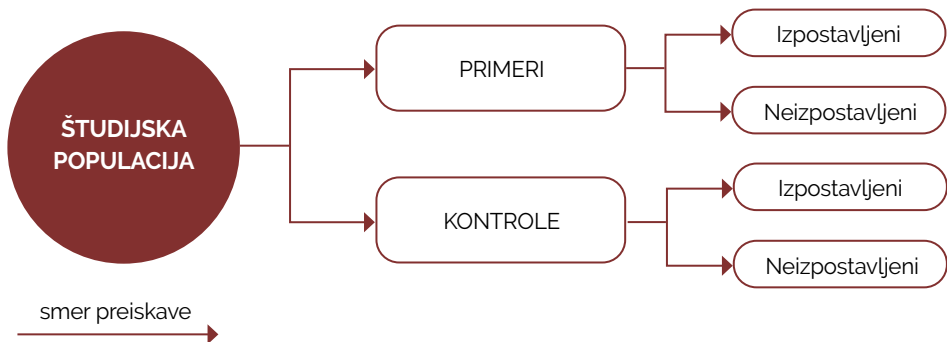
Pri interpretaciji rezultatov epidemioloških raziskav se moramo zavedati, da statistična povezanost, ugotovljena v raziskavi, ne odraža vedno dejanske povezanosti. Pred oblikovanjem sklepov je treba preveriti, ali se je morda v raziskavo prikradla kakšna napaka ali **pristranskost (sistematična napaka)**. V epidemioloških raziskavah smo posebej pozorni na **pristranskost izbora** (ko opazovane osebe ne predstavljajo reprezentativnega vzorca preiskovane populacije), **pristranskost razvrstitve** (v skupino izpostavljenih/neizpostavljenih) ter **pristranskost zaradi motečega oz. zavajajočega dejavnika** (ki prav tako vpliva na izid, njegova razporeditev v obeh skupinah pa ni naključna). Raziskovalcu so v pomoč pri ugotavljanju dejanske vzročnosti povezave Bradford-Hillova merila za vzročnost.

**Slika 3. Shematičen prikaz poteka kohortnih raziskav, raziskav primerov in kontrol ter presečnih raziskav**

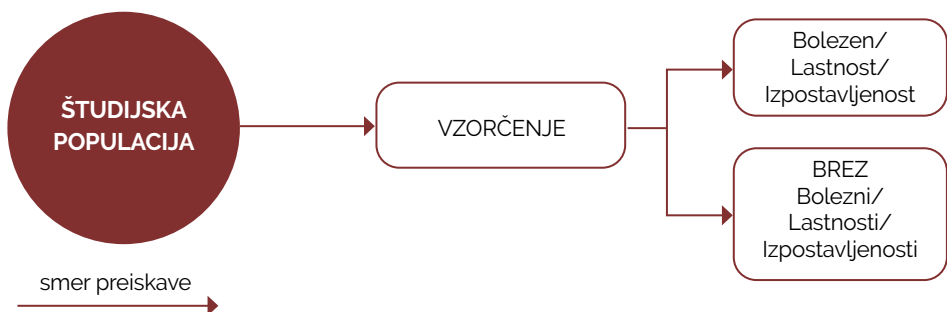
**KOHORTNE RAZISKAVE**



**RAZISKAVE PRIMEROV IN KONTROL**



**PRESEČNE RAZISKAVE**



**Tabela 1: Prednosti in slabosti opazovalnih epidemioloških raziskav**

	Kohortne raziskave	Raziskave primerov in kontrol	Presečne raziskave	Ekološke raziskave
Primerna za redke bolezni	2	5	2	4
Primerna za redke izpostavljenosti	2–5	1	1	1
Raziskovanje več izidov hkrati	5	1	3	2–4
Raziskovanje več izpostavljenosti hkrati	3	5	5	2–4
Poda oceno incidence	4	1–3	1	ne
Zmožnost ocenjevanja časovnega zaporedja med izpostavljenostjo in izidom	5	1	1	ne
Zmožnost ocenjevanja izpostavljenosti skozi daljše časovno obdobje	5	2	1	1
Čas za izvedbo raziskave	1	3	4	4
Stroški raziskave	1	3	4	1–3
Etični problemi	4	4	4	ne

1: slabo (npr. neprimerna za raziskovanje redkih bolezni ali draga) 5: odlično (npr. zelo primerna za raziskovanje redkih bolezni ali hitro izvedljiva)

## Viri

1. Webb P, Bain C, Page A, ur. *Essential Epidemiology: Introduction for Students and Health Professionals*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2019.
2. Dos Santos Silva I, ur. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
3. Zadnik V, Žagar T. *SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka* [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2023 [pridobljeno 15.10. 2023]. Dostopno na: [www.slora.si](http://www.slora.si).



## 6. poglavje

# FAZE KLINIČNEGA PRESKUŠANJA

**Erika Matos**

## **Uvod**

V vsakodnevni klinični praksi bolnike obravnavamo v skladu z izsledki kliničnih raziskav. Govorimo o zdravljenju, ki temelji na dokazih (angl. evidence – based medicine). Klinično preskušanje običajno sledi predkliničnim, to je laboratorijskim (in vitro) raziskavam in raziskavam na poskusnih živalih. Ena od posebnosti kliničnega preskušanja na področju onkologije je, da vanje praviloma niso vključeni zdravi prostovoljci. V okviru kliničnega preskušanja se načrtovano zbirajo podatki o učinkovitosti, varnosti in prenosljivosti novih zdravil, novih kombinacij zdravil ali novih postopkov zdravljenja. Če se nova oblika zdravljenja izkaže za boljšo od tiste, ki je bila uveljavljena do sedaj, je treba spremeniti smernice obravnave te bolezni in novo zdravljenje vključiti v vsakodnevno klinično delo. Pot do takšne spremembe je običajno zelo dolga, običajno traja več let, saj mora vsako novo zdravljenje skozi različne faze testiranj.

Kot je že bilo omenjeno v uvodnih poglavjih, morata praviloma klinično preskušanje odobriti pristojen nadzorni odbor oz. komisija (angl. Institutional Review Board, IRB) in etična komisija. V nadaljevanju bo opisan koncept standardnih faz, ki jih mora prestati določeno zdravilo oziroma zdravljenje, preden ga lahko uporabimo v vsakodnevni klinični praksi (Tabela 1).

**Tabela 1. Faze kliničnega preskušanja**

Faza raziskave	Glavni cilji
Faza 0	Farmakodinamika in farmakokinetika mikroodmerkov
Faza I	Določitev MTD <sup>1</sup> , opredelitev toksičnosti (prenosljivosti), farmakodinamika in farmakokinetika
Faza II	Protitumorska učinkovitost, aktivnost, prenosljivost
Faza III	Učinkovitost in prenosljivost v primerjavi s standardnim zdravljenjem
Faza IV	Dolgoročno spremljanje učinkovitosti in prenosljivosti

<sup>1</sup> Najvišji tolerančni odmerek (angl. Maximal Tolerated Dose, MTD)

## Faze kliničnega preskušanja

### Faza 0

Ta faza preskušanja predstavlja premostitev med predkliničnim in kliničnim preskušanjem. Imenujemo jo tudi raziskava z mikroodmerki ali zgodnja raziskava faze I. Cilj je proučevanje obnašanja nove učinkovine v človeškem telesu, kar temelji na proučevanju farmakodinamike in farmakokinetike nizkih odmerkov novega zdravila. Namen te faze ni opredeljevanje učinkovitosti ter varnosti zdravila. V to fazo je običajno vključenih 10 do 15 bolnikov z napredovalo maligno boleznijo, brez drugih znanih možnosti zdravljenja. Omogoča hitro prepoznavo potencialno obetavnega novega zdravila oziroma zgodnjo opustitev nadaljnjega raziskovanja neperspektivnih učinkovin, s čimer celokupno pospeši razvoj novih zdravil.



## Faza I

Klinične raziskave faze I (enako velja za klinične raziskave faze 0) so zelo zahtevne in se izvajajo samo v izbranih onkoloških centrih. Sledijo pozitivnim rezultatom predkliničnih raziskav. V tej fazi je lahko zdravilo ali kombinacija zdravil prvič uporabljena pri ljudeh. Na splošno se zdravilo v tej fazi preskuša na zdravih prostovoljcih, vendar to za specifična protirakava zdravila ne velja. Večinoma gre za bolnike z različnimi napredujočimi rakavimi obolenji, za katere ni na voljo drugega standardnega zdravljenja. Na podlagi sklepanja, da se z višanjem odmerka veča učinkovitost, primarni cilj faze I temelji na določanju **najvišjega tolerančnega odmerka** zdravila (angl. Maximum Tolerated Dose, MTD), ki je opredeljen s toksičnostjo (angl. Dose Limiting Toxicity). V tej fazi se podrobno spremljata **farmakodinamika** (kako zdravilo v človeškem telesu deluje) in **farmakokinetika** (kakšen je odziv telesa, tj. kako se zdravilo absorbira, porazdeli, presnavlja in izloča iz telesa). Ključnega pomena faze I preskušanja je potrditi varnost zdravila pri ljudeh.

Začetni odmerek zdravila je določen na podlagi rezultatov predkliničnih raziskav. Prva skupina bolnikov prejme začetni odmerek zdravila. Ob odsotnosti neželenih učinkov vsaka naslednja skupina vključenih bolnikov prejme višji odmerek. Odmerek zdravila se sprva viša hitreje, nato pa je prilagajanje ob pojavu neželenih učinkov vse natančnejše. Z začetnimi odmerki je praviloma zdravljenih od štiri do šest bolnikov, v nadaljevanju pa se število zdravljenih z določenim odmerkom povečuje. Skupno je v fazo I kliničnega preskušanja običajno vključenih med 15 in 30 bolnikov. Vsi bolniki so pod skrbnim nadzorom še več tednov po prejetem prvem odmerku. Praviloma odmerek zdravila, ki se nadalje preskuša v fazi II, ni MTD, ampak nižji, to je odmerek, ki pri večini bolnikov povzroči največ zmerne, vendar še popravljive neželene učinke. Zaradi nizkega skupnega števila vključenih bolnikov obstaja nevarnost, da redkih neželenih učinkov zdravljenja v tej fazi ne zaznamo.

Narava kliničnih raziskav faze I se v zadnjih letih spreminja. To velja zlasti za novejša, tarčna zdravila in imunoterapijo. Gre za zdravila, ki imajo iz predhodno opravljenih raziskav dobro opredeljene tarče. Novejše klinične raziskave faze I se od klasičnih najbolj razlikujejo po večjem številu vključenih bolnikov.

Od vseh faz kliničnega preskušanja je prav faza I za vključene bolnike najbolj tvegana. Kljub temu pa lahko za redke bolnike z izčrpanimi ali odsotnimi standardnimi oblikami zdravljenja, ki so še v zadovoljivem stanju zmogljivosti in imajo ohranjeno delovanje vitalnih organov, zdravljenje v okviru faze I kliničnega preskušanja predstavlja korist.

## Faza II

Po tem, ko je s fazo I opredeljen ustrezen terapevtski odmerek zdravila, le-ta vstopi v fazo II kliničnega preskušanja. Glavni namen te faze je ocena **protitumorske učinkovitosti**. Še naprej se spremljajo tudi toksičnost, prenosljivost in režim zdravljenja. V to fazo so praviloma vključeni bolniki z razsejano boleznijo ene vrste maligne bolezni. Učinkovitost zdravila se ocenjuje z odzivom tumorja na zdravljenje ali časom do napredovanja bolezni. Za objektivno oceno odziva se praviloma uporabljajo merila RECIST (angl. Response Evaluation in Solid Tumors) oziroma njihove različice. Nekatere raziskave te faze so usmerjene tudi v proučevanje vpliva novega zdravila na kakovost življenja bolnikov. Praviloma v raziskavah te faze vsi vključeni bolniki prejemajo enak odmerek zdravila, nekatere raziskave faze II pa so zasnovane tako, da vključujejo bolnike v različne skupine, ki se med seboj razlikujejo po odmerku zdravila ali režimu zdravljenja. Govorimo o **randomiziranih raziskavah faze II**, pri čemer gre za več sočasno potekajočih raziskav enake faze. V tem primeru ne gre za primerjavo učinkovitosti različnih zdravil, ampak za opredelitev najboljšega razmerja med učinkovitostjo in varnostjo določenega režima zdravljenja oziroma odmerka zdravila v preskušanju. V fazo II je vključenih običajno med 25 in 100 bolnikov. Glede na večje število vključenih bolnikov ta faza omogoča razkritje tudi nekaterih redkejših neželenih učinkov.

Če se pri zadostnem številu bolnikov zdravilo izkaže kot učinkovito in varno, lahko zdravilo preide v fazo III kliničnega preskušanja.

## Faza III

Ta faza preskušanja pomeni prvo neposredno primerjavo med zdravljenjem v preskušanju in do sedaj znanim standardnim zdravljenjem. Glavni cilj te faze preskušanja je **primerjava učinkovitosti novega v primerjavi z obstoječim**

**zdravljenjem.** Še naprej se podrobno spremlja tudi varnost. Bolniki so dodeljeni v eno od skupin zdravljenja, t. i. »roko« (angl. arm), naključno in vnaprej, to je prospektivno. Proces dodeljevanja v posamezno skupino se imenuje **randomizacija**, ki omogoča enakomerno porazdelitev bolnikov glede na znane in neznane dejavnike, ki morda vplivajo na potek bolezni in odziv na zdravljenje. V največji meri se izognemo pristranskosti pri oceni učinkovitosti in varnosti ter prenosljivosti novega zdravljenja, kadar niti bolnik niti zdravnik ne veda, katero vrsto zdravljenja bolnik prejema. V tem primeru govorimo o **dvojno slepi klinični raziskavi** (angl. double blind study). O **slepi klinični raziskavi** pa govorimo, kadar je o vrsti zdravljenja, ki je dodeljena bolniku, seznanjen zdravnik, ne pa tudi bolnik. Slepe in dvojno slepe raziskave so tudi najboljši način, da se v kar največji meri izognemo predčasnim prekinitvam zdravljenja, za kar bi se lahko odločil pomemben delež bolnikov, ki ne bi bil uvrščen v skupino, zdravljen z zdravilom v preskušanju. Kontrolna skupina je običajno zdravljen z do sedaj standardnim zdravljenjem. Kadar to ni na voljo, pa novo obliko zdravljenja primerjamo s placebo. V tem primeru govorimo o **s placebo kontrolirani raziskavi**. S placebo kontrolirane raziskave so v onkologiji redke; če bolnik že prejema placebo, ga običajno prejema skupaj s standardnim zdravljenjem oziroma z ustrežno podporno terapijo. V fazi III kliničnega preskušanja je običajno vključenih več bolnikov, vsaj več sto ali celo več tisoč. Da se zagotovi čim večje število bolnikov v razumnem časovnem okviru, vključevanje običajno poteka v več centrih sočasno. Govorimo o **multicentričnih kliničnih raziskavah**. Raziskave te faze so praviloma dolgotrajne, drage in strogo nadzorovane s strani od sponzorja raziskave neodvisnih ocenjevalcev. Ker so to raziskave, s katerimi pridobimo ključne informacije o zdravilu oziroma novem načinu zdravljenja, preden je le-to odobreno za uporabo v klinični praksi, jim rečemo tudi **registracijske raziskave**.

Z novimi načini zdravljenja želimo izboljšati preživetje in/ali kakovost življenja bolnikov. Če se v fazi III zdravljenje v preskušanju izkaže za boljše od obstoječega ali vsaj enako učinkovito, a stroškovno ugodnejše oziroma varnejše, sponzor poda vlogo za odobritev uporabe novega zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi. Pristojni regulatorni organi, v ZDA je to Zvezni urad za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA), v Evropi pa Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA), na podlagi zbranih podatkov opravljenih raziskav uporabo določenega zdravljenja

odobrijo ali pa zavrnejo oziroma zahtevajo dodatno preverjanje. V primeru odobritve postane preskušano zdravljenje nov standard v zdravljenju določene bolezni.

## Faza IV

Po odobritvi novega zdravljenja za uporabo v vsakodnevni klinični praksi sledi dolgoročno spremljanje poznih ali morebitnih redkih neželenih učinkov v **postmarketinških raziskavah**. V to fazo kliničnega preskušanja je običajno vključenih več tisoč bolnikov. Njihov namen je nadaljnje spremljanje učinkovitosti, neželenih učinkov in dolgoročne varnosti v vsakodnevni klinični uporabi oziroma v realnem svetu. Vemo namreč, da so v predhodne faze raziskav zaradi strogih meril vključeni le izbrani bolniki, največkrat izključeni pa starostniki in bolniki s spremljajočimi obolenji. Ta faza je pomembna zlasti za prepoznavo redkejših in poznih neželenih učinkov, ki se pojavijo tudi po več letih zdravljenja. Spremljajo se tudi drugi vidiki novega zdravljenja, kot na primer vpliv na kakovost življenja, stroškovna učinkovitost in drugo. Bolniki, ki so vključeni v fazo IV kliničnega preskušanja, so zdravljeni standardno, vključenost v raziskavo zanje ne prinaša neposredne dobrobiti, zbrani podatki pa pomagajo pri optimizaciji zdravljenja nadaljnjih bolnikov.

## Zaključek

Klinično preskušanje predstavlja temelj z dokazi podprte medicine. Vsako novo zdravljenje postane del vsakodnevne klinične prakse šele, ko dokaže svojo učinkovitost in varnost v skrbno načrtovanih intervencijskih kliničnih raziskavah. Namen vseh je, da bi z novimi načini pripomogle k učinkovitejšemu zdravljenju, zmanjšanju toksičnosti ter boljši kakovosti življenja bolnikov z rakom v primerjavi s trenutno uveljavljenim zdravljenjem. V tem poglavju je opisan standardni način kliničnega preskušanja novih zdravil oziroma postopkov zdravljenja. S prihodom tarčnih zdravil in imunoterapije se je pristop h kliničnim raziskavam v onkologiji nekoliko spremenil in je predstavljen v poglavju 8 tega učbenika.

---

## Viri

1. Gupta UC, Bhatia S, Garg A, Sharma A, Choudharz, V. Phase 0 clinical trials in oncology new drug development. *Perspect Clin Res.* 2011 Jan;2(1):13–22.
2. Girling DJ, Parmar MKB, Stenning SP, Stephens RJ, Stewart LA. What Type of Trial is Needed? V: Girling DJ, Parmar MKB, Stenning SP, Stephens RJ, Stewart LA, ur. *Clinical Trials in Cancer.* Oxford: Oxford University Press; 2003. Str. 25–42.
3. Matos E. Klinične raziskave v onkologiji. *Onkologija.* 2018;22(1):38–41.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al on behalf of the RECIST Working Group. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228–47.
5. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al on behalf of the RECIST Working Group. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):e143–e152.
6. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol.* 2017 Jul;28(7):1436–47.



## 7. poglavje

# PROTOKOL KLINIČNE RAZISKAVE

**Boštjan Šeruga**

## Uvod

Klinično raziskovanje se nanaša na vse raziskave, ki se izvajajo na ljudeh. Protokol klinične raziskave je natančen načrt za izvedbo klinične raziskave. Protokol jasno opredeljuje, kakšen je namen raziskave in kako bo potekala. V protokolu je navedeno:

- koliko udeležencev bo predvidoma vključenih v raziskavo,
- kdo je primeren za sodelovanje v raziskavi,
- kakšna bo intervencija v raziskavi v primeru kliničnega preskušanja,
- katere preiskave in kako pogosto jih bodo preiskovanci opravljali v okviru raziskave,
- katere podatke bodo raziskovalci zbirali in analizirali.

V protokolu klinične raziskave so navedene administrativne in v primeru kliničnega preskušanja tudi regulatorne zahteve raziskave. Izdelava protokola je kompleksen in zamuden proces. Premišljen in dobro napisan protokol

klinične raziskave olajša etične in regulatorne postopke, ki so potrebni za odobritev izvajanja raziskave, pritegne k sodelovanju raziskovalce in omogoča gladko izvedbo raziskave.

Osnova vsakega raziskovalnega dela je **znanstveno vprašanje**, ki mora biti dobro premišljeno, jasno oblikovano in seveda klinično relevantno. Na osnovi zastavljenega znanstvenega vprašanja raziskovalci običajno oblikujejo eno ali več **hipotez**. Prvi korak pri pisanju protokola klinične raziskave je jasna opredelitev načrta (angl. design) klinične raziskave, s pomočjo katerega lahko raziskovalci odgovorijo na zastavljeno znanstveno vprašanje in preverijo hipotezo. Klinična raziskava je lahko **eksperimentalna (intervencijska)**, kjer gre za klinično preskušanje (angl. clinical trial), ali **opazovalna (observacijska)** (npr. kohortna raziskava, raziskava tipa primer – kontrola, presečna raziskava), kot je že bilo predhodno opisano v prejšnjih dveh poglavjih tega učbenika. Zelo pogosto je zmotno prepričanje, da so opazovalne klinične raziskave, še posebej če so retrospektivne, enostavne. Ker v raziskavah tega tipa običajno obstaja veliko tveganje za različne oblike sistematskih napak oziroma pristranskosti (angl. bias), je pri njihovem načrtovanju in izvedbi ter pri analizi zbranih podatkov potrebna še dodatna previdnost. Čeprav so razlike med klinično raziskavo s preskušanjem in opazovalno klinično raziskavo jasne, se številni elementi oziroma sestavni deli protokola obeh tipov kliničnih raziskav med seboj prekrivajo.

## Ključni sestavni elementi protokola

Protokol klinične raziskave mora praviloma vsebovati naslednje elemente, ki morajo biti jasno opredeljeni:

- **uvod** (v tem delu je treba jasno predstaviti ozadje raziskave in izsledke že opravljenih predkliničnih in kliničnih raziskav, ki upravičujejo izvedbo predlagane klinične raziskave);
- **namen oziroma cilji raziskave** (angl. study objectives) (npr. namen klinične raziskave je lahko pridobitev dodatnega znanja, ki omogoča boljše razumevanje prognoze raka ali napovedi odgovora na zdravljenje pri določenem raku, ali pa klinično preskušanje novega protirakavega zdravila, ki bo na koncu vodilo v odobritev tega zdravila za širšo uporabo);



- **hipoteze**, ki morajo biti jasne, jedrnate in znanstveno preverljive (hipoteza je odgovor na zastavljeno znanstveno vprašanje, z njo predpostavljamo nek določen odnos med dvema ali več različnimi vnaprej jasno opredeljenimi spremenljivkami; običajno je primarna hipoteza samo ena in naslavlja ključno znanstveno vprašanje, na katerega želimo odgovoriti);
- **primarni izid** (angl. endpoint) (je tista spremenljivka, ki jo štejemo za klinično pomembno in s pomočjo katere poskušamo odgovoriti na znanstveno vprašanje, ki smo si ga zastavili v okviru primarne hipoteze; npr. v klinični raziskavi, v kateri želimo preučiti, ali določeno protirakavo zdravilo izboljša celokupno preživetje, je primarni izid celokupno preživetje, sekundarni in poizvedovalni (eksploratorni) izidi so v raziskavi možni, vendar naj ne bi bili preštevilni);
- **statistični načrt** (opredeljuje statistične metode in jasen časovni načrt za analizo zbranih podatkov; priporočljivo je, da je statistik povabljen k sodelovanju že v zgodnjih fazah priprave protokola klinične raziskave);
- **vključitvena in izključitvena merila** (opredeljujejo bolnike, ki bodo sodelovali v raziskavi; merila za sodelovanje v klinični raziskavi morajo biti kar se da enostavna, saj je v nasprotnem primeru vključevanje bolnikov v raziskavo oteženo, rezultate take raziskave pa je tudi težko posplošiti na širšo populacijo bolnikov);
- **metode** (v tem delu so jasno opisane metode klinične raziskave in je predstavljen urnik predvidenih posegov, preiskav in intervencij. V primeru kliničnega preskušanja je priporočljivo, da je v protokolu tak urnik predstavljen tudi shematsko, po možnosti v obliki tabele, jasno mora biti tudi opredeljeno, kdo bo imel dostop do študijskih podatkov in kako bodo zaščitene pravice bolnikov v raziskavi, priložena pa mora biti tudi privolitvev etične komisije v izvajanju raziskave);
- **poročanje o neželenih učinkih** (v primeru kliničnega preskušanja oziroma intervencijskih raziskav je treba jasno opredeliti, *kdo* o neželenih učinkih poroča, *o čem točno* poroča, *kdaj* poroča in *komu* poroča);
- **povzetek (sinopsis)** (ker raziskovalci v akademskih bolnišnicah običajno sočasno sodelujejo v več različnih raziskavah in so tudi sicer zelo zaposleni, je zelo dobrodošel tudi kratek povzetek raziskave, ki povzema vse ključne informacije glede raziskave).

## Spletna orodja za pomoč pri pripravi protokola

Na spletu najdemo različna orodja, ki so v pomoč pri pripravi ustrezno strukturiranega protokola klinične raziskave. V nadaljevanju so navedena nekatera orodja:

- **SPIRIT** (angl. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials 2013 Statement) (orodje nas vodi skozi nabor obveznih elementov, ki jih mora vključevati protokol intervencijske klinične raziskave; vsebuje 33 elementov, vključno s predlogami slik, preveden je v več svetovnih jezikov, vsak element je natančno opisan, vsebina orodja je standardizirana in sprejeta kot mednarodni standard);
- **CONSORT** (angl. Consolidated Standards of Reporting Trials Statement) (orodje vsebuje minimalen nabor priporočil o poročanju izsledkov randomiziranih kliničnih raziskav, hkrati je tudi dobra opora pri pripravi protokola kliničnega preskušanja; vsebuje 25 elementov in slikovnih predlog);
- **SPIROS** (angl. Standardized Protocol Items Recommendations for Observational Studies) (priporočila opredeljujejo strukturo standardiziranega protokola opazovalne klinične raziskave in tako raziskovalcem olajšajo pripravo kakovostnega protokola pred pričetkom zbiranja podatkov).

## Ocena protokola klinične raziskave

Izvajanje klinične raziskave na Onkološkem inštitutu Ljubljana na podlagi ocene protokola klinične raziskave morata odobriti:

- **Komisija za strokovno oceno protokolov raziskav in**
- **Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana.**

Nekatere raziskave (npr. vse intervencijske raziskave, študentske Prešernove raziskave, doktorske raziskovalne naloge) mora odobriti tudi **Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME RS)**. Vse intervencijske raziskave oziroma vsako klinično preskušanje mora poleg zgoraj navedenih organov odobriti tudi **Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)** Republike Slovenije.

## Zaključek

Znanstveno vprašanje, na katerega poskušamo v klinični raziskavi odgovoriti, mora biti oblikovano jasno in klinično relevantno. Za preverjanje znanstvene hipoteze, ki temelji na zastavljenem znanstvenem vprašanju, določimo najprimernejši načrt klinične raziskave. Protokol klinične raziskave je natančen načrt za izvedbo klinične raziskave. Premišljen in dobro napisan protokol klinične raziskave olajša etične in morebitne regulatorne postopke, ki so potrebni za odobritev izvajanja raziskave, pritegne k sodelovanju raziskovalce in omogoča gladko izvedbo raziskave.

---

## Viri

1. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional trials (SPIRIT). Guidance for clinical trial protocols [spletna stran na internetu]. SPIRIT group; 2020 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <https://www.spirit-statement.org/>.
2. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [spletna stran na internetu]. Oxford: Equator network; 2023 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <http://www.consort-statement.org/>.
3. Mahajan R, Burza S, Bouter LM, Sijtsma K, Knottnerus A, Kleinen J, et al. Standardized Protocol Items Recommendations for Observational Studies (SPIROS) for Observational Study Protocol Reporting Guidelines: Protocol for a Delphi Study. *JMIR Res Protoc.* 2020;9(10):e17864.4.



## 7. poglavje

# SODOBNI DIZAJNI KLINIČNEGA PRESKUŠANJA

**Boštjan Šeruga**

## Uvod

Standardni pristop v razvoju novih protirakavih zdravil temelji na stopenjskem kliničnem preskušanju od zgodnjih faz kliničnega preskušanja do registracijskih kliničnih raziskav faze III, kot je opisano v poglavju 6. Žal delež negativnih kliničnih raziskav faze III, ki naj bi sicer vodile v odobritev novih protirakavih zdravil, znaša približno 50 %. Očitno imajo s sedanjim pristopom zgodnje faze kliničnega preskušanja slabo specifičnost za napoved klinično pomembnih koristi novih protirakavih zdravil. Zaradi visokega deleža negativnih kliničnih raziskav faze III so številni bolniki, ki v takih raziskavah sodelujejo, izpostavljeni neučinkovitim (ali celo škodljivim) oblikam zdravljenja, neustrezno pa so v takih raziskavah uporabljeni tudi številni drugi viri, npr. finančni. Boljše razumevanje biologije raka je nedavno vodilo v razmah številnih bioznačevalcev in terapevtskih možnosti, ki učinkujejo na različne

načine in na različne tarče v rakavi celici. Standardni pristop v razvoju novih zdravil, ki običajno temelji na histološkem podtipu raka, ni optimalen v dobi molekularne fenotipizacije raka. V nadaljevanju so predstavljeni sodobni dizajni kliničnega preskušanja, katerih glavna cilja sta hitrejši in učinkovitejši klinični razvoj novih protirakavih zdravil.

## Prilagodljiv dizajn

Po opredelitvi je **prilagodljiv dizajn** (angl. adaptive design) kliničnega preskušanja tisti, ki v neki časovni točki kliničnega preskušanja na osnovi do tedaj zbranih podatkov v raziskavi omogoča vnaprej opredeljeno spremembo enega ali več vidikov dizajna raziskave in pri tem ne ogroža integritete in veljavnosti (validnosti) raziskave. V raziskavi I-SPY2 pri bolnicah z različnimi biološkimi podtipi zgodnjega raka dojke na primer preskušajo različne oblike novih predoperativnih sistemskih zdravljenj. Prilagodljiv dizajn te raziskave omogoča, da so na novo vključene bolnice z večjo verjetnostjo randomizirane v tisto skupino z intervencijo, ki jim omogoča večjo verjetnost odgovora na zdravljenje. Prilagodljiv dizajn omogoča fleksibilen in učinkovit način izvedbe klinične raziskave.

Prednosti takega dizajna so naslednje:

- izboljšana statistična moč,
- potreba po manjšem vzorcu preiskovancev in posledično nižji stroški raziskave,
- več preiskovancev je možno zdraviti z učinkovitejšim zdravljenjem,
- možno je prepoznati učinkovita zdravila za posamezne podskupine bolnikov z določenim molekularnim fenotipom in
- skrajšan čas kliničnega razvoja novih zdravil.

# Glavni protokol

**Glavni protokol** (angl. main protocol), znan tudi kot **master protokol**, se nanaša na raziskave, ki sočasno preskušajo različne vrste zdravljenj bodisi samostojno bodisi v kombinacijah pri bolnikih z eno ali različnimi vrstami raka. Takšen protokol je vseobsegajoč, z njim pa se prav tako izognemo potrebi po razvoju več posameznih, ločenih protokolov za različna klinična preskušanja. Glavni protokol ima tako pred posameznimi protokoli kliničnih raziskav dve pomembni prednosti:

- povečana je operativna učinkovitost raziskav, saj z glavnim protokolom vzpostavimo enotno raziskovalno infrastrukturo (npr. enotno izbiro centrov, v katerih preskušanja potekajo, poenotimo postopke presejanja bolnikov in upravljanja raziskovalnih podatkov, administrativne postopke, vključno z etičnim presojanjem);
- enotna (skupna) kontrolna skupina bolnikov znotraj glavnega protokola omogoči, da so bolniki z večjo verjetnostjo randomizirani v eno od skupin, ki prejema novo zdravljenje v preskušanju.

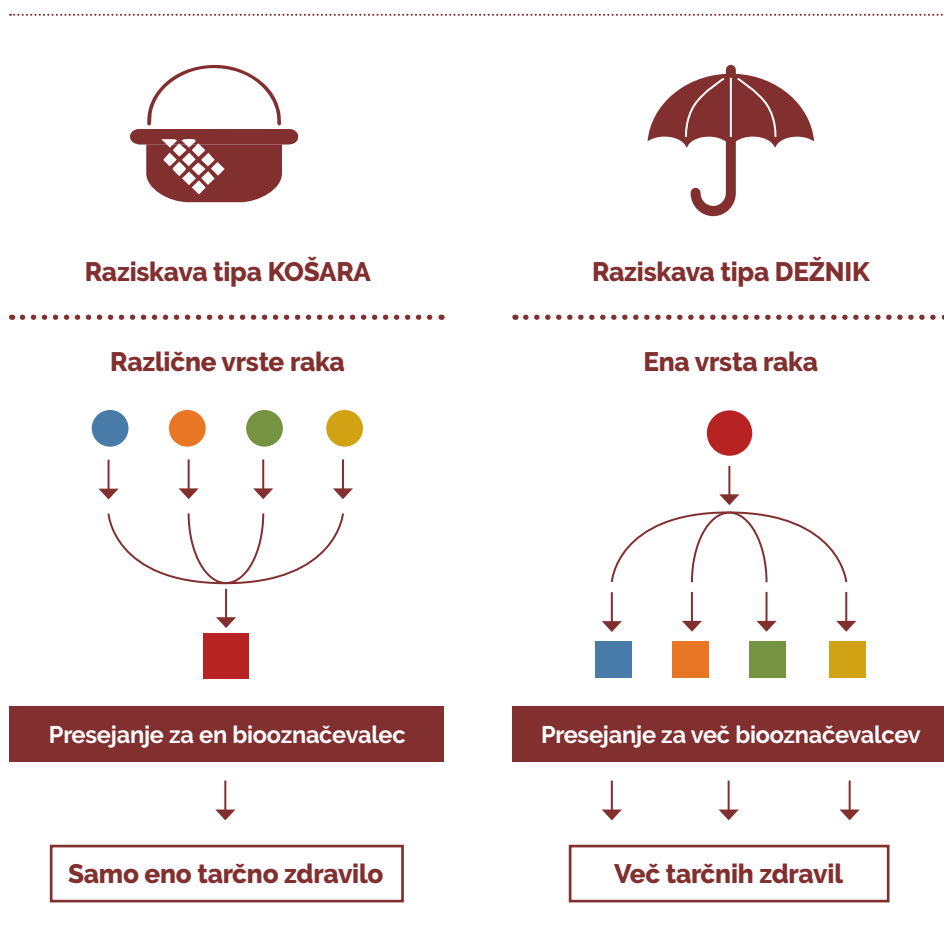
Pogosti dizajni glavnega protokola vključujejo **raziskave tipa košare** (angl. basket trial), **dežnika** (angl. umbrella trial) in **platforme** (angl. platform trial).

## Raziskave tipa košara

Raziskava tipa košara preskuša **eno protirakavo zdravilo ali eno kombinacijo protirakavih zdravil** pri bolnikih z **različnimi vrstami raka**. Raziskava tipa košara preverja hipotezo, da prisotnost specifične molekularne tarče (bioznačevalca) napoveduje odgovor na ustrezno zdravilo ali kombinacijo zdravil, usmerjeno proti tej tarči (Slika 1). Ta dizajn je idealen za preskušanje protirakavih zdravil, za katere so tarče v populaciji bolnikov redke. Klinična raziskava VE-BASKET je na primer preskušala učinkovitost tarčnega zdravila vemurafenib, ki se sicer uporablja pri bolnikih z malignim melanomom, pri 122 bolnikih z BRAF V600 pozitivnimi raki, ki niso imeli malignega melanoma. Na osnovi te raziskave je bil vemurafenib odobren za uporabo pri redki bolezni Erdheim-Chester (oblika histiocitoze), kar je bila prva odobritev nekega zdravila na osnovi raziskave tipa košara. Na osnovi pozitivnih rezultatov

raziskave tipa košara sta bila odobrena tudi pembrolizumab pri bolnikih z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo oziroma pomanjkanjem beljakovin za popravljanje neujemanja DNK (angl. mismatch repair deficiency, MMRd) (raziskava KEYNOTE 158) in larotrectinib pri bolnikih s fuzijo v genu za nevrotropno tirozinsko receptorsko kinazo tipa 1 – 3 (angl. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK) (raziskava NAVIGATE), in to neodvisno od histološkega podtipa raka. Protirakavo zdravljenje, ki temelji na določeni genski aberaciji v tumorskem tkivu, in ne na mestu izvora ali histološkem podtipu raka, imenujemo **za tumor agnostično zdravljenje** (angl. tumor-agnostic therapy).

**Slika 1. Raziskave tipa košara in dežnik**





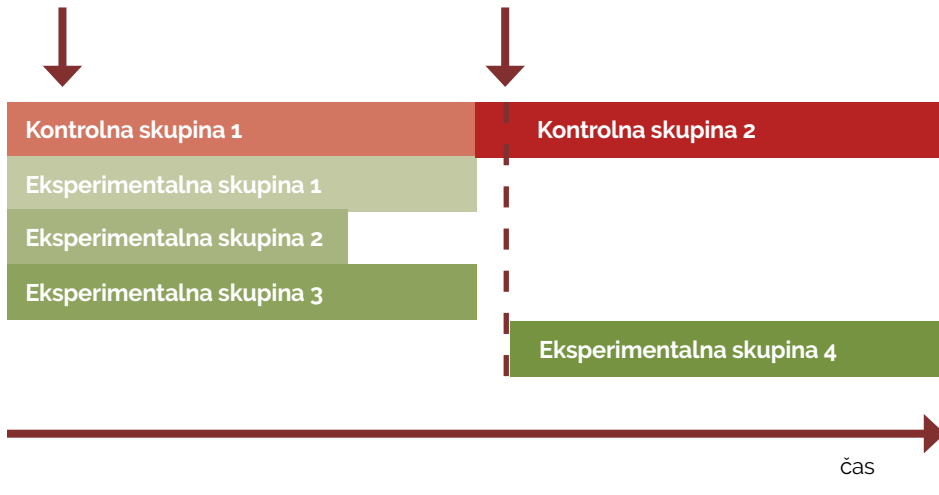
## Raziskave tipa dežnik

Za razliko od raziskave tipa košara raziskava tipa dežnik preskuša **več različnih protirakovih zdravil ali njihovih kombinacij** pri bolnikih z **enim histološkim podtipom raka**. Ta tip raziskave proučuje molekularno heterogenost znotraj določene vrste ali histološkega podtipa raka, na osnovi katere se potem preskušajo različne vrste zdravljenj (Slika 1). Primerne so predvsem za rake, pri katerih so znane številne molekularne terapevtske tarče, kot na primer pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (npr. protokol ALCHEMIST).

## Raziskave tipa platforma

Raziskava tipa platforma zagotavlja infrastrukturo, s pomočjo katere je mogoče preskušati **več različnih novih oblik zdravljenja ali njihovih kombinacij pri eni ali več vrstah raka**. Običajno gre za randomizirane raziskave, ki imajo eno kontrolno skupino in več skupin z intervencijo. Vsaka od skupin z intervencijo je v izidu, ki nas zanima (npr. celokupno preživetje), primerjana s kontrolno skupino. Pravzaprav gre za nadgradnjo prilagodljivih dizajnov z več skupinami (angl. multiarm) in različnimi stopnjami (angl. multistage). Primer tovrstne klinične raziskave predstavlja že omenjena klinična raziskava pri zgodnjem raku dojk, I – SPY2 in STAMPEDE, klinična raziskava pri napredovalnem, na kastracijo občutljivem raku prostate. V taki raziskavi je možno intervencije, ki po vmesnih analizah ne obetajo dobrobiti, predčasno zaključiti, hkrati pa je možno naknadno pričeti s preskušanjem novih terapevtskih intervencij. V takih raziskavah je treba tudi upoštevati, da se lahko standardno zdravljenje, ki ga običajno prejemajo bolniki v kontrolni skupini, čez čas spremeni. Ob pričetku raziskave STAMPEDE leta 2005 je bilo na primer standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim rakom prostate zgolj odtegnitev androgena (kastracijsko zdravljenje), približno 10 let pozneje pa je tudi na osnovi izsledkov same raziskave STAMPEDE standardno zdravljenje postala kombinacija kastracijskega zdravljenja in kemoterapije docetaksela oziroma antiandrogena naslednje generacije. Načeloma velja, da je treba skupino kontrolnih bolnikov vključiti v raziskavo sočasno s skupino bolnikov, ki prejmejo preskušano zdravljenje (Slika 2).

**Slika 2. Primer raziskave tipa platforma**



Iz Slike 2 je razvidno, da so bila ob zasnovi raziskave tri nova zdravljenja (eksperimentalne skupine 1–3) primerjana s standardnim zdravljenjem (kontrolna skupina 1). Novo zdravljenje, ki je bilo preskušano pozneje (eksperimentalna skupina 4), je bilo že primerjano z novim standardnim zdravljenjem (kontrolna skupina 2).

## Zaključek

Čeprav imajo sodobni dizajni kliničnega preskušanja številne prednosti, je izvedba tovrstnih raziskav zapletena. Zahteva dobro razvito raziskovalno infrastrukturo, običajno pa je v takih raziskavah potrebno tudi sodelovanje partnerjev iz farmacevtske industrije. Pričakovati je, da bomo v prihodnje še bolje razumeli biologijo raka, kar bo narekovalo vzporeden razvoj novih dizajnov kliničnih raziskav. Ti bodo vključevali tudi novonastajajoče koncepte, kot so celovito molekularno profiliranje, strojno učenje in podatki iz rutinske klinične prakse.

---

## Viri

1. Šeruga B, Ocana A, Amir E, Tannock I. Failures in Phase III: Causes and Consequences. *Clin Cancer Res.* 2015 Oct;21(20):4552–60.
2. Berry DA. Adaptive clinical trials in oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Nov;9(4):199–207.
3. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med.* 2017 Jul;377(1):62–70.
4. Park JJH, Harari O, Dron L, Leste RT, Thorlund K, Mills EJ. An overview of platform trials with a checklist for clinical readers. *J Clin Epidemiol.* 2020 Sep;125:1–8.



## 9. poglavje

# POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVLJENJA

Cvetka Grašič Kuhar

## Uvod

Najzanesljivejši dokaz za učinkovitost protirakavega zdravljenja je podaljšanje preživetja, ki pa je lahko opredeljeno različno. Tradicionalno nas na primer zanima, za koliko nova oblika zdravljenja v primerjavi z uveljavljenim, standardnim zdravljenjem podaljša celokupno preživetje (angl. Overall Survival, OS), za koliko podaljša preživetje brez napredovanja bolezni (angl. Progression Free Survival, PFS) ali čas do odpovedi zdravljenja (angl. Time to Treatment Failure, TTF). Poleg ocene učinkovitosti zdravljenja je za bolnike pomembna tudi ocena toksičnosti zdravljenja, predvsem pojavnost resnejših neželenih učinkov. Kako resen in obremenjujoč je za bolnika nek neželeni učinek, so do nedavnega tako v kliničnih raziskavah kot vsakodnevni praksi izključno ocenjevali zdravnik in drugo zdravstveno osebje.

## Zdravnikova ocena neželenih učinkov zdravljenja

Preden regulatorni organi neko zdravilo ali zdravljenje odobrijo za uporabo v redni klinični praksi, mora le-to običajno uspešno prestati več faz kliničnega preskušanja, kot je bilo predstavljeno v poglavju 6 tega učbenika. Stranski učinek zdravila je farmakološki učinek, ki ga zdravilo izkazuje poleg svojega glavnega učinka, in je lahko ugoden ali neugoden. Kadar gre za nenamerne, negativne stranske učinke zdravila, običajno govorimo o neželenih učinkih. V nekaterih virih stranskih in neželenih učinkov zdravil pomensko ne ločujejo in jih v obeh primerih opredeljujejo kot škodljive in nenamerne. V kliničnih raziskavah je poročanje o neželenih učinkih (angl. Adverse Events, AE) obvezno. Zdravniki raziskovalci, ki klinične raziskave izvajajo, morajo zelo natančno beležiti vse opažene neželene učinke in o njih sprotno poročati. Ni nujno, da je vsak neželeni učinek povezan s preskušanim zdravljenjem. Neželeni učinek je lahko:

- subjektiven simptom, ki ga bolnik doživlja (npr. utrujenost, slabost),
- najdba med kliničnim pregledom (npr. kožni osip, odstop mrežnice) ali
- objektivno izmerljivo odstopanje, ki ga najdemo s preiskavami (npr. v laboratorijskih izvidih ali elektrokardiogramu).

Metode za zbiranje informacij o neželenih učinkih morajo biti natančne in zanesljive. V ta namen se uporablja **enotna klasifikacija neželenih učinkov** (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), ki jo redno posodablja. Klasifikacijo je izdelal ameriški Nacionalni inštitut za raka (angl. National Cancer Institute, NCI). Obsega okrog 800 različnih neželenih učinkov. Neželeni učinki so ocenjeni od stopnje 1 do stopnje 5, pri čemer stopnja 1 pomeni najlažjo obliko izraženosti, stopnja 5 pa najhujšo, to je smrt zaradi neželenega dogodka. Stopnja 3 in 4 v nekaterih primerih pomenita zahtevo po hospitalizaciji, vendar stopnja 3 običajno ne predstavlja neposredne življenjske ogroženosti, medtem ko stopnja 4 v nekaterih primerih opisuje zaplet, ki neposredno ogroža življenje in zahteva urgentno medicinsko posredovanje (Tabela 1). **Resni neželeni učinek** je vsaka neželena reakcija, ki povzroči smrt, neposredno življenjsko ogroženost, bolnišnično obravnavo, dolgotrajno ali izrazito funkcionalno nezmožnost, prirojeno anomalijo ali okvaro pri rojstvu, in to ne glede na stopnjo CTCAE.

**Tabela 1. Primeri vrednotenja neželenih učinkov zdravljenja glede na CTCAE**

Neželeni dogodek	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
<b>Utrudljivost</b>	Utrudljivost izzveni po počitku	Utrudljivost ne izzveni po počitku, omejuje ključna vsakodnevna opravila	Utrudljivost ne izzveni po počitku, omejuje osnovna vsakodnevna opravila	-	-
<b>Makulo-papularni izpuščaj</b>	Izpuščaj pokriva < 10 % telesne površine s simptomi ali brez njih	Izpuščaj pokriva 10–30 % telesne površine s simptomi ali brez njih; omejuje ključna vsakodnevna opravila; izpuščaj pokriva > 30 % telesne površine in povzroča blage simptome	Izpuščaj pokriva > 30 % telesne površine z zmernimi ali hudimi simptomi; omejuje osnovna vsakodnevna opravila	-	-
<b>Slabokrvnost</b>	Hemoglobin pod spodnjo mejo normale do 100 g/l	Hemoglobin 100–80 g/l	Hemoglobin < 80 g/l; potrebna transfuzija	Življenjsko ogrožajoče posledice, potrebno nujno posredovanje	Smrt

## Bolnikova ocena neželenih učinkov zdravljenja

V kliničnih raziskavah in vsakodnevni praksi običajno neželene učinke ocenjuje zdravnik, vendar je znano, da je zdravnikova ocena neželenih učinkov, ki se pojavljajo le v obliki simptomov, nezanesljiva. **Večinoma zdravnik podce- ni stopnjo izraženosti in pomembnosti simptoma za bolnika.** Ocena izra- ženosti neželenega učinka, ki ga pri istem bolniku v razmiku le ene ure ocenita dva zdravnika, se lahko razlikuje celo za dve stopnji. Posledica takšne razlike

pa je že lahko različno ukrepanje, saj je lahko v primeru ugotovljene višje stopnje izraženosti neželenega učinka zdravljenje začasno prekinjeno ali odmerek zdravila znižan, medtem ko v nasprotnem primeru zdravljenje brez sprememb poteka naprej. V zadnjem desetletju se vedno bolj upošteva tudi **bolnikova ocena izhoda zdravljenja** (angl. Patient – Reported Outcome, PRO). Ameriška agencija za zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA) PRO opredeljujejo kot katero koli oceno bolnikovega zdravstvenega stanja, ki jo dobimo neposredno od bolnika, brez vmesne interpretacije bolnikove ocene s strani zdravnika ali kogar koli drugega. PRO predstavlja bolnikov vidik koristi in škode zdravljenja, to je kakovosti življenja, kar je običajno najpomembnejši izid za bolnika in njegovo družino. Orodja, ki se uporabljajo za pridobivanje PRO, imenujemo **PROM-si** (angl. Patient Reported Outcome Measures). Ta imajo večinoma obliko vprašalnikov, ki jih izpolnijo bolniki sami, lahko pa gre tudi za intervju ali dnevnik. Lahko so v papirni ali elektronski obliki. PROM-si so bili najprej razviti za namen kliničnih raziskav, v zadnjem času pa se vse pogosteje uporabljajo v redni klinični praksi. Poznamo več vrst PROM-sov. Nekateri zelo natančno obravnavajo posamične simptome, v drugih primerih pa obravnavajo delovanje bolnika kot celote. Leta 2014 so zato pri NCI izdali prvo različico poročanja o neželenih dogodkih za bolnike, imenovano **PRO – CTCAE** (angl. Patient – Reported Outcome–Common Toxicity Criteria for Adverse Events), ki obsega 124 vprašanj, vezanih na 78 različnih simptomov. Poleg ocene jakosti vključuje tudi opredelitev pogostnosti in vpliv simptomov na bolnikove dnevne aktivnosti. Za posamezno klinično raziskavo se lahko izbere nabor najprimernejših vprašanj. Bolnik o svojih simptomih poroča ob vstopu v raziskavo in nato ob obiskih med zdravljenjem. PRO – CTCAE ima 5-stopenjsko lestvico jakosti, pri čemer stopnja 0 pomeni, da ni simptoma, stopnja 1 pomeni blag simptom, stopnja 2 zmeren simptom, stopnja 3 hudo izražen simptom in stopnja 4 zelo hudo izražen simptom.

Za bolnice z rakom dojke je bila na Onkološkem inštitutu Ljubljana razvita mobilna aplikacija za pametne telefone za poročanje o neželenih učinkih med zdravljenjem s kemoterapijo in tarčno terapijo z imenom **mPRO Mamma**, ki bolnicam z rakom dojke služi tudi kot samopomoč za lažje premagovanje neželenih dogodkov.



S pomočjo posebnih vprašalnikov lahko bolniki ocenjujejo in poročajo ne samo o posameznih neželenih učinkih zdravljenja, ampak tudi o kakovosti življenja. Ocena kakovosti življenja je podrobneje opisana v naslednjem poglavju.

## Zaključek

Poročanje o neželenih učinkih v kliničnih raziskavah je obvezno ne glede na stopnjo izraženosti. Vsak ugotovljen neželeni učinek ni nujno povezan s protirakavim zdravljenjem. Zdravnikova ocena stopnje izraženosti neželenih učinkov, ki se pojavljajo le v obliki simptomov, je običajno nezanesljiva in podcenjena. PRO predstavljajo edinstveno informacijo, s katero dobimo vpogled v bolnikovo dožemanje zdravljenja in doživljanje njegovega zdravstvenega stanja.

---

## Viri

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 [spletna stran na internetu]. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 2017 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
2. FDA. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [spletna stran na internetu]. Silver Spring: FDA; 2009 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>.
3. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst.* 2014 Sep;106(9):dju244.
4. Grašič Kuhar C, Gortnar Cepeda T, Kovač T, Kukar M, Ružić Gorenjec N. Mobile App for Symptom Management and Associated Quality of Life During Systemic Treatment in Early Stage Breast Cancer: Nonrandomized Controlled Prospective Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020 Aug;8(8):e17408.



## 10. poglavje

# OCENA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Erika Matos

## Uvod

Preživetje bolnikov z rakom se je v zadnjih letih pomembno izboljšalo. Poleg spremljanja časa do ponovitve oziroma napredovanja bolezni in celokupnega preživetja se je v kliničnih raziskavah pokazala tudi potreba po spremljanju nekaterih drugih izidov zdravljenja, kot so toksičnost, stroški zdravljenja in **kakovost življenja** (angl. Quality of Life, QOL). Vsi ti izidi vplivajo na končno odločitev o vpeljavi novega načina zdravljenja v vsakodnevno klinično prakso.

## Kakovost življenja

Nagel razvoj v poznavanju predvsem molekularnih posebnosti malignih celic je prispeval k razvoju številnih novih zdravil za zdravljenje raka. Nekatera zdravila so le malo, a statistično pomembno prispevala k podaljšanju preživetja. Ko razmišljamo o izboru optimalnega zdravljenja zlasti pri zdravilih, ki imajo dokazan le minimalen vpliv na podaljšanje preživetja, je treba upoštevati

njihov vpliv na QOL. Tu pa naletimo na težavo, saj je QOL slabo opredeljen, ni enoznačen, se med različnimi viri razlikuje in je podvržen presoji posameznika. Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje QOL kot posameznikovo dožemanje trenutnega stanja, glede na kulturno okolje in sistem vrednot kot rezultat interakcije med posameznikovimi cilji in pričakovanji ter kazalniki uspešnosti, ki so opredeljeni za socialno in kulturno okolje, iz katerega posameznik izhaja. QOL lahko opredelimo kot posameznikovo doživljanje svojega položaja v življenju skladno s kulturnim okvirom in vrednostnim sistemom, v katerem živi, ter v odnosu do svojih ciljev, pričakovanj in meril. Preprosteje pa lahko kakovost življenja opredelimo kot razmerje med pričakovanim in doseženim. Ne glede na opredelitev, na kakovost življenja vpliva več dejavnikov, med katerimi so najpomembnejši: odsotnost bolezni, telesno, socialno in psihično dobro počutje.

## Z zdravjem povezana kakovost življenja

Ko govorimo o QOL pri določeni bolezni, imamo v mislih **z zdravjem povezano kakovost življenja** (angl. Health-Related Quality of Life, HRQOL). HRQOL opredeljuje bolnikovo subjektivno doživljanje bolezni in zdravljenja in različni bolniki lahko dajejo različnim vidikom življenja povsem drugačno težo. HRQOL vključuje sledeče vidike doživljanja bolezni in zdravljenja:

- telesne simptome, povezane z boleznijo in zdravljenjem,
- čustvene (psihološke) vidike življenja (samozavest, osebno zadovoljstvo, občutek stresa),
- socialne vidike življenja (delazmožnost, zmožnost samooskrbe, vloga v družini, družbi) in
- vpliv bolezni in zdravljenja na bolnikove kognitivne sposobnosti.

Zaradi vse daljšega preživetja bolnikov z rakom in vse bolj toksičnih novih oblik zdravljenja ali njihovih kombinacij postaja ocena HRQOL v kliničnih raziskavah vse pomembnejša in vse bolj zaželeno. Pri bolnikih z zgodnjim rakom je cilj zdravljenja ozdravitev. Večinoma so se bolniki z zgodnjim rakom pripravljani zdraviti s potencialno toksičnim onkološkim zdravljenjem tudi v primeru morebitnih majhnih potencialnih koristi zdravljenja. Napredovala rakava bolezen je običajno neozdravljiva in cilj onkološkega zdravljenja pri teh

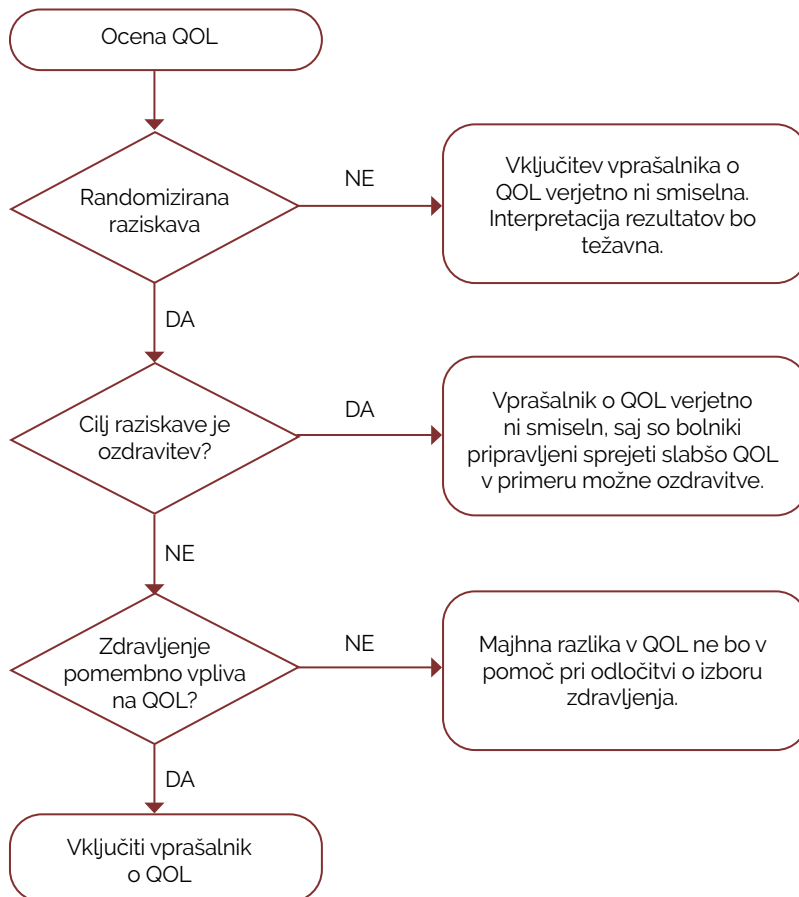
bolnikih je podaljšanje preživetja in/ali izboljšanje HRQOL. Po priporočilih Ameriškega združenja za klinično onkologijo ASCO (angl. American Society of Clinical Oncology), ki izhajajo iz leta 1995, lahko bolniku z napredovalo rakavo boleznijo prav tako predlagamo zdravljenje, ki ne podaljša njegovega preživetja, izboljša pa njegovo kakovost življenja. Izboljšanje HRQOL z novo obliko zdravljenja je lahko tudi osnova za odobritev novega zdravljenja s strani regulatornih organov. Če imajo bolniki relativno majhno breme bolezni, so asimptomatski in imajo že izhodiščno dobro kakovost življenja, je cilj zdravljenja seveda ohranitev kakovosti življenja (npr. bolniki z napredovalim oligometastatskim rakom prostate).

## Vprašalniki za oceno z zdravjem povezane kakovosti življenja

Uporaba standardiziranih vprašalnikov omogoča objektivno interpretacijo HRQOL. Poznanih je več različnih vprašalnikov oziroma inštrumentov, ki merijo HRQOL. Delimo jih na **splošne** in **specifične**. Splošni se lahko uporabljajo pri različnih boleznih, pri različnih zdravstvenih ukrepanjih in v različnih populacijah, specifični oziroma usmerjeni vprašalniki oziroma moduli pa so prilagojeni za oceno HRQOL pri določeni vrsti raka, pri določeni vrsti zdravljenja ali ocenjujejo vpliv nekega simptoma na kakovost življenja (na primer limfedem, anemija). Praviloma vprašalnik izpolni bolnik, zato je zelo pomembno, da je vprašalnik napisan v preprostem, bolniku razumljivem jeziku. Izpolni ga lahko tudi medicinsko osebje ob pogovoru z bolnikom. V kliničnih raziskavah naj bi bolnik vprašalnik izpolnil vsaj trikrat, to je ob vstopu v klinično raziskavo in še dvakrat v času zdravljenja oziroma v skladu s protokolom raziskave. HRQOL se praviloma v kliničnem preskušanju faze I in II ne ocenjuje, ima pa svoje pomembno mesto v kliničnem preskušanju faze III, s katerim primerjamo učinkovitost različnih vrst zdravljenj. Spremljanje HRQOL je še zlasti pomembno v raziskavah, ki preverjajo učinkovitost in toksičnih protirakavih zdravil. Pri napredovalih solidnih rakih je ocena HRQOL eden od ciljev v približno samo polovici sodobnih kliničnih raziskav faze III. Četudi je ocena HRQOL eden od vnaprej zastavljenih ciljev klinične raziskave, v nekaterih primerih raziskovalci o izsledkih o HRQOL kljub temu ne poročajo.

V kliničnih raziskavah, ki so primarno usmerjene v proučevanje učinkovitosti protirakavega zdravljenja, je ocena HRQOL običajno eden od **sekundarnih ciljev**. Če gre v tem primeru za po učinkovitosti primerljivi zdravljenji, je ocena HRQOL še toliko pomembnejša. Kadar pa je klinična raziskava primarno usmerjena v obvladovanje simptomov, povezanih z boleznijo, pa je lahko ocena HRQOL najpomembnejši, **primarni cilj** raziskave. Na Sliki 1 je opisan algoritem za odločitev o vključitvi vprašalnika o HRQL v klinično raziskavo.

**Slika 1. Algoritem odločanja glede vključitve vprašalnika o QOL v klinično raziskavo**



QOL: Quality of Life

Izdelava vprašalnika o HRQOL je zamuden ter dolgotrajen proces in gre običajno skozi **štiri razvojne faze**. Prva faza je izbor tem vprašalnika (angl. list of issues). Na podlagi tega izbora sledi oblikovanje preliminarne vprašalnika, ki mora biti za dokončno validacijo preskušen v obsežni mednarodni raziskavi. Razvoj vprašalnika mora potekati sočasno v več različnih jezikih in kulturno različnih populacijah. Vsak vprašalnik mora imeti točno opredeljen način točkovanja in navodila glede interpretacije. Zelo pomembno je, da raziskovalci, ki želijo v raziskavi ocenjevati HRQOL, izberejo najustreznejši vprašalnik glede na populacijo bolnikov in cilje raziskave. Pomembna je tudi ustrezna časovna umestitev vprašalnika. Praviloma ga bolniki prvič izpolnijo ob vstopu v raziskavo, pozneje pa v skladu s protokolom raziskave. Pri ocenjevanju rezultatov je zelo pomembno, da se ocenita tudi delež manjkajočih vprašalnikov in delež neodgovorjenih vprašanj. V nadaljevanju sta podrobneje predstavljena dva vprašalnika, ki sta najpogosteje uporabljena za oceno HRQOL v kliničnih raziskavah na področju onkologije. V Tabeli 1 so navedeni še nekateri drugi, pogosteje uporabljeni vprašalniki, in področje uporabe.

## Vprašalnik EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ – C30 (angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) je splošni vprašalnik, namenjen oceni HRQL bolnikov z rakom. Preveden je v številne jezike. Vključuje 30 vprašanj, ki pokrivajo široko področje HRQOL bolnikov z rakom. Z vprašalnikom bolnik opiše svoje počutje v preteklih sedmih dneh. Prvih 28 vprašanj se nanaša na simptome bolezni (slabost, bruhanje, bolečina, dispnea, nespečnost, izguba apetita), telesno zmogljivost, kognitivne sposobnosti, psihično počutje in vpliv čustvenega razpoloženja na socialno delovanje. Bolnik odgovore na vprašanja oceni z oceno od 1 do 4 (1 – sploh ne, 4 – zelo). Zadnji dve vprašanji imata 7-točkovni razpon (1 – zelo slabo, 7 – odlično). V prvem bolnik oceni splošno zdravstveno stanje v zadnjem tednu, v drugem celokupno kakovost življenja v zadnjem tednu. QLQ – C30 je splošni vprašalnik, ki ga dopolnjujejo moduli, namenjeni oceni HRQOL bolnikov s specifičnimi malignimi obolenji, določenim populacijam (na primer starostnikom) ali oceni vpliva določenega simptoma na kakovost življenja. Na voljo je skoraj 30 različnih modulov, ki imajo ustrezno validacijo za klinično uporabo, na primer QLQ – BM22 za bolnike s skeletnimi zasevki, QLQ – BN20 za bolnike z možganskimi metastazami in QLQ – ELD za starostnike.

## Vprašalnik FACT-G

FACT – G (angl. Functional Assessment of Cancer Treatment – General) je prav tako splošni vprašalnik, namenjen oceni HRQOL bolnikov z rakom. Sestavljen je iz 27 vprašanj, ki se nanašajo na splošno telesno počutje, družbeno-socialne vidike življenja, družinske odnose, psihično razpoloženje in osebno zadovoljstvo. Preveden je v različne jezike. Bolnik ocenjuje kakovost življenja v zadnjih sedmih dneh s petimi možnimi odgovori (0 – sploh ne, 4 – zelo). Vprašalnik praviloma izpolni bolnik sam ali s pomočjo tretje osebe prek intervjuja. Predvidoma za izpolnitev vprašalnika potrebuje 5 – 10 minut. Vprašalnik je splošen, primeren za oceno kakovosti življenja bolnikov z različnimi malignimi boleznimi v različnem stadiju. Ne vključuje vprašanj, povezanih s simptomi določene bolezni. Običajno je v klinični raziskavi FACT – G dopolnjen s še dodatnim, na določeno bolezen vezanim vprašalnikom, na primer FACT – B za rak dojk, FACT – Br za možganske tumorje in FACT – C za kolorektalne rake.

**Tabela 1: Primeri vprašalnikov, ki jih lahko uporabimo za oceno HRQOL pri bolnikih z rakom**

Ime vprašalnika	Tip vprašalnika
SF – 36 (Short Form 36)	Splošni
(HADS) Hospital Anxiety and Depression Scale	Splošni
EORTC QLQ – C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ – C30)	Za bolnike z rakom
FACT – G (The Functional Assessment of Cancer Therapy – General)	Za bolnike z rakom
VAS – C (Visual Analogue Scale-Cancer)	Za bolnike z rakom
(POMS) Profile of Mood States	Za bolnike z rakom
(RSCL) Rotterdam Symptom Checklist	Za bolnike z rakom



## Zaključek

Poleg podaljšanja preživetja sta ohranjanje in izboljšanje kakovosti življenja pomembna cilja v kliničnem preskušanju. HRQOL lahko pri bolnikih ocenjujemo s pomočjo validiranih splošnih in specifičnih vprašalnikov. HRQOL opredeljuje bolnikovo subjektivno celostno doživljanje bolezni in zdravljenja. Ustrezen vprašalnik za oceno HRQOL v klinični raziskavi izberemo glede na vključeno populacijo bolnikov in cilje raziskave.

---

## Viri

1. Girling DJ, Parmar MKB, Stenning SP, Stephens RJ, Stewart LA. Quality of Life in Clinical Trials. V: Girling DJ, Parmar MKB, Stenning SP, Stephens RJ, Stewart LA, ur. *Clinical Trials in Cancer*. Oxford: Oxford University Press; 2003.
2. Rifel J. Splošni večdimenzijski vprašalniki za merjenje kakovosti življenja. *Med Razgl* 2006;45(3):285–92.
3. Sprangers MAG. Quality-of-life Assessment in Oncology. *Acta Oncologica*. 2002;4(2):229–37.
4. Bottomley A. The cancer patient and quality of life. *Oncologist*. 2002;7(2):120–5.
5. Jensen RE, Moïnpour CM, Fairclough DL. Assessing health-related quality of life in cancer trials. *Clin Invest*. 2012;2(6):563–77.
6. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Quality of Life [spletna stran na internetu]. Bruselj: EORTC; 2023 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <https://qol.eortc.org/questionnaires/>.
7. Rock EP, Scott JA, Kennedy DL, Rajeshwari S, Pazdur R, Burke LB, et al. Challenges to Use of Health-Related Quality of Life for Food and Drug Administration Approval of Anticancer Products. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2007 Oct;37:27–30.



## 11. poglavje

# STATISTIKA V KLINIČNEM RAZISKOVANJU

Maja Perme Pohar

## Uvod

Pri raziskovanju v medicini teoretična in empirična načela stopajo z roko v roki – po eni strani je treba razumeti teoretična načela, po drugi strani pa je treba domneve, ki na teh teoretičnih načelih temeljijo, dokazati s podatki. A poleg teoretičnih načel, ki nas v neki raziskavi zanimajo, na opažene podatke vpliva še mnogo drugih dejavnikov. Nekatere lahko razumemo in poznamo, drugih ne. Poleg tega pojavov pogosto ne opazujemo na celotni populaciji, temveč imamo na voljo le naključno izbran vzorec. Opažene vrednosti torej ne bodo vedno enake: če naključno dvakrat izberemo vzorec, bomo izbrali različne posameznike, in tudi če dvakrat izberemo iste ljudi, se lahko njihovi izidi razlikujejo. Vse te razlike opišemo z izrazom **naključna variabilnost** (angl. random variability). Naključni variabilnosti v podatkih se ne moremo izogniti, pomembno pa je, da jo izločimo iz končne interpretacije rezultatov. Naloga statistike je, da izlušči dejanske razlike in trende v populaciji, da podatke »očisti« naključja, da pove, kaj lahko na podlagi podatkov sklepamo

o populaciji ter česa ne moremo trditi. Pri tem se ves čas zavedamo, da na podlagi vzorca v svoje trditve o populaciji zaradi naključne variabilnosti ne moremo biti povsem prepričani. Osnovno orodje pri odločanju je zato **verjetnost** – vsak rezultat bo opremljen z neko verjetnostjo zaupanja vanj. Vzemimo naslednji primer: verjetnost, da posameznik, zdravljen z zdravilom A, ozdravi, je enaka 70 %. Četudi je to res v populaciji, delež na vzorcu ne bo natanko enak 70 %. Zaradi naključne variabilnosti bo lahko nekoliko manjši ali večji. Pomembno je razumeti, kako velika odstopanja lahko pričakujemo zaradi naključne variabilnosti oziroma katera odstopanja lahko pripišemo naključju in katerih ne.

## Statistično sklepanje

**Statistično sklepanje** je podajanje trditev o populaciji na podlagi vzorca. Pri tem nas lahko zanima ocenjevanje vrednosti nekih parametrov ali pa preverjanje domnev. Oglejmo si najprej ocenjevanje parametrov, npr. neke verjetnosti. Denimo, da ne poznamo verjetnosti, da posameznik v populaciji, ki je zdravljen z zdravilom A, ozdravi. Želeli bi jo oceniti s pomočjo vzorca. Na vzorcu verjetnost ocenimo z deležem, a vemo, da ta delež ni natanko enak dejanskemu, populacijskemu deležu. Namesto o eni sami vrednosti (ki skoraj gotovo ni prava) zato raje poročamo o intervalu vrednosti, za katerega smo skoraj gotovi (npr. imamo verjetnost 95 %), da zajame tudi pravo, populacijsko vrednost. Temu intervalu pravimo **interval zaupanja**. Je ključen pri interpretaciji rezultatov, saj preprečuje pretirane trditve na podlagi podatkov in poda informacijo o tem, kako natančne so naše ocene. Ključen je tudi pri primerjavi naših rezultatov z literaturo – če je naša ocena drugačna od vrednosti, o katerih se poroča v literaturi, a jih interval zaupanja zajema, ne moremo trditi, da so naši rezultati drugačni; opažene razlike so morda le rezultat naključne variabilnosti. Pri enakem želenem zaupanju (pogosto izberemo 95 %, čemur pravimo **stopnja zaupanja**) bo interval zaupanja ožji, če bomo imeli večji vzorec. Naša ocena bo torej ob večjem vzorcu natančnejša.

Na enakih načelih temelji statistično sklepanje tudi v primeru preverjanja domnev. Domneva je trditve o populaciji, ki jo preverjamo s pomočjo vzorca. Denimo, da primerjamo učinkovitost dveh zdravil. Vzorec bolnikov smo

recimo naključno razdelili v dve skupini, prvo zdravimo z zdravilom A, drugo z zdravilom B. Delež ozdravljenih v našem vzorcu je večji v skupini A. Ali lahko trdimo, da je zdravilo A učinkovitejše? Za odgovor je treba stopiti korak nazaj. Denimo, da bi obe skupini zdravili z zdravilom A. Bi bil delež ozdravljenih natanko enak? Ne, skoraj nikoli. Skoraj vedno bomo opazili razlike – to odstopanje je posledica naključne variabilnosti. Kako veliko bo to odstopanje v posameznem primeru, ne moremo vedeti, lahko pa izračunamo, s kakšno verjetnostjo lahko pričakujemo odstopanje neke velikosti. Ko razumemo, kako velika odstopanja pričakujemo po naključju, se lahko vrnemo k našemu poskusu in dejanske razlike primerjamo s pričakovanimi, naključnimi. Korak nazaj, opisan v gornjem primeru, imenujemo **ničelna domneva**. Statistično sklepanje torej pričnemo s postavitvijo domneve, ki je tipično ravno nasprotna naši raziskovalni domnevi in ki jo želimo ovreči.

## Vrednost p in statistična značilnost

Na vprašanje, kako velika odstopanja lahko pričakujemo po naključju in kdaj lahko govorimo o dejanskih razlikah v populaciji, ne moremo odgovoriti z neko številsko mejo. Zaradi naključne variabilnosti ni mogoče trditi, da je neko odstopanje tako veliko, da se po naključju ne bi moglo nikoli pripetiti. Meje pri našem sklepanju (odločanju, ali gre za dejanske razlike v populaciji) si zato postavimo glede na verjetnost. **Vrednost p** je verjetnost, da do opaženega odstopanja od ničelne domneve na podatkih pride le po naključju (in ne zaradi razlik v populaciji). Če je ta verjetnost zelo majhna, lahko možnost naključja skorajda izločimo in odstopanje pripišemo razlikam v populaciji. Pravimo, da je razlika **statistično značilna**, ničelno domnevo zavrnilo. To pomeni, da na podlagi razlike, opažene na vzorcu, z veliko gotovostjo trdimo, da razlika obstaja tudi v populaciji. Po drugi strani velja: če je verjetnost odstopanja po naključju velika, to še ne pomeni, da je do razlik dejansko prišlo po naključju; pomeni le, da ni mogoče razlikovati med naključjem in dejanskimi razlikami. V takem primeru zato ne moremo trditi, da smo ničelno domnevo dokazali. In kdaj je verjetnost dovolj majhna oz. prevelika? To, kaj je majhna verjetnost, je povsem arbitrarna odločitev. Če je verjetnost, da do odstopanja pride po naključju, enaka 0,05, to pomeni, da imamo 5 % verjetnosti, da smo se ob zavrnitvi ničelne domneve zmotili. Če se nam zdi to preveliko

tveganje zmote, se lahko odločimo, da zavračamo domnevo le, če bomo še bolj prepričani, in prag na primer nastavimo na 0,01. Temu pragu pravimo **stopnja tveganja** ali **verjetnost napake prve vrste**. V večini znanstvenih revij velja dogovor, da si pri interpretaciji rezultatov pomagamo s stopnjo tveganja 0,05. A še enkrat poudarimo – ta stopnja je povsem arbitrarno postavljena in služi le kot vodilo. Rezultata s p vrednostjo 0,049 in 0,051 ne moreta voditi v različne interpretacije rezultatov, saj je verjetnost zmote ob zavrnitvi ničelne domneve v obeh primerih praktično enaka. Ključno je, da poleg p vrednosti poročamo tudi o intervalu zaupanja, ki pomaga preceniti, za kako veliko oz. strokovno pomembno razliko gre. Pri presojanju klinične pomembnosti razlike nam vrednost p namreč ne pove ničesar, strokovno moramo ovrednotiti vrednosti v intervalu zaupanja. Ker je za izračun intervala zaupanja in vrednosti p uporabljena ista teorija, bodo rezultati vedno skladni – interval zaupanja za razliko bo v primeru neznačilnih razlik vedno vseboval vrednost 0 in obratno.

## Napake prve in druge vrste ter moč testa

**Napaka prve vrste pomeni**, da je do razlike prišlo povsem po naključju, mi pa smo zaradi majhne verjetnosti te napake napačno sklepali, da razlike tudi dejansko obstajajo v populaciji. Napako lahko naredimo tudi v nasprotno smer: čeprav razlike v populaciji obstajajo, jih na vzorcu pripišemo naključni variabilnosti. Tej napaki pravimo **napaka druge vrste**. Verjetnosti, da te napake ne bomo storili, torej da bomo razlike, ki obstajajo v populaciji, na vzorcu opazili in razločili od naključne variabilnosti, pravimo **moč testa**. Moč testa je večja pri večjem vzorcu in večji razliki v populaciji, medtem ko jo velika razpršenost enot v populaciji zmanjšuje. Moč testa je ključna pri načrtovanju raziskav in nam omogoča razumeti, ali ima zamišljena raziskava dovolj velik vzorec, da bomo dejanske razlike sploh lahko razločili od naključne variabilnosti. Po tem, ko so podatki že zbrani in analizirani, računanje moči raziskave nima pomena.

## Problem večkratnega preverjanja domnev

Za konec omenimo še enega največjih problemov statistike v medicinskih raziskavah in objavah – **problem večkratnega preverjanja domnev**. Vse zgoraj omenjene verjetnosti so vezane le na sklepanje pri eni domnevi. Če je domnev več, se verjetnost zmate in s tem pripisovanje pomembnosti naključnim rezultatom hitro zviša. Če preverjamo 10 neodvisnih domnev in pri vsaki dovolimo napako 5 %, skupna verjetnost zmate naraste že na 40 %. Kaj lahko storimo, da se temu izognemo? Prva možnost je, da pred raziskavo natanko opredelimo, katera domneva je za nas ključna, medtem ko so ostale le sekundarnega pomena in zato o njih ne bomo mogli podajati trdnih zaključkov (le eksploratorna analiza). Druga možnost je, da znižamo verjetnost dovoljene zmate pri vsaki domnevi posebej, tako da je verjetnost skupne zmate še vedno dovolj majhna. Obe možnosti imata svoje pomanjkljivosti; pri prvi smo se omejili z raziskovalnimi vprašanji, pri drugi smo zmanjšali moč raziskave. Vendar pa sta zagotovo bistveno ustrežnejši kot možnost, da objavimo le domneve z značilnimi rezultati, saj v tem primeru verjetnost zmate ostaja velika, le bralci našega članka se tega ne zavedajo, zaradi česar jih zavajamo.

## Zaključek

V kliničnem raziskovanju določenih pojavov ne opazujemo na celotni populaciji bolnikov z določeno boleznijo, ampak le na vzorcu bolnikov s to boleznijo. Poleg teoretičnih načel, ki nas v neki raziskavi zanimajo, na opažene podatke vpliva še mnogo drugih dejavnikov. Uspešna izvedba klinične raziskave je možna le s pomočjo timskega dela, ki mora vključevati tudi statistika. Ne glede na vrsto klinične raziskave je priporočljivo, da je statistik povabljen k sodelovanju že pri njenem načrtovanju.

---

## Viri

1. Random vs. Systematic Error. Definition and Examples Definition & Examples [spletna stran na internetu]. Scribbr; 2023 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <https://www.scribbr.com/methodology/random-vs-systematic-error/>.
2. American Statistical Association releases statement on statistical significance and p-values [spletna stran na internetu]. Alexandria: American Statistical Association; 2016 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <https://www.amstat.org/asa/files/pdfs/p-valuestatement.pdf>.
3. The problem of multiple comparisons [spletna stran na internetu]. Boston, Waltham: NEJM; 2022 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <https://doi.org/10.1056/EVIDstat2200171>.



## 12. poglavje

# OBJAVA IZSLEDKOV KLINIČNIH RAZISKAV

**Primož Strojan**

## **Uvod**

Poročanje o izsledkih raziskovalnega dela mora biti ažurno ter uravnoteženo in slediti etičnim načelom. Hkrati naj bi bilo učinkovito, kar pomeni kakovostno in potencialno dostopno vsem, ki jih izsledki oziroma področje, na katerega se nanašajo, zadevajo.

## **Temeljna etična načela**

Vsaka raziskava, ki vključuje ljudi, mora biti predhodno pregledana s strani članov pristojne etične komisije. Njena presoja v luči meril Helsinške deklaracije Svetovnega zdravniškega združenja in končna odobritev naj bi bili predpogoj za izvedbo same raziskave in poročanje o njenih rezultatih. Poročanje o izsledkih raziskovanja mora upoštevati priporočila Mednarodnega odbora urednikov medicinskih revij (angl. International Committee of Medical

Journal Editors, ICMJE), ki se nanašajo na anonimizacijo bolnikov, vključenih v raziskavo, in pridobitev njihove (ali zakonitega zastopnika) pisne privolitve po pojasnilu. Etičnim načelom so dolžni slediti tudi avtorji preglednih člankov, še posebej metaanaliz in sistematičnih pregledov literature: samo dovolj natančna predstavitev strategije iskanja in izbora publikacij, ki oblikujejo zaključke, omogoča oceno, ali je bil izbor analizirane literature relevanten in uravnotežen. Tovrstna metodološka priporočila povzema izjava PRISMA (angl. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Kadar poročilo vključuje predhodno že objavljeno sliko ali tabelo, naj gre za enostaven ponatis ali njeno modifikacijo glede na original, je treba pridobiti pisno soglasje nosilca avtorskih pravic, to v poročilu dosledno navesti in citirati vir, v katerem se taka slika/tabela izvorno pojavlja. Klinične raziskave morajo biti že pred začetkom izvajanja registrirane pri/v ustreznih organih/**registrih**. Registracija med drugim zagotavlja preglednost (npr. onemogoča analizo in poročanje o drugih ciljih, kot so bili predvideni v izhodiščnem protokolu raziskave) in zmanjšuje možnost pristranskosti oziroma neobjave negativnih rezultatov. V izogib podvojitvi in selektivnemu poročanju naj bi bili že izhodiščno registrirani tudi načrtovani sistematični pregledi literature v podatkovnih zbirkah, kot sta npr. Cochrane Collaboration in PROSPERO (angl. International Prospective Register of Systematic Reviews).

Zaskrbljujoč trend predstavlja selektivnost v objavljanju rezultatov kliničnega preskušanja: odsotnost poročanja rezultatov t. i. negativnih kliničnih raziskav onemogoča celovit vpogled v problematiko, kar negativno vpliva na oblikovanje strokovnih mnenj ali celo priporočil za obravnavo ali zdravljenje. V tem pogledu je problematično tudi neravnovesje med deležem objavljenih rezultatov kliničnega preskušanja, sponzoriranega iz javnih sredstev, in deležem objavljenih rezultatov kliničnega preskušanja, sponzoriranega s strani farmacevtske industrije, v prid slednje. Iz navedenih razlogov so raziskovalci zavezani k ažurnemu in verodostojnemu objavljanju rezultatov svojega raziskovalnega dela, naloga urednikov pa je, da v objavo predloženih del ne presojajo zgolj v luči pozitivnosti predstavljenih rezultatov.

## Kdo je lahko avtor?

Pogoji, ki jih za status (so)avtorja opredeljuje ICMJE, so štirje: (i) **sodelovanje pri načrtovanju raziskave, zbiranju podatkov ali njihovi analizi**, (ii) **priprava ali kritičen pregled besedila**, (iii) **potrditev končne različice besedila in (iv) zmožnost jamčiti verodostojnost napisanega in pojasniti vprašanja v zvezi z besedilom**. Avtorstvo (kdo, vrstni red) naj bo določeno vnaprej, pred pričetkom raziskave, še posebej kadar je ta zasnovana multicentrično. Kadar so k pisanju pritegnjene profesionalne agencije ali pisci, je treba njihovo vlogo pri pisanju in/ali urejanju besedila, kljub odsotnosti jasnih priporočil, natančno opredeliti (npr. v pismu uredniku revije, v katero besedilo pošiljamo). Spreminjanje avtorstva (sestave, vrstnega reda) po oddaji besedila v recenzentski postopek vedno zahteva izčrpno pojasnilo, saj je lahko v nasprotnem razlog za zavrnitev prispevka.

V zadnjem času se je kot orodje za ugotavljanje identitete avtorja uveljavila identifikacijska številka ORCID (angl. Open Researcher and Contributor ID). Ta služi kot pomoč urednikom, kadar presojuje upravičenost posameznikovega avtorstva in identiteto ter strokovne reference potencialnih recenzentov (v izogib »lažnim« recenzijam).

## Kje objaviti izsledke svojega raziskovalnega dela?

Zaradi naraščajočega števila revij, tudi na področju onkologije, obstaja resna nevarnost, da za objavo svojega dela izberemo tako, ki sodi v krog »predatorskih« revij. Te člankov ne obravnavajo po načelih ICMJE oziroma ti niso podvrženi doslednemu recenzentskemu postopku s presojo etičnih vidikov raziskave, so pa njihove storitve in same objave v njih običajno plačljive. Nevarnosti se izognemo, če se omejimo na revije, ki jih indeksira ena od priznanih agencij (Scopus, MEDLINE, Web of Science), ali revije z odprtim dostopom, vključene v DOAJ (angl. Directory of Open Access Journals ali PubMed Central), oziroma take, ki jih izdajajo stanovske organizacije/združenja. Kot pozitivni referenci služita rednost izhajanja revije skozi daljše časovno obdobje in dejavnik vpliva revije (Clarivate, pred tem Thomson Reuters Impact Factor).

V današnjem času se kot možen način promocije znanstvenih rezultatov ponujajo različna družbena omrežja, kot so Facebook, Instagram, Twitter, pa tudi spletna mesta, kot npr. Researchgate in Academia.edu. Ker se lahko informacija, ki jo delimo na spletu, tam ohrani neomejeno dolgo (kljub izbrisu vira), zahteva predstavitev ali promocija raziskovalnih izsledkov te vrste še posebno previdnost. Dosledno je treba upoštevati politiko avtorskih pravic in se izogibati nekritičnim ocenam svojega dela ter kontroverznim, neznanstvenim izjavam.

## Citiranje lastnih in tujih del

Citiranje lastnih del, kadar ta ne sodijo v kontekst vsebine znanstvenega dela in izsledkov, ki jih predstavljamo ali o njih razpravljamo, je neetično. Enako velja za navajanje z našim raziskovalnim delom nepovezanih objav sodelavcev ali celo potencialnih recenzentov in urednika/-ov revije, v katero ga pošiljamo. Velja pa tudi obratno: uredniki in recenzenti ne bi smeli vztrajati pri zahtevi po citiranju del, ki neposredno ne prispevajo k dvigu kakovosti ocenjevanega znanstvenega dela.

## Kaj je plagiarizem in kaj so odvečne objave?

Pod pojmom **plagiarizem** razumemo dosleden prepis daljših besednih zvez ali kar vsebine iz predhodno objavljenega dela ali prisvajanje znanstvenih idej brez navedbe originalnega vira ali zaprosila nosilca avtorskih pravic. Ob oddaji besedila v recenzentski postopek velja v izogib tovrstnim obtožbam jasno navesti vse morebitne predhodne prispevke na konferencah, ki so obravnavali izsledke, o katerih poročamo. V boju proti plagiarizmu vse več uredništev uporablja specializirane računalniške programe (npr. i –Tenticate).

Kot odvečne objave pojmuje publikacije s podobno (prekrivajočo) vsebino, še posebej kadar je sporočilo dovolj celostno in kakovostno posredovano že v eni od obeh publikacij. V to skupino sodijo tudi (serijske) publikacije, ki po delih objavljajo rezultate ene same raziskave (t. i. »salami publications«) zgolj z namenom zvišati skupno število del nekega avtorja.

## Navzkrižje interesov

**Navzkrižje interesov** je termin, ki se nanaša na različne motive, ki bi lahko ogrozili verodostojnost avtorjevih aktivnosti v zvezi z raziskovalnim delom, vključno s poročanjem o njegovih rezultatih. V danem kontekstu so lahko ti motivi finančni ali drugačne narave in jih je treba jasno navesti. Skladno s priporočili ICMJE številna uredništva že omogočajo standardizirano poročanje o morebitnem obstoju nasprotja interesov pri avtorjih del, ki jih prejmejo za objavo.

## Kako se lotiti pisanja?

Univerzalnih navodil, ki bi zagotavljala uspeh, žal ni. Avtorji se poslužujejo različnih strategij, odvisno od osebnih preferenc in talentov, pa tudi odnosov v raziskovalni skupini: izhodiščno besedilo lahko napiše en sam avtor (in ga soavtorji ustrezno dopolnijo/popravijo) ali več avtorjev skupaj. Pravila, kako mora biti besedilo strukturirano in kako obsežno je lahko, so običajno dovolj jasno zapisana v navodilih za avtorje, ki se lahko od ene revije do druge močno razlikujejo. Znanstveni članek praviloma vključuje naslednje elemente:

- naslov: naj bo kratek in informativen (priporočilo: izbirajmo med več delovnimi naslovi);
- izvleček: »okleščena«, a jedrnata predstavitev raziskave v skladu s predpisanim formatom (glede strukture, števila črk/besed), ki naj bi prva pritegnila pozornost bralcev;
- uvod: opredeli problem; identificira neskladje ali vrzel v obstoječem znanju; v njem pojasnimo, kako bo raziskava razrešila zastavljeno vprašanje;
- metode: gre za jasen opis (v preteklem času!) raziskave na način, ki omogoča njeno neodvisno ponovitev (tip raziskave, metodologija zbiranja podatkov, raziskovalni cilji, izvedene statistične analize); sem sodi navedba odobritve pristojne etične komisije;
- rezultati: prikaz vseh ključnih rezultatov s poudarkom na jasnosti in razumljivosti predstavitve (tabele, slike), ki bo zagotavljala enostavnost in nedvoumnost njihove interpretacije;

- razpravljanje: izpostavimo glavne najdbe raziskave, umestimo dobljene rezultate v širši kontekst obstoječe znanstvene literature, orišemo možnosti in poti nadaljnjega raziskovanja na danem področju, identificiramo in komentiramo prednosti in slabosti naše raziskave;
- zaključek: v stavku ali dveh na kratko povzeta raziskava in izpostavljeno njeno ključno sporočilo.

## Zaključek

Objavljanje izsledkov raziskovalnega dela je samo po sebi izziv, ki zahteva – enako kot samo raziskovanje – natančnost, predanost in trdo delo. Šele z objavo izsledkov je raziskava zares tudi zaključena.

## Viri

1. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): Recommendation for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [spletna stran na internetu]. ICMJE; 2023 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
2. McNutt MK, Bradford M, Drazen JM, Hanson B, Howard B, Jamieson KH, et al. Transparency in authors' contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Mar;115(11):2557–60.
3. Misra DP, Agarwal V. Integrity of clinical research conduct, reporting, publishing, and post-publication promotion in rheumatology. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4):1049–60.
4. Vigiante EM, Admon AJ, Carlton EF, Hensley MK, Prescott HC, Iwashyna TJ, et al. Publishing a clinical research manuscript: guidance for early-career researchers with a focus on pulmonary and critical care medicine. *Chest*. 2019 Dec;156(6):1054–61.
5. Mazzaello S, Clemons M, Jacobs C, Arnaout A, Fralick M. Publishing clinical research: ten pearls for oncology trainees and junior oncologists. *Curr Oncol*. 2015 Feb;22(1):e1–5.

## 13. poglavje

# SISTEMATIČNO ISKANJE OBSTOJEČIH DOKAZOV V LITERATURI

David Ožura

## Uvod

Pregledni članek je članek, v katerem so obravnavana, povzeta, analizirana, vrednotena in sintetizirana najnovejša, že objavljena dela določenega znanstvenega področja, dela posameznega raziskovalca ali raziskovalne skupine. Najvišja raven pregledov literature so **sistematični pregledni znanstveni članki**. Priprava pregledov je kompleksna, obsežna in dolgotrajna, zaradi zahtevnosti pri pripravi pa navadno sodeluje več strokovnjakov s širokim razponom strokovnih kompetenc.

**Sodobna biomedicinska knjižnica** je tesno vpeta v naloge in poslanstvo svoje matične organizacije ter pogosto sodeluje v znanstvenoraziskovalnih procesih. **Biomedicinski knjižničar** v vlogi informacijskega specialista je vključen v znanstvenoraziskovalno delo, raziskovalne skupine in projekte. S svojimi strokovnimi kompetencami kot del raziskovalne skupine dejavno

sodeluje pri pripravi zahtevnejših iskalnih strategij in njihovi izvedbi, svetuje pri dokumentaciji postopkov ter sodeluje pri pripravi besedila za metodološki del preglednega članka, ki se nanaša na iskanje literature. Sodobna knjižnica s svojimi storitvami ponuja tudi pomoč pri objavi članka ter informacije v zvezi z objavljanjem v odprtem dostopu, razkriva sporne založnike in založniške prakse ter pomaga pri hrambi znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov v institucionalnem ali področnem repozitoriju.

V pričujočem prispevku si bomo podrobneje pogledali začetno fazo znanstvenoraziskovalnega procesa, to je postavitev kliničnega vprašanja in sistematičnega iskanja obstoječih dokazov v recenziranih znanstvenih virih. Za primer v praksi si bomo izbrali načrtovanje in izvedbo poizvedbe s področja onkologije, ki bo ugotavljala morebitno povezavo med kajenjem tobaka in rakom materničnega vratu.

## **Načrtovanje sistematičnega iskanja literature**

Načrtovanje sistematičnega iskanja literature je začetni del raziskovalnega procesa.

V okviru klinične raziskave bi radi za slovensko medicinsko revijo napisali krajši znanstveni prispevek o povezavi kajenja in raka materničnega vratu. Slovenski stroki bi radi predstavili novejša dognanja. Gradivo bomo iskali po več mednarodnih zbirkah. Po pomoč pri tem smo se obrnili na knjižnico znotraj naše organizacije.

V pojasnilo bralcu: Visoko rizični humani papiloma virusi (HPV) so odgovorni za nastanek več kot 95 % primerov raka materničnega vratu (RMV). Večina nikoli ne razvije predrakavih sprememb, saj okužba po navadi sama izzveni znotraj enega leta. Pri majhnem deležu okuženih žensk, ki imajo hkrati še druge (ne povsem znane) dejavnike tveganja, pa okužba povzroči spremembo zdravih celic v rakave. Te celične spremembe potekajo počasi in postopno več let. Dejavniki tveganja za dolgotrajno okužbo s HPV virusi so: nizka starost pri prvem spolnem odnosu, številni spolni partnerji, neuporaba



kondoma, jemanje oralnih kontracepcijskih tabletk, druge spolno prenosljive okužbe, okvare imunskega sistema. Dolgotrajna okužba s HPV lahko poleg RMV povzroči tudi raka nožnice, zunanjega spolovila, jezika, grla in anusa.

## Oblikovanje kliničnega vprašanja

Vprašanje mora biti jasno, jedrnato, preverljivo ter zajeti vse, kar bomo proučevali v okviru predvidenega.

Naše klinično vprašanje: *Ali je kajenje tobaka pomemben dejavnik tveganja za okužbo s humanimi papiloma virusi (HPV), ki lahko vodi v raka materničnega vratu?*

Klinično vprašanje razdelimo na sestavne dele. Nekateri se pri tem poslužujejo različnih metod, najbolj znane med njimi so PICO (angl. Patient, Intervention, Comparison, Outcome), SPIDER (angl. Sample, Phenomena of Interest, Design, Evaluation, Research Type) in SPICE (angl. Setting, Perspectives, Intervention, Comparison, Evaluation).

Klinično vprašanje razdelimo na tri sestavne dele: *kajenje tobaka, humani papiloma virusi in rak materničnega vratu.*

## Določitev vključitvenih in izključitvenih meril za izbor dokumentov

Določimo omejitve na starostno strukturo populacije, spol, ljudje/živali, tipi publikacij, jezik, časovno obdobje itd.

*Od meril bomo izbrali novejšo obdobje od l. 2000 dalje. Spol je z našo tematiko inherentno že določen, prav tako je določeno, da gre za raziskave na človeku.*

## Predhodni pregled literature

Z uvodno tematsko poizvedbo preverimo, ali je bil sistematični pregled na izbrano tematiko že objavljen oz. ali je morda njegova objava že zastarela oz. je bil narejen nepopolno, celo napačno.

## Dokumentiranje celotnega postopka

Metodologija pregledov literature mora biti pregledna, verodostojna in ponovljiva. Dokumentirati mora imena iskanih virov (zbirk), datum iskanja, število gradiv, strategije iskanja, filtre in omejitve. Dokumentacija naj vključuje diagram poteka PRISMA (<http://prisma-statement.org/>). Cilj dokumentiranja postopka je možnost njegove ponovitve. Iskanje mora identificirati vse relevantne študije.

Gradivo bomo iskali po več mednarodnih zbirkah. Ves proces bomo skrbno dokumentirali. Upoštevali bomo diagram PRISMA, v podporo so nam lahko tudi spletna orodja CASP Checklist (<https://casp-uk.net>), AMSTAR Checklist (<https://amstar.ca/>) in ROBIS (<https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/robis/>) ter spletni priročnik COCHRANE. (<https://training.cochrane.org/handbook>). Zbrana dokumentacija nam bo lahko v pomoč, ko bomo opisovali metodologijo za objavo raziskave v (mednarodni) znanstveni reviji.

Da bo naše iskanje potekalo čim bolj sistematično, smo se za nasvete še pred pričetkom iskanja obrnili na knjižnico (informacijskega specialista).

## Oblikovanje iskalnega izraza

Iskalno zahtevo oblikujemo v urejevalniku besedil (npr. dokumentu MS Word). Izogibamo se sestavljanju iskalne zahteve s pomočjo orodij, ki nam jih ponujajo posamezne zbirke, t. i. izbirnega iskanja (angl. Advanced Search Builder). Tako bo naš iskalni izraz lažje prevedljiv v druge zbirke, pa tudi sama nepreglednost se bo zmanjšala.

Odpremo nov prazen besedilni dokument, v katerem bomo po korakih sestavljali našo iskalno zahtevo.

Iskalno zahtevo sestavljajo:

- iskalni termini MeSH (angl. MeSH terms), ključne besede (angl. keywords) in proste besede (angl. free text words, alternative words),
- iskalna sintaksa (Boolovi operatorji – uporabljamo operatorja AND in OR, izogibamo se operatorja NOT) in
- ločila (oklepaji).

*(kajenje tobaka) AND (humani papiloma virusi) AND (rak materničnega vratu)*

Poiščemo primerne termine. V pomoč nam je najbolj znan medicinski teza-ver (kontrolirani slovar deskriptorjev medicinskih publikacij) Medical Subject Headings (MeSH), za katerega skrbi in ga dopolnjuje največja medicinska knjižnica na svetu Nacionalna medicinska knjižnica ZDA (angl. National Library of Medicine, NLM).

*(tobacco smoking) AND (papillomaviridae) AND (uterine cervical neoplasms)*

MeSH terminom dodamo še ostale ključne in proste besede (sinonime), ki jih poznamo in se splošno uporabljajo v stroki ter smo jih našli ob hitrem pregledu literature. V pomoč so nam tudi variantne oblike (angl. Entry Terms), ki jih najdemo zapisane ob MeSH terminu.

*(tobacco smoking OR cigar smoking OR cigarette smoking OR smoking of cigarettes OR tobacco use OR tobacco smoke OR cigarette smoke)*

*AND*

*(papillomaviridae OR human papilloma virus OR human papilloma viruses OR HPV OR human papillomavirus viruses OR human papillomavirus virus)*

*AND*

*(uterine cervical neoplasms OR uterine cervical neoplasm OR cervical neoplasms OR cervical neoplasm OR cervix neoplasms OR cervix neoplasm OR cancer of the uterine cervix OR cancer of the cervix OR cervical cancer OR uterine cervical cancer OR uterine cervical cancers OR cancer of cervix OR cervix cancer)*

NLM ureja tudi največjo svetovno bibliografsko medicinsko zbirko MEDLINE, ki je prosto dostopna preko PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Zbirka MEDLINE je dosegljiva tudi prek plačljivih platform OVID MEDLINE in Embase (Elsevier). V našem praktičnem prikazu se bomo zato omejili na iskanje v PubMed.

Naš iskalni izraz vnesemo v iskalnik PubMed. To bo naše prvo, grobo iskanje.

S pomočjo tehnike biserne rasti (angl. pearl growing technique) iskalnemu izrazu dodajamo dodatne iskalne termine. Uporabimo dodatne iskalne besede in besedne zveze iz naslova/povzetka/ključnih besed. Poiščemo več člankov istega avtorja, pregledamo priporočene podobne vsebine (gradiva), ki jih predlaga zbirka podatkov. Podrobneje si ogledamo bibliografijo relevantnih člankov.

Pri hitrem pregledu povzetkov smo za humane papiloma viruse našli še sopomenko human papillomavirus, ki jo vključimo v iskalni izraz.

Prav tako smo med ključnimi besedami za humane papiloma viruse našli še en MeSH termin ter poiskali njegove sopomenke *papillomavirus infections OR human papillomavirus infection OR human papillomavirus infections OR HPV infection OR HPV infections*.

Odkrili smo tudi dodatni MeSH termin smoking, ki pa je vezan na kajenje splošno, ne le na kajenje tobaka, zato bomo v nadaljevanju ta del malce natančneje določili s tem, da bomo hkrati dodali termin tobak (*smoking AND tobacco*).

## Izvedba sistematičnega iskanja literature

### Prevod iskalnega izraza v sintakso MEDLINE

Iskalno zahtevo nato prevedemo v sintakso, ki je primerna za iskanje MEDLINE zbirke v PubMedu. Za natančno iskanje v PubMedu priporočamo uporabo oznak polj za iskanje (angl. search field tag/field tag):

- [mesh] – iskanje člankov, ki imajo med metapodatki članka MeSH termin, ki ga iščemo,

- [tiab] – iskanje člankov, ki imajo v naslovu ali povzetku termin, ki ga iščemo,
- [dp] – iskanje člankov v določenem časovnem obdobju, daljše obdobje določimo z dvopičjem.

Še nekaj dodatnih nasvetov:

- MeSH termin [mesh] vedno ponovimo tudi kot [tiab],
- pazimo na postavitev oklepajev, vedno napišemo oklepaj in zaklepaj sočasno, šele nato vstavljamo termine,
- lahko se uporablja tudi oznaka za krajšanje (\*), npr. za ednino in množino.

*(tobacco smoking[mesh] OR tobacco smoking[tiab] OR cigar smoking[tiab] OR cigarette smoking[tiab] OR smoking of cigarettes[tiab] OR tobacco use[tiab] OR tobacco smoke[tiab] OR cigarette smoke[tiab] OR (smoking[mesh] and tobacco[tiab]) OR (smoke exposure[tiab] and tobacco[tiab]))*

AND

*(papillomaviridae[mesh] OR papillomaviridae[tiab] OR human papilloma virus[tiab] OR human papilloma viruses[tiab] OR HPV[tiab] OR human papillomavirus viruses[tiab] OR human papillomavirus virus[tiab] OR papillomavirus infections[mesh] OR papillomavirus infection[tiab] OR human papillomavirus infection[tiab] OR human papillomavirus infections[tiab] OR HPV infection[tiab] OR HPV infections[tiab] OR human papillomavirus[tiab])*

AND

*(uterine cervical neoplasms[mesh] OR uterine cervical neoplasms[tiab] OR uterine cervical neoplasm[tiab] OR cervical neoplasms[tiab] OR cervical neoplasm[tiab] OR cervix neoplasms[tiab] OR cervix neoplasm[tiab] OR cancer of the uterine cervix[tiab] OR cancer of the cervix[tiab] OR cervical cancer[tiab] OR uterine cervical cancer[tiab] OR uterine cervical cancers[tiab] OR cancer of cervix[tiab] OR cervix cancer[tiab])*

AND

*(2000:2021[dp])*

## Optimizacija iskalnega izraza

Ali je iskalna strategija primerna?

Grobo vodilo: med rezultati iskanja je vsaj 5 ali 10 odstotkov primernih gradiv, pomembnih za našo raziskavo.

*Da, relevantnih referenc je več kot 1 : 10.*

Za preizkušanje strategije iskanja uporabite ključna gradiva (angl. gold standards)

*Da, med rezultati smo našli pet od petih ključnih gradiv, ki smo jih poznali še pred začetkom naše poizvedbe. Tokratno iskanje v zbirki PubMed (zbirki MEDLINE) je bilo uspešno.*

Ali z iskanjem najdemo vsa ključna besedila? Če ne, zakaj? Ali je treba iskanje prilagoditi?

Če ne bi našli vseh ključnih gradiv, bi ponovno natančno preverili, kje smo se ušтели in iskalno zahtevo nato primerno prilagodili (dopolnili). Pri tem nam bi bil v pomoč tudi dokument PRESS Checklist ([www.cadth.ca/](http://www.cadth.ca/)).

## Prevod iskalnega izraza

Iskalno zahtevo nadalje prilagajamo za preostale zbirke (iščemo po več zbirkah hkrati). Izbira zbirk je odvisna od vsebine kliničnega vprašanja, denimo Cinahl, Cochrane, Web of Science, Scopus, UpToDate, Google Scholar.

Pri prilagajanju iskalne zahteve v druge zbirke je treba paziti na:

- prilagoditev iskalnih predpon/pripon, oznak polj za iskanje,
- če ima nova zbirka svoj lastni tezaver, je treba poiskati dodatne izraze,
- prosti izrazi (sopomenke) se lahko brez sprememb prenesejo v druge zbirke. Iskalno zahtevo nadalje prilagajamo za ostale zbirke, če iščemo po več zbirkah hkrati. Izbira zbirk (npr. Cinahl, Cochrane, Web of Science, Scopus, UpToDate, Google Scholar itd.) je odvisna od vsebine kliničnega vprašanja.

Za naš praktični prikaz primera iskanja bomo izbrali zelo pogosto uporabljeni bibliografski zbirki Web of Science in Scopus.

Način oblikovanja iskalne sintakse v bibliografski zbirki Web of Science:

<https://www.webofscience.com/wos/woscc/advanced-search>

V zbirki Web of Science Core Collection izberemo napredno iskanje (angl. Advanced search), termine vnašamo v narekovajih ("), oznaka polja za iskanje po vsebini je TS (Topic).

*TS=(( "tobacco smoking" OR "tobacco smoking" OR "cigar smoking" OR "cigarette smoking" OR "smoking of cigarettes" OR "tobacco use" OR "tobacco smoke" OR "cigarette smoke" OR ("smoking" AND "tobacco") OR ("smoke exposure" AND "tobacco"))*

*AND*

*("papillomaviridae" OR "human papillomavirus" OR "human papillomaviruses" OR "HPV" OR "human papillomavirus viruses" OR "human papillomavirus virus" OR "papillomavirus infections" OR "papillomavirus infection" OR "human papillomavirus infection" OR "human papillomavirus infections" OR "HPV infection" OR "HPV infections" OR "human papillomavirus")*

*AND*

*("uterine cervical neoplasms" OR "uterine cervical neoplasm" OR "cervical neoplasms" OR "cervical neoplasm" OR "cervix neoplasms" OR "cervix neoplasm" OR "cancer of the uterine cervix" OR "cancer of the cervix" OR "cervical cancer" OR "uterine cervical cancer" OR "uterine cervical cancers" OR "cancer of cervix" OR "cervix cancer")*

Način oblikovanja iskalne sintakse v bibliografski zbirki Scopus:

<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=advanced>

Izberemo napredno iskanje (angl. Advanced search), termine vnašamo v narekovajih in oklepajih, oznaka polja za iskanje po vsebini je TITLE-ABS-KEY (Title, Abstract, Key); če želimo iz iskanja izločiti članke iz zbirke MEDLINE, na konec iskalne zahteve dodamo člen AND NOT INDEX(medline).

*(TITLE-ABS-KEY("tobacco smoking") OR TITLE-ABS-KEY ("tobacco smoking") OR TITLE-ABS-KEY("cigar smoking") OR TITLE-ABS-KEY("cigarette smoking") OR TITLE-ABS-KEY("smoking of cigarettes") OR TITLE-ABS-KEY("tobacco use") OR TITLE-ABS-KEY("tobacco smoke") OR TITLE-ABS-KEY("cigarette smoke") OR (TITLE-ABS-KEY("smoking") AND TITLE-ABS-KEY("tobacco")) OR (TITLE-ABS-KEY("smoke exposure") AND TITLE-ABS-KEY("tobacco"))*

AND

*(TITLE-ABS-KEY("papillomaviridae") OR TITLE-ABS-KEY("human papilloma virus") OR TITLE-ABS-KEY("human papilloma viruses") OR TITLE-ABS-KEY("HPV") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus viruses") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus virus") OR TITLE-ABS-KEY("papillomavirus infections") OR TITLE-ABS-KEY("papillomavirus infection") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus infection") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus infections") OR TITLE-ABS-KEY("HPV infection") OR TITLE-ABS-KEY("HPV infections") OR TITLE-ABS-KEY("human papillomavirus"))*

AND

*(TITLE-ABS-KEY("uterine cervical neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY("uterine cervical neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY("cervical neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY("cervical neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY("cervix neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY("cervix neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY("cancer of the uterine cervix") OR TITLE-ABS-KEY("cancer of the cervix") OR TITLE-ABS-KEY("cervical cancer") OR TITLE-ABS-KEY("uterine cervical cancer") OR TITLE-ABS-KEY("uterine cervical cancers") OR TITLE-ABS-KEY("cancer of cervix") OR TITLE-ABS-KEY("cervix cancer"))*

## Iskanje po drugih virih

Včasih nam iskanje po zbirkah recenziranih znanstvenih objav ne prinese zadostnega števila objav, včasih iščemo tudi novejšje objave, ki se šele predstavljajo na konferencah, ali pa želimo najti tudi (še) nerecenzirane znanstvene objave. Takrat lahko iskanju po zbirkah recenziranih znanstvenih objav sledi tudi iskanje po drugih virih: zbirkah/registrih kliničnih raziskav (Clinical-Trials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trials



Registry Platform), zbirkah sistematičnih preglednih člankov (Prospero, Trip Medical Database, Cochrane), poročilih vladnih, mednarodnih in nevladnih organizacij, raziskovalnih poročilih, konferenčnih zbornikih, disertacijah (DART-Europe eTheses, PROQUEST Dissertations & Theses Global, Open Access Theses and Dissertations), kliničnih smernicah (NICE Guidance and Pathways), ročno iskanje po neindeksiranih virih.

## Prvi in drugi izbor gradiva

Iskanju gradiva sledita deduplikacija ter nato izbor gradiva, ki navadno poteka v dveh fazah:

- prvi pregled naslovov in povzetkov zapisov poiskanega gradiva, izločanje nerelevantnih zapisov ter prvi izbor gradiva,
- pridobitev polnih besedil gradiva, natančnejši pregled polnih besedil, izločanje nerelevantnih študij ter drugi izbor gradiva.

## Zaključek

Znanstvenoraziskovalni proces s tem še ni končan. Sistematičnemu iskanju obstoječih dokazov v znanstvenih virih sledi njihova ocena glede na kakovost in veljavnost ter končni izbor v kvalitativno oz. kvantitativno sintezo (metaanalizo).

Temu sledi širjenje (diseminacija) avtorjevih raziskovalnih dosežkov: pisanje vsebine prispevka z vsemi strukturnimi elementi (IMRAD shema: izvleček, uvod, metode, rezultati, razprava) ter pravilnim in natančnim citiranjem literature.

Primer pisanja Metodologije o sistematičnem iskanju literature:

*Maja 2021 je bilo po protokolu PRISMA izvedeno sistematično iskanje literature v treh korakih. Iskanje po bibliografskih zbirkah PubMed/MEDLINE, Web of Science in Scopus je bilo opravljeno z uporabo iskalnih izrazov: 'tobacco smoking', 'papillomaviridae', 'uterine cervical neoplasms'. Iskalna zahteva je bila sestavljena iz ključnih besed, sopomenk, izrazov iz tezavra in*

*logičnih operaterjev. Iskanje smo omejili na literaturo v angleškem jeziku. Po deduplikaciji so bili bibliografski zapisi o virih v drugem koraku pregledani glede vključitvenih in izključitvenih meril za izbor dokumentov po naslovu in povzetku. Izključili smo vsa gradiva, ki niso bila napisana v angleškem jeziku. Temu je sledil natančnejši pregled polnih besedil in nadaljnje izločanje nerelevantnih študij. Pregledane so bile tudi v dokumentih navedene reference za morebitno dopolnitev nabora virov.*

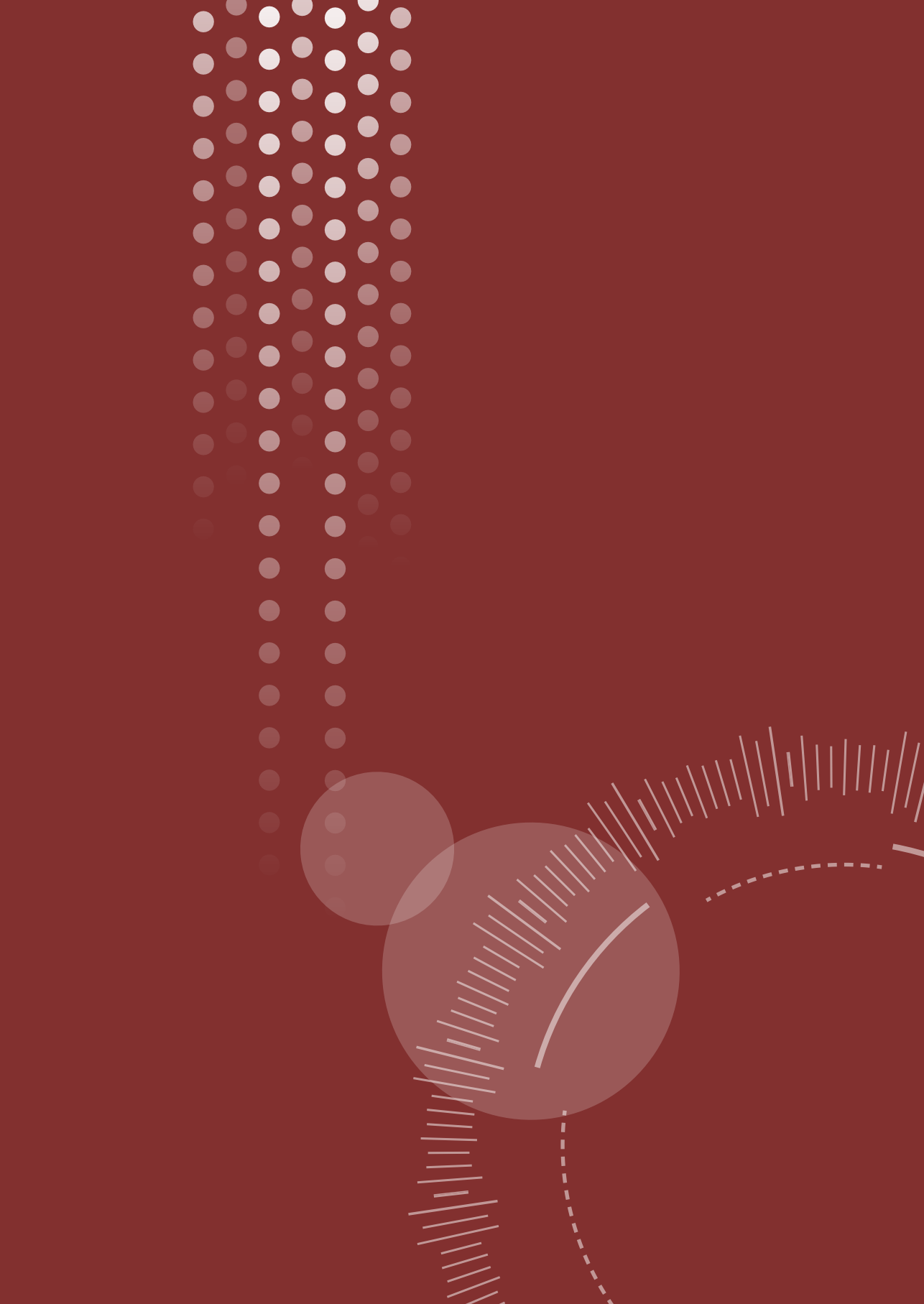
Pisanju sledi iskanje primerne (verodostojne) strokovne/znanstvene revije za objavo izsledkov raziskovalnega dela. Pri izboru za objavo so najbolj zaželeni objave v revijah, indeksiranih v zbirkah Web of Science in Scopus, predvsem zaradi citatnih indeksov, ki omogočajo spremljanje odmevnosti objave v mednarodnem okolju. Po izboru ustrezne revije avtor pošlje rokopis uredništvu revije v recenzijo. Recenzenti besedilo pregledajo, ga odobrijo, prosijo za dopolnila ali pa ga v celoti zavrnejo. Po odobritvi končnega besedila sledi založnikova objava izsledkov raziskave.

---

## Viri:

1. Shumaker D. The embedded librarian : innovative strategies for taking knowledge where it's needed. Medford: Information Today; 2012.
2. Boland A, Cherry MG, Dickson R, ur. Doing a systematic review : a student's guide. 2nd ed. London: Sage; 2017.
3. oster MJ, Jewell ST, ur. Assembling the pieces of a systematic review: guide for librarians. Lanham: Rowman & Littlefield; 2017.
4. Gough DA, Oliver S, Thomas J, ur. An introduction to systematic reviews. 2nd ed. London: Sage; 2017.
5. Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlius J, Bramer W, Chowdhury R, Franco OH. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. Eur J Epidemiol. 2020 Jan;35(1):49–60.
6. Eden J, ur. Finding what works in health care: standards for systematic reviews. Washington: The National Academies Press; 2011.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar;372:n71.

8. Bramer WM, de Jonge GB, Rethlefsen ML, Mast F, Kleijnen J. A systematic approach to searching: an efficient and complete method to develop literature searches. *J Med Libr Assoc.* 2018 Oct;106(4):531–41.
9. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev.* 2017 Dec;6(1):245.
10. Mann M. Advanced search techniques: a guide to the developing a search strategy for a systematic review, paper presentation ICML + EAHIL 2017. Dublin: European Association for Health Information and Libraries; 2017.
11. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol.* 2016 Jul;75:40–6.
12. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [spletna stran na internetu]. Oxford: University of Oxford; 2021 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.prisma-statement.org/>.
13. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) Checklist [spletna stran na internetu]. Oxford: CASP UK; 2023 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.
14. A Risk of Bias Assessment tool for Systematic Reviews (ROBIS) [spletna stran na internetu]. Bristol: University of Bristol; 2023 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/robis/>.
15. Checklist for the Quality Assessment of Systematic Reviews (AMSTAR) [spletna stran na internetu]. Ottawa: AMSTAR; 2021 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://amstar.ca/>.
16. COCHRANE handbook for systematic reviews of interventions [spletna stran na internetu]. London: The Cochrane Collaboration; 2023 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://training.cochrane.org/handbook>.



## 14. poglavje

# INDEKSIRANJE IN CITIRANJE STROKOVNE LITERATURE

David Ožura

## INDEKSIRANJE STROKOVNE LITERATURE

Do šestdesetih let prejšnjega stoletja je bilo kot merilo vrednotenja kakovosti raziskovalne (znanstvene) uspešnosti v veljavi mnenje strokovnjakov (kvalitativna, strokovna ocena ali recenzija), ki je še dandanes nepogrešljiv del vsake presoje znanstvenih dosežkov. V zadnjih desetletjih so se z nastankom novih informacijskih tehnologij, vedno hitrejšim razvojem znanosti, eksponentno rastle znanstvene produkcije ter potrebo po objektivnem načinu vrednotenja pojavili tudi kvantitativni načini vrednotenja raziskovalne uspešnosti na podlagi bibliografskih in citatnih zbirk.

Temelje za indeks znanstvenih citatov (Citation Indeks, pozneje znan kot Science Citation Index) je po naročilu ameriškega Nacionalnega inštituta za zdravje postavil jezikoslovec in knjižničar Eugen Garfield. **Citatni indeksi** so

bili v začetku zasnovani kot pomoč raziskovalcem pri iskanju ustrezne literature na določeno temo – s sledenjem citatom je lahko raziskovalec zbiral (iskal) med seboj vsebinsko povezana gradiva, saj citatne zbirke poleg bibliografskih (meta)podatkov o posamičnih prispevkih (člankih) vsebujejo tudi podatke o navedeni literaturi (citatih).

Najbolj znani so citatni indeks znanosti SCI (angl. Science Citation Index), indeks citiranosti družbenih ved SSCI (angl. Social Science Citation Index) in indeks citiranosti umetnosti in humanistike AHCI (angl. Arts & Humanities Citation Index). Ti citatni indeksi se nahajajo tudi v zbirki Web of Science Core Collection na platformi Web of Science (WoS) podjetja Clarivate Analytics iz ZDA.

Citatni indeksi se uporabljajo predvsem kot orodje za bibliometrijske analize posamičnega avtorja, raziskovalne skupine, organizacije, analize določenega strokovnega področja ter – najpomembneje – kot orodje za vrednotenje raziskovalnega dela. Po svetu se je uveljavilo ocenjevanje raziskovalnega dela v obliki kombinacije med seboj (tesno) povezanih meril: objektivnih, kvantitativnih meril, med katerimi je najpogostejša bibliometrijska analiza citiranja, ter subjektivnih, kvalitativnih meril, praviloma ocen strokovnjakov (recenzij).

Eno najbolj splošno uporabljenih meril za vrednotenje kakovosti raziskovalnega dela je **dejavnik vpliva revije IF** (angl. Journal Impact Factor). Dejavnik vpliva revije je merilo pogostosti, ki pove, kolikokrat je povprečni članek iz določene revije citiran v določenem letu. Dejavnik vpliva revije v letu 2022 na primer izračunamo tako, da število citatov iz leta 2022 za članke, objavljene v letih 2021 in 2020, delimo s številom vseh člankov, ki so bili v letih 2021 in 2020 v tej reviji objavljeni.

$$IF (\text{leto } x) = \frac{\text{št. citatov v letu } x}{\text{vsota objav v zadnjih dveh letih } (x - 1, x - 2)}$$

Faktografsko zbirko podatkov Poročila o citiranju revij JCR (angl. Journal Citation Reports) vsako leto izda Clarivate Analytics. Vsebuje zapise s podatki o IF za mednarodno pomembnejše serijske publikacije (preko 12.000 revij, tudi odprto dostopnih) iz zbirke Web of Science Core Collection, ki vsebuje preko 250 različnih znanstvenih področij. JCR temelji na indeksih citiranosti SCI, SSCI in AHCI.

Za vključitev v zbirko Core Collection mora revija izpolnjevati določene standarde: kontinuiteta izhajanja, upoštevanje mednarodnih založniških standardov (naslov objave, poln naslov vseh avtorjev, izvleček, popolna bibliografska informacija za vse citirane reference). Uporaba angleškega jezika je zelo zaželena, prevod v angleški jezik pa je zahtevan za osnovne bibliografske informacije (naslov, ključne besede in izvleček), uredništvo revije mora prav tako imeti uveljavljen recenzijski postopek. Na področju medicine morajo uredniki slediti priporočilom in standardom, ki jih opredeljujejo:

- Mednarodna organizacija urednikov medicinskih revij ICMJE (angl. International Committee of Medical Journal Editors),
- Odbor za etiko objavljanja COPE (angl. Committee on Publication Ethics),
- Odbor za etiko objavljanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij WAME (angl. World Association of Medical Editors).

SNIP (*angl.* Source Normalized Impact per Paper) je merilo citiranosti, ki vsebuje zapise s podatki o dejavniku vpliva znanstvenih publikacij, ki jih pokriva zbirka podatkov Scopus. SNIP upošteva triletno obdobje citiranja ter razlike med znanstvenimi vedami ter širše pokriva družboslovje in humanistiko. Ostali indeksi v zbirki podatkov Scopus so: CiteScore metrics, SCImago Journal Rank (SJR).

Alternative najbolj uveljavljenim meritvam citiranosti revij najdemo tudi v drugih podatkovnih zbirkah z indeksi, kot so: Index Copernicus, Periodicals Index Online (ProQuest), Eigen Factor, Google Učenjak.

Poznamo tudi merila, ki merijo odmev posameznika. Najbolj znan je **h-indeks**. Osnova za merjenje vpliva posameznega znanstvenika je število objavljenih člankov in število citatov, ki so jih ti prejeli.

Slovenija je ena redkih držav, ki ima vse vrste knjižnic povezane v **enoten nacionalni knjižnični informacijski sistem**, imenovan **COBISS.SI**. V okviru enotnega knjižničnega informacijskega sistema je urejen sistem vodenja bibliografij raziskovalcev – **nacionalni informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti (SICRIS)** je neposredno povezan z nacionalnim knjižničnim informacijskim sistemom. Nacionalna bibliografija raziskovalcev je hkrati povezana z mednarodnima bibliografskima zbirkama podatkov Web of Science in Scopus. Razvrstitev bibliografskih prispevkov je določena z dokumentom Tipologije dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS. Ustreznost razvrstitve bibliografskih enot spremljajo in preverjajo Osrednji

specializirani informacijski centri (OSIC) za posamezna predmetna področja. Za področje medicine izvaja dejavnosti osrednjega specializiranega informacijskega centra Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko (IBMI) na Medicinski fakulteti v Ljubljani.

Slovenski nacionalni informacijski sistem je nepogrešljiva informacijska podlaga za vrednotenje raziskovalne uspešnosti raziskovalcev v okviru Javne agencije za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS) in habilitacijske postopke v visokem šolstvu. Nabor kvantitativnih bibliografskih meril znanstvene in strokovne uspešnosti podrobneje določa Splošni akt o postopkih (so)financiranja in ocenjevanja ter spremljanju izvajanja znanstvenoraziskovalne dejavnosti. Znanstvena uspešnost (kakovost objav (ocena A1) in njihova odmevnost (število čistih citatov)) se v sistemu SICRIS izražata kvantitativno s točkovanjem znanstvenih del (znanstveni članki, znanstvene monografske publikacije, samostojni znanstveni sestavki, poglavja v monografskih publikacijah ter znanstveni prispevki na konferencah, objavljenih v zbornikih recenziranih znanstvenih prispevkov). Strokovna uspešnost se izraža kvantitativno s točkovanjem strokovnih del (strokovni članki in drugi sestavni deli, monografije in druga zaključena dela, izvedena dela in sekundarno avtorstvo).

Raziskovalec se lahko namesto za objavo izsledkov svoje raziskave v ugledni mednarodni reviji odloči tudi za objavo v slovenski reviji. V Sloveniji izdana revija je lahko uvrščena v mednarodne zbirke podatkov in v celoti izhaja v tujem/angleškem jeziku (npr. *Radiology & Oncology*) ali pa so samo naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov prevedeni v angleščino (npr. *Onkologija*, *Rehabilitacija*). Nekatere revije niso vključene v mednarodne bibliografske zbirke podatkov, a se kljub temu upoštevajo pri kategorizaciji znanstvenih publikacij, saj so uvrščene na ARIS seznam revij BIBLIO-B (npr. *Revija za zdravstvene vede*). Tudi revije, ki izhajajo v slovenskem jeziku, imajo pomembno vlogo, saj bogatijo slovensko (medicinsko) terminologijo ter prispevajo k razvoju stroke. Slovenska nacionalna strategija dodatno določa, da domače znanstvene revije, ki izhajajo s pomočjo javnih sredstev, zagotovijo odprti dostop do svojih vsebin, ter si prizadeva za odprtost znanstvenih monografij, ki se nanašajo na rezultate iz nacionalno financiranih raziskav.

**Odprta znanost** predstavlja del celovitih in obsežnih sprememb znanstvenoraziskovalnega dela. Slovenska določila o odprti znanosti so v skladu z določili



Evropske komisije, tj. z Evropskim raziskovalnim prostorom (European Research Area - ERA) ter vključujejo predvsem takojšen odprti dostop do rezultatov raziskav, odgovorno vrednotenje znanstvenoraziskovalnega dela v skladu z načeli odprte znanosti in vključevanje zainteresirane javnosti v znanstvenoraziskovalno delo (občanska znanost). Upoštevanje načel odprte znanosti je vključeno v 6. poglavje Resolucije o znanstvenoraziskovalni in inovacijski strategiji Slovenije 2030 (ReZrIS30) in v Zakon o znanstvenoraziskovalni in inovacijski dejavnosti (ZZrID). Izvedbo in vzpostavitev ekosistema odprte znanosti pa podrobneje določata Uredba o izvajanju znanstvenoraziskovalnega dela v skladu z načeli odprte znanosti in Akcijski načrt za odprto znanost.

Vrednotenje znanstvenoraziskovalnega dela se z odprto znanostjo nekoliko spreminja – bistveni so vsebinski dosežki znanstvenoraziskovalnega dela in ne mesto objave oziroma dejavniki vpliva ali druge metrike revije/založnika (Deklaracija o vrednotenju raziskovalnega dela – DORA, COARA Agreement on Reforming Research Assessment, Leiden Manifesto for Research Metrics). Vrednotenje v odprti znanosti temelji predvsem na celovitem vrednotenju na podlagi vsebine raziskav (vrednotenje kakovosti in vpliva znanstvenoraziskovalnega dela z uporabo odgovornih metrik, odprti recenzentski postopki), spodbujanju sodelovanja (povezovanje in vključevanje zainteresirane javnosti v raziskovalni proces) in deljenju vseh rezultatov po načelih FAIR (zgodnje deljenje, odprt dostop, kolikor je mogoče, in zaprt dostop, kolikor je nujno).

V okviru raziskav, sofinanciranih z javnimi viri najmanj v višini 50 %, mora financer zahtevati, izvajalec znanstvenoraziskovalne dejavnosti pa zagotoviti odprt dostop do vseh recenziranih znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov ter drugih rezultatov raziskav. Avtor pri tem obdrži materialne avtorske pravice in je pri objavi publikacije založniku dovoli objavo (angl. licence to publish). Pogoji uporabe publikacije so označeni z licencami, najpogosteje so to Creative Commons licence (CC licence). Večinoma jih določi avtor sam ali pa založnik v svoji založniški politiki.

Odprti raziskovalni podatki morajo biti objavljeni ali drugače dostopni po načelih FAIR (najdljivost, dostopnost, interoperabilnost in ponovna uporaba). Zahtevana je priprava in redno posodabljanje načrta ravnanja z raziskovalnimi podatki - NRRP (angl. data management plan - DMP). Raziskovalni podatki in drugi rezultati raziskav morajo biti shranjeni v zaupanja vrednih repozitorijih in odprto dostopni prek repozitorijev čim prej po nastanku, najpozneje

pa ob izteku pogodbe o sofinanciranju. V Sloveniji imamo naslednje OpenA-IRE kompatibilne repozitorije: repozitoriji Univerz v Ljubljani, Mariboru, na Primorskem in v Novi Gorici, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS).

Med prednosti odprtega dostopa štejemo lažji dostop in večjo branost objavljenih del, hitrejše širjenje znanstvenih izsledkov, večjo možnost citiranosti. Raziskovalci, ki lahko do objav rezultatov raziskovalnega dela drugih dostopajo brez ovir, bodo takšna dela prebrali, presodili njihovo kakovost in se odločili za morebitno navedbo v svojih delih.

## CITIRANJE STROKOVNE LITERATURE V MEDICINI

Strokovno besedilo, ki temelji na raziskovalnem delu, se od drugih besedil loči z doslednim sklicevanjem na ustrezne vire, npr. na članek v strokovno-znanstveni reviji, na monografijo ali spletno mesto na internetu. Seznam literature na koncu besedila je za strokovni prispevek enako pomemben kot ideja za njegov nastanek in vsebina z vsemi strukturnimi elementi (IMRAD shema: izvleček, uvod, metode, rezultati, razprava).

Obstaja več pomembnih razlogov, zakaj je treba vire pravilno citirati in navajati:

- to je naša moralna odgovornost za priznanje avtorjev virov, ki jih navajamo,
- s tem pokažemo, kako poglobljeno smo raziskali vire določenega strokovnega področja, jih upoštevali in ovrednotili,
- hkrati pokažemo lastno izvirnost,
- omogočimo bralcu, da si ustvari lasten pogled na vrednost virov, ki smo jih v naši raziskavi uporabili, ter da lahko te vire tudi poišče,
- razlikujemo med svojimi idejami in mnenji ter idejami in mnenji drugih bodisi da prikažemo stališče nekoga, ki mu želimo oporekati, bodisi da pokažemo vire, ki smo jih uporabljali, da bi spodbudili ali podprli naše ideje,
- poudarimo pomembne trditve s citiranjem, parafraziranjem ali povzemanjem izvirnega besedila,

- s citiranjem se izognemo plagiatorstvu (krajci intelektualne lastnine),
- sporno je citiranje z namenom samopromocije avtorja (avtocitati), urednika ali recenzenta,
- izogibati se je treba navajanju prispevkov v spornih revijah (predatorskih ali plenilskih revijah).

Citati in bibliografske navedbe se med seboj razlikujejo glede na:

- vrsto informacijskega vira, ki ga citiramo;
- način citiranja, ki ga zahtevajo akademske ustanove, organizacije in združenja, založniki ali uredništva znanstvenih monografij in revij, posamezno strokovno področje.

Vrste informacijskih virov: monografije, serijske publikacije (revije), posamično poglavje iz monografije ali zbornika, prispevek iz revije, zvočni in video posnetki, elektronski viri itd.

Obstaja več različnih načinov citiranja (stilov citiranja). Med njimi so najbolj znani **harvardski citatni stil** (Harvard University), **čikaški stil** (The University of Chicago), **APA** (American Psychological Association), **ACS** (American Chemical Society), **IEEE** (Institute of Electrical and Electronics Engineers), **MLA** (Modern Language Association), **AMA** (American Medical Association) in **vancouverški način citiranja**, ki si ga bomo v našem prispevku natančneje pogledali, saj se pogosto uporablja v medicini in sorodnih vedah.

Mednarodni standard ISO 690 nam podaja smernice (splošna pravila) za pripravo bibliografskih navedb (ISO 690 za klasične in ISO 690-2 za elektronske vire).

Kljub raznolikim stilom citiranja se ti med seboj običajno razlikujejo le po vrstnem redu posamičnih bibliografskih elementov in uporabi ločil (narekovaji ali poševni tisk, velike ali male črke, pike ali vejice, uporaba oklepajev, dvopičij itd.), vsem stilom pa je skupno to, da navajajo vse osnovne bibliografske elemente, ki omogočajo prepoznavanje uporabljenega gradiva:

- Kdo je napisal, uredil ali prevedel besedilo? Z drugimi besedami: kdo ga je ustvaril?
- Kateri podatki identificirajo besedilo (naslov in podnaslov dela, številka zvezka, številka izdaje ali druge identifikacijske informacije, številke strani)?
- Kdo ga je objavil (ime založnika, naslov revije ali časopisa, naslov zbirke ali serije, v kateri se delo pojavlja)?

- Kdaj je bilo besedilo objavljeno (leto objave, mesec ali določen dan)?
- Kje se ga da najti (spletni vir (v obliki URL-ja) ali ime zbirke podatkov)?

Poznamo neposredno (dobesedno) in posredno citiranje (navajanje besed nekoga ali delov besedila) v samem besedilu (angl. citation in text):

- **Neposredno citiranje vira**  
Neposredno citiramo, ko izvirno besedilo navedemo dobesedno. Citati naj bodo čim krajši, smiselno vključeni v besedilo in se morajo povsem ujemati z izvirnikom. Če je citat predolg, ga skrajšamo tako, da nepomembno izpustimo in manjkajoči del nadomestimo s tremi pikami v oklepaju [...].
- **Posredno citiranje vira**  
Izvirno besedilo lahko parafraziramo (z lastnimi besedami razložimo že znano tematiko) ali ga povzamemo (izvirno besedilo strnemo v povzetku, kjer na kratko povzamemo glavno misel).

V seznam literature in virov vključimo le bibliografske opise citiranih virov. Na morebitne druge relevantne vire, ki jih je avtor odkril, ni pa jih uporabil (citiral), lahko opozorimo v sprotnih opombah.

Vsaka akademska ustanova od svojih študentov zahteva, da se pri svojem pisnem raziskovalnem delu sklicujejo, in vaši mentorji bodo od vas pričakovali, da to storite natančno, jasno in jedrnato. Akademske ustanove v ta namen običajno izdajo navodila za citiranje virov v besedilu ter njihove navedbe v seznamu citiranih virov.

V pričujočem prispevku kot primer citiranja podrobneje predstavljamo vancouverški način citiranja. Ta slog sklicevanja se pogosto uporablja v medicini in znanstvenih revijah, pa tudi v nekaterih humanističnih vedah. Pravila stila je določil Mednarodni odbor urednikov medicinskih revij (International Committee of Medical Journal Editors) in jih povzel v ICMJE priporočilih *Recommendations for the conduct, reporting, editing and publication of scholarly work in medical journals* (prej poznanih pod imenom *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*). Vancouverški stil je podrobno opisan v elektronski knjigi *Citing medicine: The NLM style guide for authors*. Vancouverški način citiranja, z nekaj malenkostnimi spremembami, uporablja priznana revija *The British medical journal – BMJ* (založnik Springer Nature), v Sloveniji tudi revija *Onkologija*, ki jo izdaja Onkološki inštitut Ljubljana.

## Primer vancouverskega načina citiranja v besedilu in v seznamu literature in virov:

V besedilu kot oštevilčene (numerične) reference

*Since its introduction by Morton in 1992, sentinel lymph node biopsy (SLNB) is now becoming a standard of care for staging of patients with clinical stage I and II cutaneous melanoma or breast cancer.<sup>(1-3)</sup> Sentinel lymph node (SLN) predicts the status of regional nodal basin and its surgical recovery nears 100%.<sup>(4)</sup> The standard of treatment for positive SLN is completion lymph node dissection (CLND).<sup>(5)</sup> Specifically, in the inguinal region the extent of CLND is not yet clearly defined. Both inguinal and inguino-iliac/obturator lymph node dissection are being performed.*

ter v seznamu literature in virov, ki je urejen po numeričnem vrstnem redu, kot si sledijo reference, citirane v besedilu. Numerični vrsti red je značilen stil navajanja v recenziranih medicinskih znanstvenih revijah.

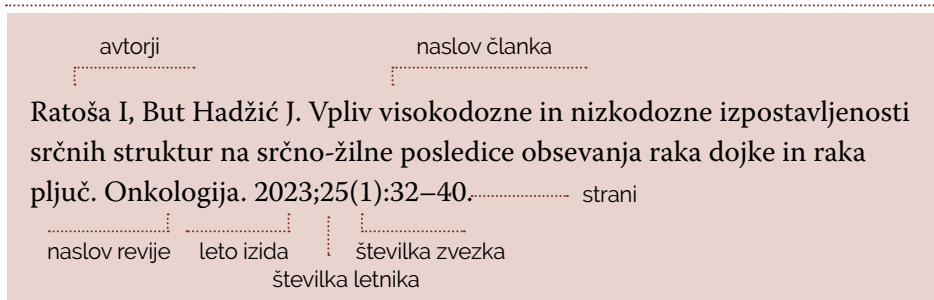
### References:

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392–9.
2. Momennezhad M, Zakavi SR, Kakhki VRD, Jangjoo A, Ghavamnassiri MR, Sadeghi R. Scatterogram: a method for outlining the body during lymphoscintigraphy without using external flood source. *Radiol Oncol.* 2011;45:184–8.
3. Polom K, Murawa D, Michalak M, Murawa P. Sentinel node biopsy in breast cancer using infrared laser system first experience with PDE camera. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2011;16:82–6.
4. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer.* 2000;89:236–41.
5. Pilko G, Zgajnar J, Music M, Hocevar M. Lower tumour burden and better overall survival in melanoma patients with regional lymph node metastases and negative preoperative ultrasound. *Radiol Oncol.* 2012;46(1):60–8.

Pravila vancouverskega citiranja literature določajo, da naslove revij krajšamo. Kratice najdemo v katalogu National Library of Medicine (MEDLINE zbirki): [www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals).

# Najpogostejši primeri navajanja osnovnih bibliografskih podatkov vancouverškega načina citiranja v seznamu literature in virov:

## Sestavni deli (članki)

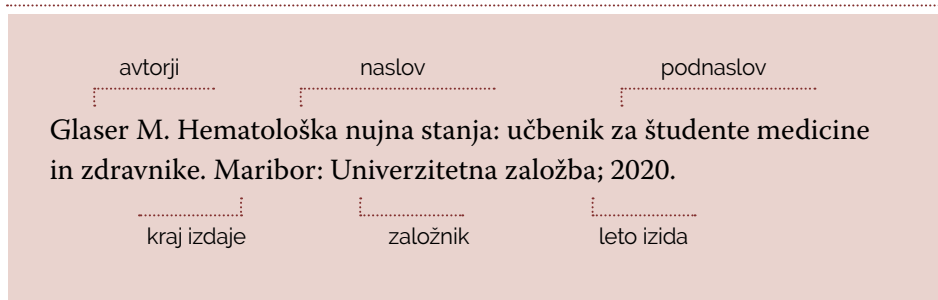


- Članek v reviji z enim avtorjem  
Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) naslov revije. Leto izida ali objave; številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.
  - Škof E. Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA 1 and BRCA 2 genes. Onkologija. 2021;25(1):12-16.
  - Smole A. Cancer immunotherapy with CAR T cells: well-trodden paths and journey along lesser-known routes. Radiol Oncol. 2022;56(4):409–419.
- Članek v reviji z dvema ali več avtorji  
Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) naslov revije. Leto izida ali objave; številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.
  - Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. J Fam Pract. 2001;50:589–594.
  - Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13(1):8–10.
  - Zdravec Zaletel L, Homar V. Celostna rehabilitacija po raku dojke : kaj vse bo dostopno vašim pacientkam. Družinska medicina. 2020;18(36):30-31.

- Članek v reviji z več kot šestimi avtorji  
Navedemo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navedemo prvih šest avtorjev in dodamo et al.
  - Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol.* 2022;168:256–264.
  - Chicas-Sett R, Zafra J, Rodriguez-Abreu D, Castilla-Martinez J, Benitez G, Salas B, et al. Combination of SABR with anti-PD-1 in oligoprogressive non-small cell lung cancer and melanoma: Results of a prospective multicenter observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(4):655–665.
  - Rotovnik-Kozjek N, Božič T, Kogovšek K, Štabuc B, Petrica L, Berlec K, et al. Slovenska priporočila za obravnavo odraslih bolnikov s kronično odpuvedjo prebavil. *Onkologija.* 2021;25(1):86–93.
- Članek iz revije, katerega avtor ni znan
  - Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe.* 1998;2: 8–10.
- Članek iz revije, katerega avtor je organizacija
  - Women’s Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. *Br Med J.* 2001;322:27–8.
- Članek iz suplementa revije z volumnom in številko
  - Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994;102(Suppl 2):275–82.
  - Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women’s psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(Suppl 2):89–97.
- Članek, objavljen v elektronski obliki pred njegovo tiskano različico (angl. epub ahead of print)
  - Panjan M, Boltezar L, Novakovic S, Kokovic I, Jezersek Novakovic B. Correlation of t(14;18) translocation breakpoint site with clinical characteristics in follicular lymphoma. *Radiol Oncol.* 2023 Jul 13. doi: 10.2478/raon-2023-0030. Epub ahead of print.

- Cen M, Li X, Guo B, Jonnagaddala J, Zhang H, Xu XS. DPSeq: A novel and efficient digital pathology classifier for predicting cancer biomarkers using sequencer architecture. *Am J Pathol.* 2023 Sep 27. doi: 10.1016/j.ajpath.2023.09.006. Epub ahead of print.
- Članek v tisku / v pripravi (angl. in press / forthcoming).  
Sklicevanje na prispevke, sprejete (recenzirane), vendar še neobjavljene, mora biti označeno kot »v tisku / v pripravi«  
V kolikor je že znano navedemo tudi: številka letnika (številka zvezka): strani prispevka.
  - Savinainen KJ, Helenius MA, Lehtonen HJ, Visakorpi T. Overexpression of EIF3S3 promotes cancer cell growth. *Prostate.* V tisku 2006.

## Monografije



- Knjiga z enim avtorjem  
Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.
  - Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998.
  - Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1997.
- Knjiga z dvema avtorjema  
Priimek avtorja, začetnica imena in priimek avtorja, začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.
  - Foster MJ, Jewell ST, ur. Assembling the pieces of a systematic review: guide for librarians. Lanham: Rowman & Littlefield; 2017.
 Če je avtorjev več kot šest, navedemo prvih šest avtorjev in dodamo et al.



- Knjiga z enim ali več uredniki  
Priimek avtorja, začetnica imena ur. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.
  - Eden J, ur. Finding what works in health care : standards for systematic reviews. Washington: The National Academies Press; 2011.
  - Foster MJ, Jewell ST, ur. Assembling the pieces of a systematic review: guide for librarians. Lanham: Rowman & Littlefield; 2017.
  - Boland A, Cherry MG, Dickson R, ur. Doing a systematic review : a student's guide. 2nd ed. London: Sage; 2017.
- Knjiga, katere avtor je organizacija  
Ime organizacije. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.
  - World Health Organization, Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2005.
- Prispevek ali poglavje v knjigi  
Priimek avtorja poglavja, začetnica imena. Naslov prispevka ali poglavja. V: priimek avtorja (urednika), začetnica imena. ur. Naslov knjige: podnaslov. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave. Strani prispevka ali številka poglavja (pogl.).
  - Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, ur. Family medicine. 5th ed. New York: Springer; 1999. Str. 32–36.
  - Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojke. V: Takač, I, Arko, D, ur. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2020. Str. 49–56.
- Prispevek iz zbornika  
Priimek avtorja prispevka, začetnica imena. Naslov prispevka. V: priimek urednika, začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: založnik; leto izida ali objave. Strani prispevka.
  - Kloboves-Prevodnik V. Aspiracijska biopsija s tanko iglo v diagnostiki raka dojke. V: Novaković S, ur. 34 onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; Onkološki inštitut; 2022. Str. 32–6.
  - Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Florjančič M. Prevenirava raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi. V: Primic-Žakelj M, Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017. Str. 7–11.

- Konferenčni zbornik
  - Harnden P, Joffe JK, Jones WG, ur. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
  - Kramar P, Miklavčič D, Mir LM, ur. Electroporation-based technologies and treatments: proceedings of the international scientific workshop and postgraduate course, November 11–17, 2018, Ljubljana, Slovenia. Ljubljana: Založba FE; 2018.
  - Tuš M, ur. Sodobni izzivi onkološke farmacije 2021: strokovni posvet: zbornik prispevkov. Ljubljana 2021: Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2021.
- Objavljeni znanstveni ali strokovni prispevek na konferenci
 

Priimek avtorja prispevka, začetnica imena. Naslov prispevka. V: priimek urednika, začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: založnik; leto izida ali objave. Strani prispevka.

  - Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford; 2002. Str. 76.
  - Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. V: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, ur. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. Str. 182–91.
- Diplomsko ali magistrsko delo ali doktorska disertacija
 

Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov: podnaslov. Diplomsko delo/Magistrsko delo/Disertacija. Kraj izdaje: univerza, fakulteta; leto izida ali objave.

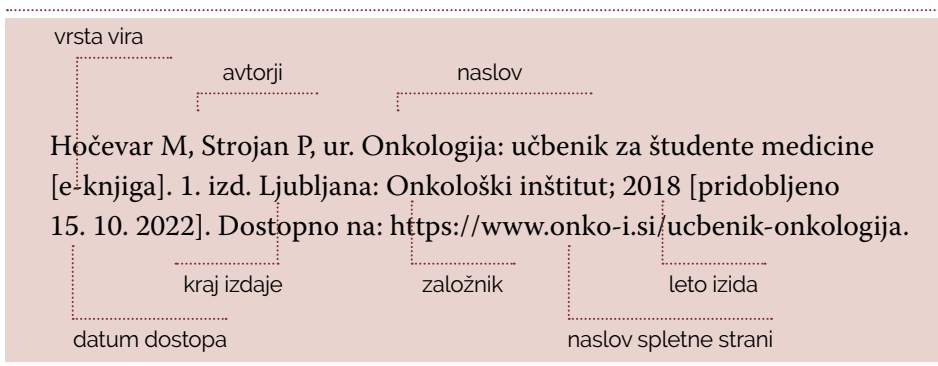
  - Krajc M. Genetika v javnem zdravju: primer epidemiološkega pristopa k dednemu raku dojke v Sloveniji: diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.
  - Serša G. Tumorski nekrozni faktor v radioterapiji eksperimentalnih malignih tumorjev: disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1988.

- Slovarj
  - Likar M. Medicinski slovar: slovensko-angleški, angleško-slovenski. Radovljica: Didakta; 2009.
  - Albert DM, ur. Dorland's illustrated medical dictionary. 33rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.
- Uradni dokumenti (zakoni, predpisi, pravilniki)
 

Naslov (kratica zakona ali predpisa). Kraj izdaje: izdajatelj/glasilo in številka; leto izida ali objave.

  - Statut Slovenskega zdravniškega društva Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1977.

## Informacijski viri na internetu



- Spletne strani
 

Avtorstvo ali vir, leto izida ali objave. Naslov spletne strani ali spletnega dokumenta. [spletna stran na internetu] Kraj izdaje ali objave: založnik; leto izida ali objave [datum posodobitve, če je na voljo] [Datum dostopa]. Dostopno na: spletni naslov ali URL.

  - Univerzitetni klinični center Ljubljana [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Univerzitetni klinični center; 2000–2023 [pridobljeno 13. 9. 2023]. Dostopno na: <https://www.kclj.si/>.
  - Nacionalni inštitut za javno zdravje[spletna stran na internetu]. Ljubljana: Nacionalni Inštitut za javno zdravje RS; 2022 [pridobljeno 13. 9. 2023]. Dostopno na: <https://nijz.si/>.

- AMA: helping doctors help patients [spletna stran na internetu]. Chicago: American Medical Association; 1995-2007 [pridobljeno 13. 8. 2012]. Dostopno na: <http://www.ama-assn.org/>.
- Članek, objavljen v elektronski obliki (e-članek)  
Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. [e-članek] (Skrajšani) naslov revije. Leto izida ali objave; številka letnika (številka zvezka): strani prispevka [Datum dostopa]. Dostopno na: DOI oz. URL.
  - Vrankar M, Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, et al. [e-članek] Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. *Onkologija*. 2023;27(1),30–88 [pridobljeno 3. 3. 2023]. Dostopno na: <https://doi.org/10.25670/oi2023-005on>.
- Knjiga, objavljena v elektronski obliki (e-knjiga)  
Priimek avtorja, začetnica imena. Naslov. [e-knjiga] Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: založnik; leto izida ali objave.  
Če je e-knjiga dostopna na spletu (online), se na koncu zapišejo podatki: [Datum dostopa] Dostopno na: naslov spletne strani ali vira in spletni naslov ali URL.
  - Varon J. *Handbook of critical and intensive care medicine* [e-knjiga]. 2nd ed. New York: Springer; 2010 [pridobljeno 15.1.2023]. Dostopno na: [doi:10.1007/978-0-387-92851-7](https://doi.org/10.1007/978-0-387-92851-7).
  - Hočevar M, Strojjan P, ur. *Onkologija: učbenik za študente medicine* [e-knjiga]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [pridobljeno 15.10.2022]. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/ucbenik-onkologija>.

---

## Viri

1. Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS [spletna stran na internetu]. Maribor: Institut informacijskih znanost (IZUM); 2023 [pridobljeno 27. 3. 2023]. Dostopno na: [https://home.izum.si/cobiss/bibliografije/tipologija\\_slv.pdf](https://home.izum.si/cobiss/bibliografije/tipologija_slv.pdf).
2. Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji (SICRIS) [spletna stran na internetu]. Maribor: Institut informacijskih znanost (IZUM); 2022 [pridobljeno 27. 1. 2023]. Dostopno na: <https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl>.

3. Splošni akt o postopkih (so)financiranja in ocenjevanja ter spremljanju izvajanja znanstvenoraziskovalne dejavnosti [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost; 2022 [pridobljeno 27. 1. 2023]. Dostopno na: <https://www.arrs.si/sl/akti/23/prav-sof-ocen-sprem-razisk-dej-jan23.asp>.
4. Nacionalna strategija odprtega dostopa do znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov v Sloveniji 2015–2020 [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Vlade Republike Slovenije; 2015 [pridobljeno 27. 1. 2023]. Dostopno na: [https://www.gov.si/assets/ministrstva/MIZS/Dokumenti/ZNANOST/Strategije/Nacionalna\\_strategija\\_odprtega\\_dostopa.pdf](https://www.gov.si/assets/ministrstva/MIZS/Dokumenti/ZNANOST/Strategije/Nacionalna_strategija_odprtega_dostopa.pdf).
5. Resolucija o znanstvenoraziskovalni in inovacijski strategiji Slovenije 2030. Uradni list Republike Slovenije. 2022;49:2961–2967.
6. Zakon o znanstvenoraziskovalni in inovacijski dejavnosti. Uradni list Republike Slovenije. 2021;186:10929–10955.
7. Uredba o izvajanju znanstvenoraziskovalnega dela v skladu z načeli odprte znanosti. Uradni list Republike Slovenije. 2023;59:5107–5110.
8. Akcijski načrt za odprto znanost za izvedbo Ukrepa 6.2: Odprta znanost za izboljšanje kakovosti, učinkovitosti in odzivnosti raziskav v okviru Resolucije o znanstvenoraziskovalni in inovacijski strategiji Slovenije 2030. [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Vlade Republike Slovenije; 2023 [pridobljeno 30. 6. 2023]. Dostopno na: [https://www.gov.si/assets/ministrstva/MVZI/Znanost/Dokumenti/AN\\_VG\\_5.docx](https://www.gov.si/assets/ministrstva/MVZI/Znanost/Dokumenti/AN_VG_5.docx).
9. Južnič, P. Bibliometrija: gradivo s predavanj. Ljubljana: Univerza v Ljubljani Filozofska fakulteta Informacijska znanost z bibliotekarstvom; 2014.
10. Ambrožič M, Steinbuch M, Gabron-Vuk C, Golob J, Urbanija J, Zwitter S, et al. Informacijsko opismenjevanje: priročnik za delo z informacijskimi viri. 1. natis. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za šolstvo; 2004.
11. Pears R, Shields G., ur. Cite them right: the essential referencing guide. 11th revised and expanded ed. London: Macmillan International Higher Education/Red Globe Press, an imprint of Springer Nature Limited; 2019.
12. Pears R, Shields G. ur. Cite them right: the essential referencing guide. 11th revised and expanded ed. London: Macmillan International Higher Education/Red Globe Press, an imprint of Springer Nature Limited; 2019.
13. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals [spletna stran na internetu]. Philadelphia: International Committee of Medical Journal Editors; 2023 [posodobljeno maj 2023; pridobljeno 3. 9. 2023]. Dostopno na: <https://www.icmje.org/recommendations/>.
14. Patrias K., ur. Citing Medicine: The NLM style guide for authors, editors, and publishers [e-knjiga]. 2nd ed. Bethesda: National Library of Medicine; 2007 [pridobljeno 3. 9. 2023]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.



## 15. poglavje

# FINANCIRANJE AKADEMSKIH KLINIČNIH RAZISKAV

Maja Čemažar

## Uvod

Financiranje kliničnih raziskav je v evropskih državah urejeno različno. Financirajo jih lahko posamezne države prek svojih mehanizmov financiranja ali pa se financirajo v okviru programov EU. Eden takšnih je trenutno potekajoč program »Horizon Europe«. Financiranje je možno tudi prek mednarodnih akademskih združenj, kot je npr. Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka (angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) ali Mednarodna skupina za raziskave pri raku dojk (angl. International Breast Cancer Study Group, IBCSG). Po podatkih Evropske infrastrukturne mreže za klinične raziskave (ECRIN) je med vsemi kliničnimi raziskavami multinacionalnih (mednarodnih) akademskih kliničnih raziskav izjemno malo (3 %) v primerjavi z industrijskimi, pri katerih je delež mednarodnih kar 30 %, kar je v veliki meri posledica zahtevnih regulatornih in zakonodajnih prijavnih zahtev in tudi težav, povezanih s pridobitvijo virov

financiranja. Prijava raziskave je zelo zahteven postopek, ki zahteva izjemno veliko časa in znanja, kar običajno presega okvire zmožnosti raziskovalcev/zdravnikov v posamezni zdravstveni ustanovi.

V Sloveniji je možno pridobiti sredstva za financiranje kliničnih raziskav pri:

- **Javni agenciji za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS) in**
- **Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).**

Za pridobitev sredstev pri eni ali drugi ustanovi je treba izpolnjevati kar nekaj pogojev.

## Pridobivanje sredstev prek ARIS

V Sloveniji se raziskave, tako klinične kot bazične, financirajo večinoma prek ARIS, katere strategija sledi nacionalnemu načrtu raziskovalne in inovacijske dejavnosti s poudarkom na raziskovalnem delu. Financiranje raziskovalnega dela poteka prek različnih razpisov, za katere pa je treba izpolnjevati določene pogoje. Osnovni pogoj za prijavo na razpis je, da je organizacija, v kateri je zaposlen raziskovalec/zdravnik, registrirana in vpisana v register raziskovalnih organizacij pri ARIS. Raziskovalni inštituti ter univerze in visokošolski zavodi, katerih ustanoviteljica je Republika Slovenija, imajo status javne raziskovalne organizacije, javni zdravstveni zavodi pa so uvrščeni v skupino t. i. raziskovalnih organizacij. Ključni pogoj za pridobitev raziskovalnih sredstev iz ARIS je, da je organizacija registrirana in vpisana v evidenco ARIS, vpisani pa morajo biti tudi posamezni raziskovalci. Z vpisom pridobijo šifro raziskovalca (SICRIS številka). Status raziskovalca je treba obnavljati, podobno kot je treba na univerzah izpolnjevati pogoje za izvolitev v znanstvene nazive. Raziskovalci, ki nimajo naziva, pridobljenega na univerzah, imajo možnost izvolitve v znanstvenoraziskovalne nazive v posameznem javnem zdravstvenem zavodu, katerih merila morajo biti skladna s *Pravilnikom o raziskovalnih nazivih ARIS*. V začetku leta 2022 je v Sloveniji začel veljati nov *Zakon o znanstvenoraziskovalni in inovacijski dejavnosti*, ki na novo ureja financiranje raziskovalnega dela v Republiki Sloveniji. Največja novost za javne zdravstvene zavode je ta, da se je uvedlo stabilno financiranje raziskovalne dejavnosti za



vse raziskovalne organizacije, ne samo za tiste, ki imajo status javnih raziskovalnih organizacij. Za pridobitev stabilnega financiranja je treba izpolnjevati določene pogoje, med drugim to, da je zaposlenih dovolj raziskovalcev, da ima organizacija mednarodne projekte in raziskovalne programe ARIS. Dodatna novost v letu 2023 pa je bila ustanovitev Javne agencije za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost RS (ARIS), ki je nasledila Javno Agencijo za raziskovalno dejavnost RS (ARRS) in bo poleg raziskovalnega dela spodbujala tudi dejavnost na področju tehnološkega razvoja in inovacij.

Trenutno ARIS financira raziskave na tri glavne načine:

- **stabilno financiranje,**
- **financiranje raziskovalnih projektov in**
- **financiranje ciljnih raziskovalnih projektov.**

**Stabilno financiranje** zajema institucionalni steber financiranja (sem spadajo upravno – podporna in infrastrukturna dejavnost), programski steber financiranja (sem spadajo raziskovalni programi in mladi raziskovalci), razvojni steber financiranja (namenjen je spodbujanju razvoja novih dejavnosti) in program nacionalnih raziskav, ki jih določa vlada. Z uvedbo stabilnega financiranja se je z novim zakonom preneslo tudi upravljanje in razdeljevanje denarja v okviru stabilnega financiranja na raziskovalne organizacije, kar pomeni večjo samostojnost pri določevanju prioritet raziskovanja, pa seveda tudi večjo odgovornost pri porabi denarja. V Sloveniji trenutno obstaja na področju onkologije devet raziskovalnih programov, ki so vsaj deloma povezani s kliničnim delom oziroma kliničnimi raziskavami.

Poleg raziskovalnih programov ARIS vsako leto razpiše tudi poziv za prijavo **raziskovalnih projektov**. Namenjen je bolj usmerjenemu raziskovalnemu delu, ki je temeljno ali aplikativno. Na ta razpis je možno prijavit klinične raziskave. Raziskovalec, ki prijavlja raziskavo, mora izpolnjevati določene vstopne pogoje, zlasti glede znanstvene odličnosti. Le tako se lahko klasificira kot nosilec projekta. Tudi raziskovalna skupina mora biti ustrezno strokovno sestavljena. Konkurenca pri prijavih na projekte je zelo velika in žal raziskovalci/zdravniki iz javnih zdravstvenih zavodov težje pridobivajo projekte v primerjavi s kolegi iz javnih raziskovalnih zavodov. Vzrok je v manjši znanstveni uspešnosti, saj imajo ob rutinskem kliničnem delu pomembno manj časa, ki ga lahko namenijo raziskovanju.

Tretji način pridobivanja sredstev pri ARIS za klinične raziskave pa je prek mehanizma **ciljnih raziskovalnih projektov**. Teme za ciljne raziskovalne projekte ARIS razpiše skupaj z Ministrstvom za zdravje na podlagi tem, ki so predhodno opredeljene in usklajene z Ministrstvom. Ministrstvo namreč pozove javne raziskovalne organizacije, da predlagajo aktualne teme na področjih, ki jih določi Ministrstvo. Sledi izbira tem, ki so vključene v razpis. Javni zdravstveni zavodi in raziskovalni zavodi s koncesijo k sodelovanju pri izboru tem niso pozvani, kar je razlog, da je uspeh na teh razpisih praviloma slab.

## Pridobivanje sredstev prek ZZZS

Iz tega vira so sredstva za izvajanje kliničnih raziskav dodeljena terciarnim zdravstvenim zavodom prek splošnega dogovora, ki opredeljuje sredstva za izvajanje terciarne dejavnosti. Ta sredstva se delijo v Terciar I in Terciar II. Klinične raziskave sodijo v **Terciar I**. Tudi za pridobivanje sredstev iz tega vira je treba izpolnjevati določene pogoje. Pogoji so opredeljeni v *Pravilniku o pogojih in postopku za pridobitev naziva klinika, klinični inštitut ali klinični oddelek* Ministrstva za zdravje RS. Naziv je treba obnavljati na pet let, zajema pa aktivno delovanje na štirih področjih: strokovnem, strokovno-organizacijskem, pedagoškem in znanstvenoraziskovalnem področju. Poleg aktivnega delovanja na teh področjih mora zavod izpolnjevati tudi pogoje glede števila aktivnih raziskovalcev, števila habilitiranih raziskovalcev in učiteljev, materialne pogoje glede medicinske in raziskovalne opreme ter izkazati ustrezno vključenost v mednarodni prostor, kar se dokazuje z mednarodnimi projekti in sodelovanji v mednarodnih združenjih. Sredstva, ki jih pridobi posamezen terciarni zavod za izvajanje raziskav, se po internih pravilih razdelijo med posamezne raziskovalce/zdravnike. Na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana imajo vsako leto razpis za pridobitev sredstev za namen kliničnih raziskav v okviru terciarne dejavnosti. Z letom 2023 je mogoče na podoben način sredstva pridobiti tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

## Pridobivanje sredstev na razpisih Evropske unije

V Evropski uniji (EU) se je v letu 2022 pričel program **Obzorje Evropa** (»Horizon Europe«). Gre za sedemletni znanstvenoraziskovalni program EU, ki je naslednik sedanjega programa EU za raziskave in inovacije, Obzorje 2020 (H2020). Posebno področje v tem programu je rak (angl. Mission on Cancer), ki se mu je v okviru tega programa Evropska skupnost posebej posvetila. Obzorje Evropa je ključni program EU za financiranje raziskav in inovacij, ki ima na voljo 95,5 milijarde EUR sredstev. V okviru stebra 2, sklopa 1 lahko najdemo več informacij za raziskovanje na področju znanosti o življenju in priložnosti za klinične raziskave. Področja ukrepanja so »zdravje v celotnem življenjskem obdobju«, »okoljske in družbene determinante zdravja«, »nenaalezljive in redke bolezni«, »nalezljive bolezni, vključno z revščino povezanimi in zanemarjenimi boleznimi«, »orodja, tehnologije in digitalne rešitve za zdravje in oskrbo, vključno s personalizirano medicino« ter »sistemi zdravstvenega varstva«.

Poleg tega programa je možno prijaviti tudi projekte na razpise **Pobude za inovativno zdravljenje** (»Innovative Medicines Initiative«), ki so namenjeni javno-zasebnemu partnerstvu. Neindustrijski partnerji prejmejo javna sredstva, podjetja pa k projektom prispevajo sama. Strogo gledano so akademske klinične raziskave iz tega vira financiranja izključene.

Alternativo temu predstavljajo **programi čezmejnega sodelovanja »European Research Area Network«** (ERA-NET), ki so tudi raziskovalni programi, financirani s strani EU. Slovenija je bila na področju raka vključena v projekta TRANSCAN in TRANSCAN – 2, k projektu TRANSCAN – 3, ki se je začel leta 2022, pa Slovenija ni pristopila.

## Financiranje akademskih raziskav v tujini

V nekaterih evropskih državah je financiranje tako bazičnih kot kliničnih raziskav dobro urejeno. Dober primer za to sta Velika Britanija in Finska. Fundacija za raziskovanje raka v Veliki Britaniji (angl. Cancer Research UK) je ustanova za raziskovanje in ozaveščanje o raku, ki je bila ustanovljena leta 2002 z združitvijo *Kampanje za raziskovanje raka* in *Kraljeve fundacije za raziskovanje raka*. Gre za v svetovnem merilu največjo neodvisno fundacijo na področju raziskovanja raka. Vključuje raziskave na področju preventive, diagnostike in zdravljenja malignih bolezni. Raziskovalne aktivnosti se izvajajo na inštitutih, univerzah in v bolnišnicah, izvajajo pa jih raziskovalci, ki so zaposleni kot del fundacije in financirani iz njenih projektnih sredstev. Fundacija je skoraj v celoti financirana s strani javnosti. Denar se zbira v obliki donacij, dedovanja, zbiranja sredstev iz skupnosti, dogodkov, maloprodaje in drugih partnerstev.

Na Finskem imajo Fundacijo za boj proti raku (angl. Cancer Foundation Finland, CFF), ki je največji zasebni financer raziskav na področju raka na Finskem. Gre za dobrodelno ustanovo, ki ima zelo pomemben vpliv na razvoj raziskovanja in spremljanja področja raka v državi. Prek dodeljevanja sredstev CFF podpira področje preventive raka in deluje v korist obolelim za rakom. Prihodki za fundacijo prihajajo s strani donatorjev – posameznikov, poslovnega okolja in trgovskih znamk. Kampanja *The Pink Ribbon*, ki se organizira vsak oktober, predstavlja največji dogodek za zbiranje sredstev.

## Zaključek

V Sloveniji si želimo po zgledu nekaterih evropskih držav širše dostopne mehanizme za podporo raziskavam na področju raka. Za pridobivanje finančnih sredstev iz ARIS, ZZS in tudi prek razpisov EU je treba izpolnjevati številne pogoje, ki so povezani tudi z zahtevnimi birokratskimi postopki. Za raziskovalce/zdravnike, ki so vpeti v vsakodnevno rutinsko delo, so razpisni pogoji pogosto nedosegljivi, zato je uspešnost pri pridobivanju virov financiranja

zelo nizka (< 10 %). Uvedba stabilnega financiranja tudi za javne zdravstvene zavode je prinesla nove možnosti za klinične raziskave, poleg tega pa bi bila morda ustanovitev fundacije ali pa kakšnega drugega mehanizma za raziskave raka na državni ravni ustrezen način, s katerim bi se omogočilo izvajanje večjega števila akademskih kliničnih raziskav tudi v Sloveniji. Slednje so še toliko pomembnejše, saj imamo kot majhna država zelo omejen dostop do industrijsko/farmacevtsko sponzoriranih raziskav.

---

## Viri:

1. Connecting clinical trial facilities across Europe (ECRIN) [spletna stran na internetu]. Paris: European Clinical Research Infrastructure Network; 2022 [pridobljeno 20.10.2023]. Dostopno na: <https://ecrin.org/funding-multinational-clinical-trials>.
2. Javna agencija za znanstvenoraziskovalno on inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS) [spletna stran na internetu]. Ljubljana: ARIS; 2023 [datum posodobitve 17.11.2023]. Dostopno na: <https://www.arrs.si/sl/>.
3. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) [spletna stran na internetu]. Ljubljana: ZZZS; 2023 [pridobljeno 15.10.2023]. Dostopno na: <https://www.zzzs.si/>.
4. Evropska komisija. Horizon Europe [spletna stran na internetu]. Bruselj: Evropska komisija; 2023 [pridobljeno 15.10.2023]. Dostopno na: [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en).
5. TRANSCAN-2/GOV [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Ministrstvo za znanost, izobraževanje in šport; 2023 [datum posodobitve 10.1.2023]. Dostopno na: <https://www.gov.si/zbirke/projekti-in-programi/era-net-transcan-2/>.
6. European Union's Horizon 2020: TRANSCAN-3. [spletna stran na internetu]. Bruselj: Evropska komisija, 2023 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na <https://transcan.eu/>.
7. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) [spletna stran na internetu]. Bern: IBCSG; 2019 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.ibcsg.org/>.
8. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Code of ethical conduct [spletna stran na internetu]. Bruselj: EORTC; 2014 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.eortc.org/code-of-ethical-conduct/operating-principles/>.



## 16. poglavje

# MEDNARODNO SODELOVANJE V KLINIČNIH RAZISKAVAH

**Boštjan Šeruga**

## Uvod

V zadnjih desetletjih se je na področju kliničnih raziskav pri raku močno okrepilo mednarodno sodelovanje. Mednarodno sodelovanje na področju kliničnih raziskav omogoča hitro vključevanje večjega števila bolnikov, preskušanje novih oblik protirakavih zdravljenj v različnih populacijah bolnikov in izvedbo kliničnih raziskav tudi pri redkih rakah ali specifičnih molekularnih podtipih različnih rakov. S pomočjo mednarodnega sodelovanja je mogoče klinične raziskave izvesti in zaključiti hitreje ter tako bolnikom omogočiti zgodnejši dostop do novih oblik zdravljenja. Izsledke mednarodno opravljenih kliničnih raziskav je tako tudi lažje posplošiti na širši krog bolnikov z rakom. Mednarodno sodelovanje v kliničnih raziskavah raziskovalcem prav tako omogoča hitro in učinkovito izmenjavo novih znanj, od česar imajo posredno korist tudi bolniki, ki v raziskavah ne sodelujejo.

## Sponsoriranje in financiranje

**Sponsor** v klinični raziskavi je običajno inštitucija, združba ali organizacija, ki prevzame odgovornost za pričetek, vodenje, nadzor in/ali financiranje klinične raziskave, vendar sama klinične raziskave ne izvaja. V večini primerov sponsor za namen upravljanja klinične raziskave najame **pogodbeno raziskovalno organizacijo** (angl. Contract Research Organisation, CRO). Včasih je sponsor hkrati tudi raziskovalec, kar pomeni, da mora zadostiti vsem regulatornim zahtevam tako sponzorja kot tudi raziskovalca. Viri financiranja kliničnih raziskav so lahko **neprihodbitni** (angl. not – for – profit) (npr. vladne organizacije in dobrotelost) in/ali **prihodbitni** (angl. for – profit) (npr. farmacevtska ali biotehnoška podjetja).

## Kooperativne skupine za raziskave o raku

K mednarodnemu sodelovanju na področju kliničnih raziskav v onkologiji so pomembno pripomogle **akademske kooperativne skupine** za raziskave o raku (v nadaljevanju kooperativne skupine). Kooperativne skupine so neprihodbitne organizacije, v okviru katerih raziskovalci izvajajo raziskave na področju raka. Medtem ko nekatere kooperativne skupine delujejo samo znotraj ene države, lahko druge pod svojim okriljem vključujejo več držav določene regije, npr. skupina CECOG (angl. Central European Oncology Cooperative Group), ali določene celine, npr. skupina EORTC (angl. European Organisation for Research and Treatment in Cancer). Skupina EORTC na širšem področju Evrope, Bližnjega vzhoda in Severne Afrike povezuje raziskovalce iz 35 držav, in to na področjih različnih rakov. Kooperativne skupine so financirane iz različnih virov, vključno s finančnimi viri, ki jih za raziskave namenijo farmacevtska podjetja. Glavni cilj akademskih kliničnih raziskav je izboljšanje oskrbe bolnikov z rakom, kar ne vključuje samo odkrivanja novih oblik zdravljenja, ampak tudi optimizacijo že uveljavljenih oblik zdravljenja. Čeprav njihov interes ni komercialen, kooperativne skupine sodelujejo tudi s farmacevtskimi in biotehnoškimi podjetji pri izvedbi registracijskih kliničnih raziskav. S tega vidika je za kooperativne skupine ključnega pomena, da imajo



pri svojem delovanju vzpostavljene ustrezne mehanizme, ki jim zagotavljajo akademsko neodvisnost. Pri izvedbi velikih mednarodnih oziroma globalnih kliničnih raziskav se kooperativne skupine med seboj povezujejo in sodelujejo (angl. intergroup collaboration). Najboljša primera takega sodelovanja pri raku dojk sta skupini BIG (angl. Breast International Group) in IBCSG (angl. International Breast Cancer Study Group), ki sta nedavno imeli ključno vlogo pri izvedbi več odmevnih kliničnih raziskav pri raku dojk. Skupina BIG povezuje nekaj čez 50 skupin, ki so nacionalne, regionalne ali mednarodne. Tako na primer skupini CECOG in EORTC sodelujeta tudi v okviru skupine BIG. V Tabeli 1. sta prikazana dva primera zaključenih kliničnih raziskav faze III pri zgodnjem raku dojk, v katerih je sodelovala tudi EORTC v okviru skupine BIG. Medtem ko je imela v raziskavi MINDACT skupina EORTC tudi sponzorsko vlogo, je raziskavo APHINITY sponzoriralo in financiralo farmacevtsko podjetje.

## **Farmacevtska industrija**

Farmacevtska podjetja lahko izvajajo mednarodne klinične raziskave tudi brez sodelovanja kooperativnih skupin. Čeprav farmacevtska podjetja zagotovo želijo izboljšati zdravljenje bolnikov z rakom, sledijo tudi komercialnim ciljem, kar pomeni, da stremijo k izvedbi takšnih kliničnih raziskav, ki vodijo v odobritev in trženje novih protirakavih zdravil. Brez dvoma je komercialni uspeh kliničnih raziskav v onkologiji nujno potreben za nove naložbe v raziskave v farmacevtski industriji. Uravnoteženo partnerstvo med farmacevtsko industrijo in akademsko skupnostjo je možno in seveda nujno potrebno za dobrobit bolnikov. V Tabeli 1. je prikazan primer randomizirane klinične raziskave faze III PALOMA – 2 pri razsejanem raku dojk, ki jo je sponzoriralo in financiralo farmacevtsko podjetje, raziskava pa je bila izvedena brez sodelovanja kooperativnih skupin.

**Tabela 1. Primeri mednarodnega sodelovanja v kliničnih raziskavah pri raku dojk**

Raziskava	Naslov raziskave	Sponsor	Sodelujoče skupine	Financiranje
<b>MINDACT</b> NCT00433589	Genski podpis ali klinična ocena za odločitev glede dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk in ne več kot tremi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami	European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC)	Breast International Group (BIG)	Izobraževalna donacija (angl. educational grant)
<b>APHINITY</b> NCT01358877	Randomizirana multicentrična dvojno slepa s placebom kontrolirana primerjava med kemoterapijo, trastuzumabom in placebom s kemoterapijo, trastuzumabom in pertuzumabom za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim HER2+ rakom dojk	Hoffman-La Roche/ Genentech	Breast International Group (BIG)	Hoffman-La Roche/ Genentech
<b>PALOMA-2</b> NCT01740427	Raziskava s palbociklibom in letrozolom vs. letrozolom v 1. liniji zdravljenja bolnic z ER+/HER2- razsejanim rakom dojk	Pfizer	186 onkoloških centrov v različnih državah	Pfizer

## Izzivi v mednarodnem sodelovanju v onkoloških kliničnih raziskavah

Največje izzive v mednarodnem sodelovanju v kliničnih raziskavah predstavljajo različne regulatorne zahteve, visoki stroški izvedbe raziskav in različne logistične težave. Gre za težave, ki so skupne tako akademskim kot tudi komercialnim kliničnim raziskavam, vendar so v primeru komercialnih kliničnih raziskav težave običajno bolj obvladljive zaradi lažje dostopnih finančnih virov in boljše administrativne podpore. Regulatorne zahteve sicer zagotavljajo varno in ustrezno izvedbo kliničnih raziskav, kar je pomembno za varnost bolnikov, ki v raziskavah sodelujejo, in za zagotavljanje ustreznih standardov in kakovosti podatkov. V skladu z Uredbo (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini, ki je zamenjala Direktivo 2001/20/ES, morajo biti vse klinične raziskave v Evropski skupnosti izvedene po načelu dobre klinične prakse. Čeprav so tovrstne usmeritve koristne in potrebne, lahko hkrati tudi zavirajo izvedbo akademskih kliničnih raziskav. Tudi regulatorni postopki med posameznimi državami znotraj Evropske skupnosti se lahko med seboj razlikujejo, kar lahko predstavlja dodatno težavo pri začetku in izvedbi kliničnih raziskav. Z večjimi regulatornimi zahtevami so povezani večji logistični izzivi in posledično potreba po izdatnejšem financiranju. Mednarodne akademske klinične raziskave, ki so financirane izključno iz javnih finančnih sredstev (nepridobitnih virov), je težko izvesti predvsem zaradi visokih stroškov.

## Zaključek

Tako akademske kooperativne skupine kot tudi farmacevtska podjetja so pomembni za uspešno izvedbo mednarodnih kliničnih raziskav, ki vodijo v napredek pri zdravljenju bolnikov z rakom. Izvedba mednarodnih kliničnih raziskav predstavlja velik administrativni, logistični in finančni zalogaj.

---

## Viri

1. Trimble EL, Abrams JS, Meyer RM, Calvo F, Cazap E, Deye J, et al. Improving Cancer Outcomes Through International Collaboration in Academic Cancer Treatment Trials. *J Clin Oncol*. 2009 Oct;27(30):5109–14.
2. Tang M, Joensuu H, Simes RJ, Price TJ, Yip S, Hague W, et al. Challenges of international oncology trial collaboration – a call to action. *Br J Cancer*. 2019 Oct;121(7): 515–21.
3. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [spletna stran na internetu]. Bruselj: EORTC; 2023 [pridobljeno 5.11.2023]. Dostopno na: <https://www.eortc.org/clinical-trials-database/>.
4. Uredba (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES. Bruselj: Uradni list Evropske unije, L 158/47; 2014.

## 17. poglavje

# VLOGA FARMACEVTA V KLINIČNIH PRESKUŠANJIH

Samo Rožman

## Uvod

V zadnjem desetletju se je število kliničnih preskušanj v svetu izjemno povečalo, zlasti na področju onkologije. V letu 2020 je bilo na Ameriški zvezni upravi za hrano in zdravila registriranih 53 novih zdravil, kar je drugo največje število v njeni zgodovini, od tega pa so s 34% deležem prevladovala onkološka zdravila. Načrtovanje, izvedba in analiza kliničnih preskušanj, ki se večinoma izvajajo v specializiranih terciarnih ustanovah, zahteva sodelovanje različnih strokovnjakov. Ti morajo biti ustrezno izobraženi v skladu z **dobro klinično prakso Mednarodne konference o usklajevanju** (angl. International Conference on Harmonization – Good Clinical Practice, ICH-GCP). Upoštevanje načel te prakse naj bi zagotovilo varnost, zaščito pravic in dobro počutje preizkušancev ter verodostojnost izsledkov preskušanj.

## Ključni dokumenti za rokovanje z zdravilom v preskušanju

Eden izmed pogojev za uspešno klinično preskušanje je tudi natančen nadzor nad zdravilom v kliničnem preskušanju, osrednjo vlogo pri tem pa igra prav farmacevt oziroma bolnišnična lekarna. Pred pričetkom kliničnega preskušanja se mora farmacevt natančno seznaniti z **brošuro za raziskovalca** (angl. Investigator's Brochure) in **protokolom** kliničnega preskušanja. Brošura je obširni dokument, v katerem so navedene vse ključne informacije o zdravilu v kliničnem preskušanju, predvsem tiste, ki zadevajo odmerke, pogostost odmerjanja, način uporabe in varnostni profil. Podatki so zbrani iz predhodnih kliničnih preskušanj in ostalih raziskav. V protokolu so natančno določeni namen, potek in izvajanje preskušanja, poleg tega pa tudi način statistične obdelave podatkov v skladu z ICH-GCP.

Najpomembnejši dokument, ki ga za svoje delo v preskušanju potrebuje farmacevt, je **priročnik za lekarno** (angl. Pharmacy Manual). Tam so navedeni vsi ključni podatki, ki zadevajo rokovanje z zdravilom med izvajanjem kliničnega preskušanja:

- natančen opis zdravila v kliničnem preskušanju (farmacevtska oblika, jakost in pakiranje);
- dodatni pripomočki za pripravo in aplikacijo zdravila (filtri, infuzijski vsebniki, infuzijski sistemi);
- opis načina dostave zdravila v kliničnem preskušanju, podporne terapije in dodatnih pripomočkov za pripravo in aplikacijo zdravila (običajno s hitro pošto iz centralnega skladišča sponzorja kliničnega preskušanja);
- opis interaktivne odzivne tehnologije za upravljanje zdravila v kliničnem preskušanju, navadno z uporabo svetovnega spleta (angl. Interactive Web Response System, IWRS) ali telefona (angl. Interactive Voice Response System, IVRS);
- način shranjevanja in rokovanja z zdravilom v kliničnem preskušanju (temperatura, vlaga, morebitna zaščita pred svetlobo, zaščita osebja in okolja v primeru citotoksičnih zdravil);

- način priprave zdravil v kliničnem preskušanju v primeru parenteralne aplikacije (dovoljena topila, dovoljeni infuzijski vsebniki in sistemi, stabilnost pripravljene raztopine v viali, stabilnost razredčene raztopine za infundiranje);
- način izdaje zdravil v kliničnem preskušanju bodisi bolnišničnim oddelkom v primeru parenteralne aplikacije bodisi neposredno bolniku v primeru peroralne aplikacije;
- način rokovanja z ostanki zdravil v kliničnem preskušanju (neuporabljeni, vrnjena ali zapadla zdravila);
- način komunikacije z ostalimi zdravstvenimi delavci oz. bolniki in rokovanje z zdravilom v primeru slepih ali dvojno slepih kliničnih preskušanj.

## Sprejem, hranjenje in izdajanje zdravila v preskušanju

Po dostavi pošiljke z zdravilom v kliničnem preskušanju je treba prejem zdravila potrditi s pomočjo interaktivne odzivne tehnologije in vpisati v študijsko dokumentacijo, na obrazce za beleženje bilance zdravil v raziskovalnem centru (angl. Single/Multiple Subject Dispensing Log oziroma Accountability Log). Prepričati se moramo, da je bil transport zdravila izveden v skladu s planom kliničnega preskušanja in da je zdravilo ustrezno opremljeno s priloženim analiznim certifikatom. Zdravila je treba shraniti na mesto z omejenim dostopom, ločeno od komercialnih zdravil, shranjevalne pogoje (temperatura in vlažnost) pa dnevno dokumentirati. Vsako odstopanje od predpisanih pogojev shranjevanja je treba zabeležiti, zdravilu pa se do nadaljnjega odredi karantena in se ga do preklica ne sme uporabiti. Če se zdravilo v kliničnem preskušanju uporablja v peroralni obliki, se zdravilo izda neposredno bolniku, v primeru parenteralne aplikacije pa se zdravilo izda zdravstvenemu osebju, ki zdravilo nato aplicira. Parenteralna zdravila v kliničnem preskušanju je treba pripraviti s skladu z **dobro proizvodno prakso** (angl. Good Manufacturing Practice, GMP), ki zagotavlja varnost in kakovost farmacevtskega izdelka. Bistveni komponenti sta tehnično dovršena infrastruktura in ustrezno usposobljeno ter ozaveščeno osebje. V bolnišničnih lekarnah naj bi vsa parenteralna

zdravila, vključno z zdravili v kliničnem preskušanju, pripravljali v komorah z laminarnim pretokom zraka ali biološko varnih komorah, ki so postavljene v t. i. čiste prostore. Vse naštetu zagotavlja, da je končni izdelek pripravljen na aseptični način in ustreza najvišjim standardom kakovosti.

Vsaka izdaja zdravila se vpiše v študijsko dokumentacijo, tako da je natančno zabeleženo, katero zdravilo je bolnik prejel (številka zdravila, serijska številka, rok uporabe), izda pa se zgolj tista količina zdravila, ki zagotovi nemoteno zdravljenje do naslednjega pregleda. Neuporabljenih, vrnjenih ali zapadlih zdravil v kliničnem preskušanju se ne sme zavreči, temveč se morajo vrniti v raziskovalni center, kjer se število vrnjenih enot (tablet, kapsul, ampul) natančno dokumentira in prihrani do izvedbe monitoriranja kliničnega preskušanja. Ti podatki namreč služijo za oceno adherence jemanja zdravil, torej oceno bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju z zdravili, ki jo navadno opredelimo z deležem zaužitih odmerkov. Po izvedbi monitoriranja se neuporabljena, vrnjena ali zapadla zdravila uničijo v skladu s protokolom kliničnega preskušanja in lokalnimi standardnimi operativnimi postopki.

## Svetovanje bolniku preizkušancu

Bolniku, ki sodeluje v klinični raziskavi, je treba svetovati o pravilni in varni uporabi zdravil, saj **povzetek glavnih značilnosti zdravila** (angl. Summary of product characteristics, SmPC) in **navodilo za uporabo** (angl. Patient information leaflet, PIL) pri zdravilih v kliničnem preskušanju (še) nista na voljo. Farmacevt bolniku razloži, zakaj uporablja zdravilo, kako mora zdravilo jemati glede na farmacevtsko obliko, hrano in pijačo, predstavi mu najpogostejše neželene učinke in ukrepanje ob njihovem pojavu, način shranjevanja zdravila doma ter ravnanje z neuporabljenimi ali zapadlimi zdravili.



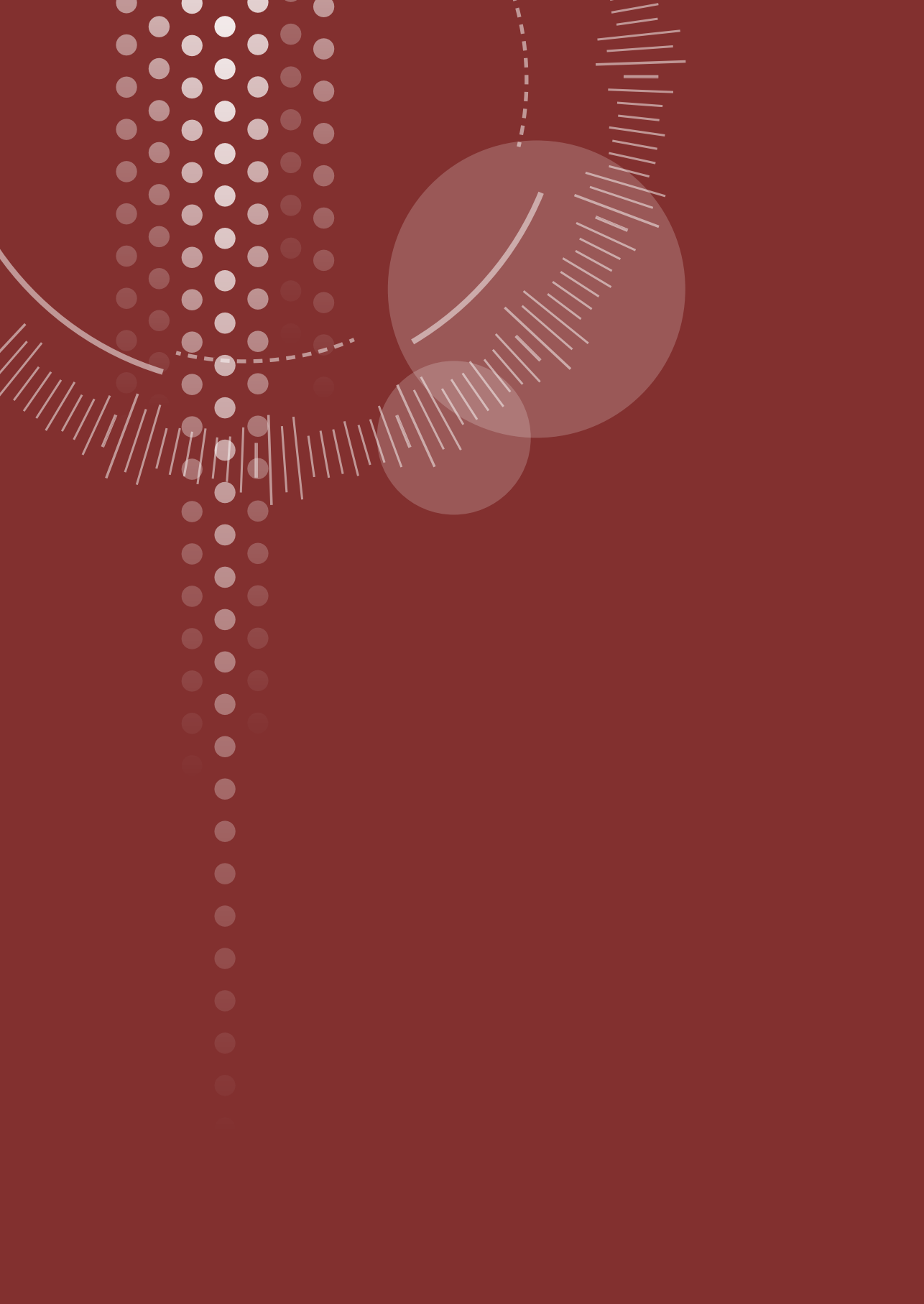
## Zaključek

Klinična preskušanja so ključnega pomena pri izboljševanju izidov zdravljenja onkoloških bolnikov, natančen nadzor nad zdravilom v preskušanju pa sestavni del uspešno izvedene raziskave. Odgovornost za ustrezno rokovanje z zdravilom v kliničnem preskušanju od prevzema pošiljke do izdaje bolniku oziroma zdravstvenemu osebju je v rokah farmacevta, zato je pomembno, da je ta sestavni del vsakega raziskovalnega tima.

---

## Viri

1. Mullard A. 2020 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Feb;20(2): 85–90.
2. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Nadzor na področju kliničnih preskušanj [spletna stran na internetu]. Ljubljana: JAZMP; 2023 [pridobljeno 13.10.2023]. Dostopno na: <https://www.jazmp.si/nadzor/klinicna-preskusanja-zdravil-za-humano-uporabo/>.
3. Kay SC, Luke DG, Tamer HR. ASHP Guidelines for the Management of Investigational Drug Products. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Apr;75(8):561–73.
4. National Pharmacy Clinical Trials Advisory Group. Professional Guidelines on Pharmacy Services for Clinical Trials [spletna stran na internetu]. UK: National Pharmacy Clinical Trials Advisory Group; 2023 [pridobljeno 13.10.2023]. Dostopno na: [https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Hospital%20Pharmacy%20Hub/Practice\\_Guidance\\_on\\_Pharmacy\\_Services\\_for\\_Clinical\\_Trials\\_v2.1.pdf?ver=2020-09-18-095937-733](https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Hospital%20Pharmacy%20Hub/Practice_Guidance_on_Pharmacy_Services_for_Clinical_Trials_v2.1.pdf?ver=2020-09-18-095937-733).



## 18. poglavje

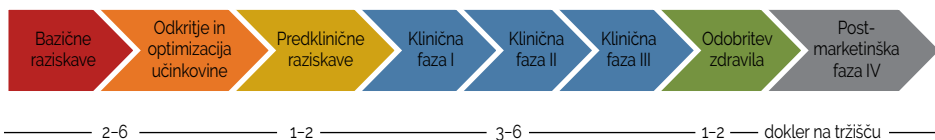
# KLINIČNE RAZISKAVE Z VIDIKA FARMACEVTSKEGA PODJETJA

Mojca Šelih, Ursula Česnik Hrabar, Mateja Bernot  
Goričanec, Anja Cajhen, Klara Bobovnik

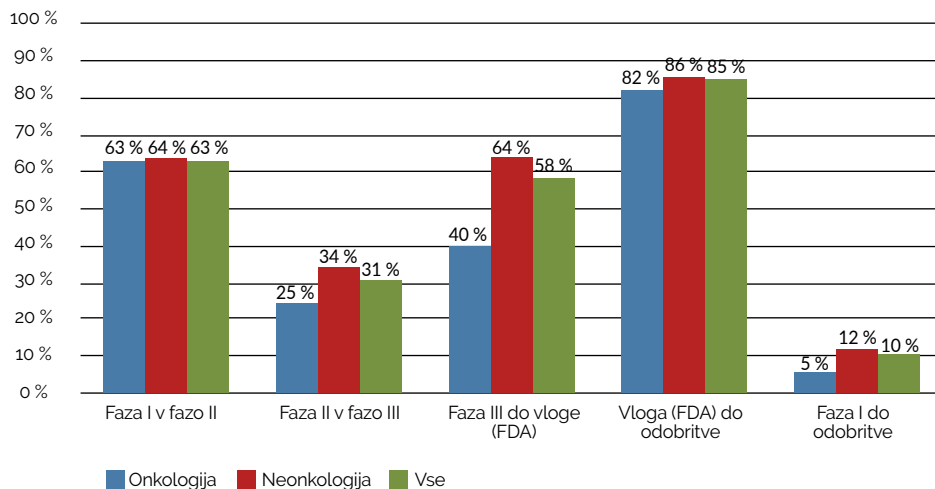
## Uvod

Razvoj zdravila je dolg in kompleksen postopek, ki običajno traja več kot 10 let (Slika 1). V povprečju do odobritve zdravila pride **le ena od 5 do 10 tisoč učinkovin**. V onkologiji pride do odobritve **le 5 % učinkovin**, ki so vstopile v klinično fazo raziskav, 4 % učinkovin za solidne tumorje in 8 % učinkovin za hematološke maligne bolezni. (Slika 2). Onkologija je področje z najbolj živahnim razvojem novih učinkovin in zajema več kot eno tretjino vseh raziskovanj.

## Slika 1. Postopek razvoja zdravila v letih



**Slika 2. Verjetnost uspešnega prehoda med posameznimi fazami kliničnih preskušanj oziroma do vložene vloge za presojo o odobritvi za redno uporabo pri Ameriškem zveznem uradu za hrano in zdravila ter do odobritve za področje onkologije, neonkologije ter skupno za vse bolezni. Povzeto po Thomas DW et al.**

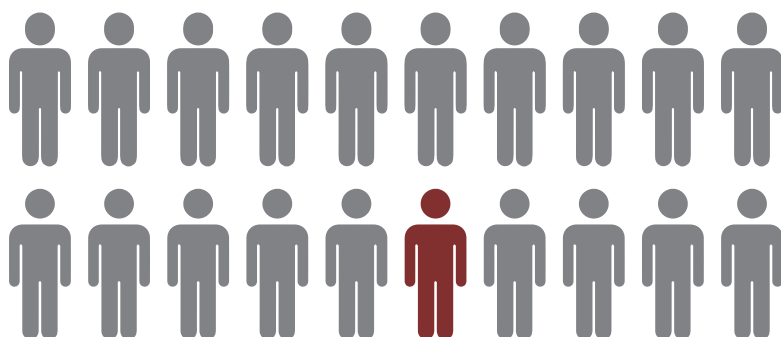


Verjetnost uspeha klinične raziskave poveča uporaba biooznačevalcev kot merila za izbor bolnikov, in sicer v fazi III, s 55 % na več kot 75 %. Klinično fazo razvoja je mogoče skrajšati s sodobnejšo zasnovo kliničnih raziskav, t. i. »master« protokoli, ki z vključevanjem več različnih podskupin bolnikov – bolnikov z različnimi boleznimi in/ali bolnikov, zdravljenih z različnimi učinkovinami – omogočajo pridobitev odgovorov na več raziskovalnih vprašanj sočasno.

## Podatki iz rutinske klinične prakse in sekundarna uporaba podatkov

Podatki iz **rutinske klinične prakse** (angl. Real World Data, RWD) so po opredelitvi Evropske agencije za zdravila EMA (angl. European Medicines Agency) rutinsko zbrani podatki o zdravstvenem stanju bolnika ali o zagotavljanju zdravstvene oskrbe iz različnih virov, ki niso tradicionalne intervencijske klinične raziskave oz. klinična preskušanja. RWD z dolgoročnim spremljanjem večje in raznolike populacije bolnikov, ki vključuje tudi bolnike s slabšim stanjem zmogljivosti in spremljajočimi boleznimi, bogatijo obstoječo bazo podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila, saj je v povprečju manj kot 1 od 20 onkoloških bolnikov vključen v klinična preskušanja (Slika 3).

**Slika 3: Manj kot 1 od 20 onkoloških bolnikov je vključen v klinična preskušanja. Povzeto po Unger JM, et al.**



RWD so še posebej pomembni pri redkih boleznih ali stanjih, kjer so podatki iz kliničnih preskušanj omejeni. Poleg RWD iz neintervencijskih raziskav so najpogostejše kombinacije podatkov iz registrov raka, bolnišničnih registrov, kartotek bolnikov in diagnostičnih podatkovnih baz.

**Sekundarna uporaba podatkov** (angl. Secondary Data Use, SDU) pomeni uporabo zdravstvenih podatkov za namen, ki se razlikuje od izvirnega namena njihovega zbiranja, torej izven namenov neposredne zdravstvene oskrbe. Viri podatkov so elektronske zdravstvene kartoteke, zdravstveni registri, zbirke podatkov zavarovanih oseb, zbirke podatkov o porabi zdravil, podatki z nosljivih naprav ipd. SDU lahko služi prepoznavanju pojavov in ugotavljanju trendov, ki omogočajo pridobivanje novega znanja o boleznih, zgodnejše diagnosticiranje bolnikov, načrtovanje preventivnih programov, boljšo uporabo virov za raziskave in hitrejši razvoj novih načinov zdravljenja, smotrnejše pridobivanje dokazov o varnosti in učinkovitosti zdravil, posledično hitrejšo in večjo dostopnost do kakovostnih zdravstvenih storitev, načrtovanje kadrov, skrajšanje čakalnih vrst in številne druge izboljšave, ki prispevajo k bolj optimalnemu oblikovanju celotnega zdravstvenega sistema. V zadnjem času so se spremenili predvsem način zbiranja podatkov, količina podatkov, ki jih lahko zbiramo, ter način, kako lahko RWD uporabimo. V preteklosti so tako na primer regulatorni organi RWD primarno uporabljali za spremljanje varnosti – zbiranje informacij o redkih in dolgoročnih neželenih učinkih. Novi načini uporabe RWD pa lahko vključujejo razširitev indikacij zdravila in odobritev novega zdravila na podlagi primerjave testne skupine s t. i. zunanjo oziroma sintetično kontrolno roko, ki temelji na RWD.

SDU je povezana z izzivi in omejitvami, ki izhajajo predvsem iz dejstva, da so podatki zbrani za različne izvirne namene in se posledično pogosto razlikujejo po strukturi, kakovosti, obsegu, pripadajoči platformi, dostopnosti itd., zato je pomembno, da se vire podatkov, tehnologijo, načine strukturiranja in analize podatkov opredeli že zgodaj v procesu njihove sekundarne uporabe. Raziskovalne skupnosti in odločevalci zato izpostavljajo pomembnost razvoja poenotenih globalnih praks in standardov za večjo preglednost in usklajenost pri načrtovanju in izvajanju RWD raziskav.

## Farmacevtsko podjetje kot sponzor ali podpornik klinične raziskave

Najpomembnejše načelo pri izvajanju kliničnih raziskav je, da se lahko izvajajo le, če so zaščitene pravice, varnost, dostojanstvo in dobrobit udeležencev, ki prevladajo nad vsemi drugimi interesi, ter so zasnovane tako, da bodo dale zanesljive in ponovljive podatke. Vsi sodelujoči v klinični raziskavi (sponzor, raziskovalec, raziskovalna ustanova, regulatorni organ, odbor za etiko itd.) morajo delovati v skladu z etičnimi in regulatornimi zahtevami.

**Sponzor** klinične raziskave je posameznik, podjetje, ustanova ali organizacija, ki prevzame odgovornost za začetek, vodenje in financiranje klinične raziskave. Kadar je sponzor klinične raziskave farmacevtsko podjetje, govorimo o **komercialnih raziskavah**, v nasprotnem primeru pa o **nekomercialnih** oziroma **akademskih raziskavah**, ki so lahko podprte tudi s strani farmacevtskega podjetja. Takšna podpora ima lahko različne oblike, vključno s preskrbo zdravila, medicinskega pripomočka, materiala, sofinanciranjem, logistično podporo itd. Preden farmacevtsko podjetje odobri podporo raziskavi, običajno preveri ustreznost načrta raziskave, smiselnost ciljev raziskave in zmožnost ustanove za izpolnjevanje vseh odgovornosti sponzorja raziskave, ki so med drugim:

- zagotavljanje kakovosti in nadzor nad kakovostjo, ki vključuje tudi razpoložljivost standardnih operativnih postopkov,
- zasnova klinične raziskave ter priprava protokola, obrazcev privolitve po poučitvi in druge študijske dokumentacije,
- zagotavljanje financiranja oz. priprava finančnega načrta raziskave,
- izbor raziskovalnih centrov in glavnih raziskovalcev,
- pridobitev mnenja odbora za etiko in priglasitev pristojnemu regulatornemu organu,
- zagotovitev nadzora poteka klinične raziskave z določitvijo monitorja,
- zbiranje neželenih dogodkov in poročanje pristojnim organom skladno z regulatornimi zahtevami,
- spremljanje rezultatov raziskave, priprava vmesnih in končnega poročila ter objava rezultatov klinične raziskave itd.

Obveznosti in odgovornosti sponzorja določata zakonodaja in mednarodne smernice: **dobra klinična praksa** za intervencijska klinična preskušanja zdravil (angl. Good Clinical Practice), **dobra farmakoepidemiološka praksa** za neintervencijske raziskave zdravil (angl. Good Pharmacoepidemiology Practice) in **standard ISO 14155:2020** za klinične raziskave medicinskih pripomočkov za ljudi.

## Varnostne informacije

Protokol kliničnega preskušanja natančno opredeljuje tudi spremljanje varnosti. Raziskovalec beleži in sponzorja obvešča o neželenih dogodkih ali odstopanjih v izvidih laboratorijskih preiskav, skladno z zahtevami za poročanje in v rokih, določenih v protokolu, sponzor pa vodi evidenco vseh neželenih dogodkov, ki mu jih sporoči raziskovalec, ter v skladu z zakonodajo obvešča regulatorne organe.

Zbiranje varnostnih informacij omogoča vrednotenje razmerja med koristmi in tveganji ter iskanje načinov za zmanjševanje tveganja za bolnike. Dokument **referenčne varnostne informacije** (angl. Reference Safety Information, RSI) vsebuje vse razpoložljive varnostne informacije in se ves čas dopolnjuje z novimi podatki iz kliničnih raziskav ter podatki, pridobljenimi po prihodu zdravila na trg. Varnostne informacije so osnova za pridobitev dovoljenja za promet in so zbrane v **povzetku glavnih značilnosti zdravila** (angl. Summary of product characteristics, SmPC), ki ga odobri regulatorni organ. Sponzor je dolžan raziskovalce redno obveščati o vseh novih varnostnih informacijah. Načini obveščanja vključujejo **brošure za raziskovalce** (angl. Investigator's Brochure), katerih del je tudi RSI, posamezne resne nepričakovane neželene učinke zdravil (angl. Suspected Unexpected Serious Adverse Events, SUSAR) in v primeru pomembnega varnostnega obveščanja **pisma za raziskovalce**.



## Zaključek

Na kompleksnost izvajanja kliničnih raziskav vplivajo znanstveni, regulatorni in komercialni dejavniki. Številne pobude skušajo nasloviti te težave z vključevanjem vseh deležnikov od akademskih združenj, farmacevtske industrije, regulatornih organov in vlad do pacientov. Samo s širokim sodelovanjem je mogoče doseči, da so klinične raziskave kakovostno zasnovane, integrirane v zdravstveni sistem in s tem široko dostopne pacientom ter da v največji možni meri uporabljajo vse dostopne podatke in tako čim hitreje pripomorejo k izboljšanju zdravja ljudi.

---

## Viri

1. Thomas DW, Burns J, Audette J, Carroll A, Dow-Hygelund C, Hay M. Clinical Development Success Rates 2006–2015 [spletna stran na internetu]. San Diego: Biomedtracker; 2016 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>.
2. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 May;16(5):312–23.
3. Unger JM, Cook E, Tai E, Bleyer A. Role of Clinical Trial Participation in Cancer Research: Barriers, Evidence, and Strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:185–98.
4. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nature Medicine* 2023;29:49–58.
5. Safran C, Bloomrosen M, Hammond WE, Labkoff S, Markel-Fox S, Tang PC, et al. Toward a National Framework for the Secondary Use of Health Data: an American Medical Informatics Association White Paper. *J Am Med Inform Assoc*. 2007 Jan-Feb;14(1):1–9.
6. Shirley VW, Pottegård A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM, Benchimol EI, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of Hypothesis Evaluating Real-World Evidence Studies on Treatment Effects: A Good Practices Report of a Joint ISPE/ISPOR Task Force. *Value in Health*. 2022 Oct;25(10):1663–72.
7. ICH Guideline for good clinical practice (GCP) E6(R2) [spletna stran na internetu]. ICH-GCP; 2016 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
8. Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016 Jan;25(1):2–10.

# Stvarno kazalo

---

## A

AE, neželeni učinek/dogodek 38, 44, 52, 65, 66, 68, 73, 85, 86, 87, 88, 89, 166, 168

Agnostično zdravljenje 80

Akademsko klinična raziskava 143, 148, 152, 155, 167

AHCI, indeks citiranosti umetnosti in humanistike 126

Ameriška zvezna uprava za hrano in zdravila, FDA 67, 88, 164

Ameriško združenje za klinično onkologijo, ASCO 93

Analitična epidemiološka raziskava 58

ARRS, Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije 145

ARIS, Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije 128, 129, 144, 145

ASCO, Ameriško združenje za klinično onkologijo 93

Avtor 20, 106, 197, 129

---

## B

Belmontsko poročilo 31, 32

Bibliografska zbirka podatkov, Scopus 107, 118, 191, 121, 122, 127

Bibliografska zbirka podatkov, Web of Science 107, 118, 119, 121, 122, 126, 127

Bibliografska zbirka medicinskih revij, MEDLINE 107, 115, 116, 118, 119, 121, 133

Bibliografska zbirka znanstvenih revij, ki izhajajo v odprtem dostopu, DOAJ 107

BIG, Mednarodna skupina za rak dojke 153, 154

Biobanka 48

Bioznačevalec 77, 79, 80, 165

Bolnikova ocena izhoda zdravljenja, PRO 88

Brošura za raziskovalce 158, 168

---

## C

CECOG, Srednjeevropska kooperativna onkološka skupina 152

Celična kultura, linija 48, 49

Celokupno preživetje, OS 73, 81, 85

Ciljni raziskovalni projekt 145, 146  
Citatni stil 131  
Citiranje 108, 125, 130  
Citatni indeks 125, 126  
COBISS, Kooperativni online bibliografski sistem in servisi 127  
CONSORT, Izjava o dogovorjenih standardih za poročanje o kliničnih preskušanjih 74  
COPE, Odbor za etiko objavljanja 127  
CRISPR, gruča kratkih palindromnih ponovitev na kratki razdalji 50, 51  
Creative Commons licence 129  
CRO, pogodbeno raziskovalna organizacija 152  
CTCAE, Splošna terminološka merila za neželene učinke/dogodke 86, 87

---

## Č

Čas do odpovedi zdravljenja, TTF 85

---

## D

Dejavnik vpliva revije, IF 107, 126, 129  
Deklaracija o vrednotenju raziskovalnega dela, DORA 129  
Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije, DIRROS 130  
DIRROS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije 130  
DOAJ, bibliografska zbirka znanstvenih revij, ki izhajajo v odprtem dostopu 107  
Dobra distribucijska praksa 43  
Dobra farmakovigilančna praksa 43  
Dobra klinična praksa, GCP 20, 31, 157, 168  
Dobra klinična praksa Mednarodne konference o usklajevanju, ICH-GCP 31, 157, 158  
Dobra proizvodna praksa, GMP 159  
DORA, Deklaracija o vrednotenju raziskovalnega dela 129  
DSMB, odbor za spremljanje podatkov in varnosti 23  
Dvojno slepa raziskava 67  
Dobra farmakoepidemiološka praksa 168

---

## E

ECRIN, Evropska infrastrukturna mreža za klinične raziskave 143  
Ekološka raziskava 59, 61

Eksperimentalna (intervencijska) klinična raziskava 8, 39, 44, 54, 68, 71, 72, 74, 165, 168  
EMA, Evropska agencija za zdravila 41, 43, 44, 53, 67, 165  
EORTC, Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka 95, 96, 143, 152, 153, 154  
Epidemiološka raziskava 55, 56, 57, 58, 59, 61  
ERA-NET, Mreža evropskega raziskovalnega prostora 147  
Equipoise, iskrena negotovost 22  
Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana 35, 74  
Evropska agencija za zdravila, EMA 41, 43, 44, 53, 67, 165  
Evropska infrastrukturna mreža za klinične raziskave, ECRIN 143  
Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka 95, 96, 143, 152, 153, 154

---

## **F**

FACT-G, vprašalnik za bolnike 96  
Farmakodinamika 38, 64, 65  
Farmakokinetika 21, 64, 65  
FDA, Ameriška zvezna uprava za hrano in zdravila 67, 88, 164  
Financiranje 143, 144, 145, 148

---

## **G**

GCP, dobra klinična praksa 20, 31, 157, 168  
Glavni (master) protokol 79, 165  
GMP, dobra proizvodna praksa 159  
Gola, imunsko zavrta miš 50  
Gruče kratkih palindromnih ponovitev na kratki razdalji, CRISPR 50, 51

---

## **H**

Harvardski citatni stil 131  
H-indeks 127  
Helsinška deklaracija 26, 31, 105  
Hipoteza 72, 73, 79  
Horizon Europe, raziskovalni program 147  
HRQOL, z zdravjem povezana kakovost življenja 92, 93, 94, 95, 96, 97  
Humanizirana miš 51

---

I

IBCSG, Mednarodna študijska skupina za rak dojke 143, 153

IBMI - Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko 128

ICH-GCP, dobra klinična praksa Mednarodne konference o usklajevanju 31, 157, 158

ICMJE, Mednarodni odbor urednikov medicinskih revij 20, 106, 107, 109, 127, 132

IF, dejavnik vpliva revije 107,126, 129

IEC, neodvisni odbor za etiko 33

Imunsko odzivna miš 50

Imunsko zavrta, gola miš 50

In vitro model 48, 49, 50, 63

Incidenca 57

Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji, SICRIS 127, 128, 144

Indeks citiranosti družbenih ved, SSCI 126

Indeks citiranosti umetnosti in humanistike, AHCI 126

Indeks citiranosti znanosti, SCI 125, 126

Indeksiranje 125

Informirana privolitev 24

Informirano soglasje 24

Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, IBMI 128

Interval zaupanja 100, 102

Intervencijska (eksperimentalna) klinična raziskava 8, 39, 44, 56, 68, 71, 72, 74, 165, 168

Institucijska komisija za protokole, IRB 33, 64

IRB, institucijska komisija za protokole 33, 64

Iskalni izraz 114, 118

Iskrena negotovost, equipoise 22

IVRS, interaktivni telefonski odzivni sistem 158

Izid 50, 73, 88

IWRS, interaktivni spletni odzivni sistem 158

Izjava o dogovorjenih standardih za poročanje o kliničnih preskušanjih, CONSORT 74

Izključitvena merila 73

Izvorni normalizirani vpliv na objavo, SNIP 127, 129

---

## J

Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, ARRS 145  
Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije ARIS 128, 129, 144, 145  
Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, JAZMP 39, 42, 43, 44, 74  
JAZMP, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke 39, 42, 43, 44, 74

---

## K

Kakovost življenja, QOL 66, 67, 68, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97  
Klinična raziskava faze I 21, 50, 53, 64, 65, 66, 93, 164  
Klinična raziskava faze II 21, 22, 64, 65, 66, 93, 164  
Klinična raziskava faze III 22, 23, 64, 66, 67, 77, 93, 153, 164, 165  
Klinična raziskava faze IV 26, 64, 68, 164  
Klinična raziskava faze 0 64  
Kodeks 29, 30, 31, 32, 34  
Kodeks zdravniške etike 32  
Kohortna raziskava 56, 59, 60, 61, 72  
Komericalna klinična raziskava 155, 167  
Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, KME RS 30, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 74  
Kontrolirani slovar deskriptorjev medicinskih publikacij, MeSH 115  
Kooperativna raziskovalna skupina 152, 153, 155  
Kooperativni online bibliografski sistem in servisi, COBISS 127  
KME RS, Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko 30, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 74  
Ksenograft 51

---

## M

Master (glavni) protokol 79, 165  
Medicinski pripomočki 37, 38, 39, 40, 42, 44, 74, 167, 168  
MEDLINE, bibliografska zbirka medicinskih revij 107, 115, 116, 118, 119, 121, 133  
Mednarodna študijska skupina za rak dojk, IBCSG 143, 153  
Mednarodni odbor urednikov medicinskih revij, ICMJE 20, 106, 107, 109, 127, 132  
Mednarodni kodeks zdravniške etike 31  
Mednarodni prospektivni register sistematičnih pregledov, PROSPERO 106, 121

Merila za ocenjevanje odziva na zdravljenje pri čvrstih tumorjih, RECIST 66  
Meritev bolnikove ocene izhoda zdravljenja, PROM 88  
MeSH, medicinski tezaver 115, 116, 117  
Metoda čistega preživetja Pohar-Perme 58  
Miš s hudo, kombinirano imunsko pomanjkljivostjo 50  
MMRd, pomanjkanje popravljanja neujemanja DNK 80  
Moč testa 102  
Mreža evropskega raziskovalnega prostora, ERA-NET 147  
MTD, najvišji tolerančni odmerek 50, 64, 65  
Multicentrična raziskava 67, 107

---

## **N**

Nacionalna medicinska knjižnica ZDA, NLM 115, 132, 133  
Načela FAIR 129  
Načelo 3R 52  
Načelo dobronamernosti/koristnosti 33  
Načelo neškodovanja 33  
Načelo pravičnosti 33  
Načelo spoštovanja avtonomije posameznika 33  
Načrt ravnanja z raziskovalnimi podatki, NRRP 129  
NRRP, načrt ravnanja z raziskovalnimi podatki 129  
Naključna variabilnost 99, 100, 101, 102  
Najvišji tolerančni odmerek, MTD 50, 64, 65  
Napaka prve vrste 102  
Napaka druge vrste 102  
Navzkrižje interesov 40, 109  
Navodila za uporabo bolniku, PIL 160  
Nekomercialna klinična raziskava 167  
Neodvisni odbor za etiko, IEC 33  
Nepridobitni vir financiranja 152, 155  
Nesmrtna (trajna) celična linija 49, 51  
Neželeni učinek/dogodek, AE 38, 44, 52, 65, 66, 68, 73, 85, 86, 87, 88, 89, 166, 168  
Ničelna domneva 101, 102  
NLM, Nacionalna medicinska knjižnica ZDA 115, 132, 133  
Nuremberški kodeks 31

---

**O**

Občanska znanost 129  
Obzorje Evropa, raziskovalni program 147  
Odbor za etiko objavljanja, COPE 127  
Odbor za spremljanje podatkov in varnosti, DSMB 23  
Odprt identifikator za raziskovalce in sodelavce, ORCID 107  
Odgovorne metrike 129  
Odprta znanost 128, 129  
Odprti dostop 128, 129, 130  
Odprti raziskovalni podatki 129  
Odprti recenzentski postopki 129  
OIL, Onkološki inštitut Ljubljana 7, 8, 35, 57, 74, 88, 132, 139, 146  
Onkološki inštitut Ljubljana, OIL 7, 8, 35, 57, 74, 88, 132, 139, 146  
Opazovalna (observacijska) klinična raziskava 17, 72  
Opazovano preživetje 58  
Opisna epidemiološka raziskava 56, 57, 61  
ORCID, odprt identifikator za raziskovalce in sodelavce 107  
Organoid 49  
OS, celokupno preživetje 73, 81, 85  
OSIC, Osrednji specializirani informacijski sistemi 128  
Osrednji specializirani informacijski sistemi, OSIC 128  
Oviedska konvencija 30, 32  
Ozaveščen pristanek 24

---

**P**

P vrednost 102  
PFS, preživetje brez napredovanja bolezni 85, 91  
PICO, ogrodje za oblikovanje znanstvenega vprašanja 113  
PIL, navodila za uporabo bolniku 160  
Plagiarizem 108, 130  
Podatki iz rutinske klinične prakse, RWD 82, 145, 165  
Pogodbena raziskovalna organizacija, CRO 152  
Pomanjkanje popraviljanja neujemanja DNK, MMRd 80  
Postmarketinška raziskava 68, 164  
Povzetek glavnih značilnosti zdravila, SmPC 160  
Pridobitni vir financiranja 143, 144  
Primarni cilj raziskave 65, 94



Pripisljivo tveganje 58, 59  
Prednostne postavke poročanja za sistematične preglede in metaanalize, PRISMA 106, 114, 121  
Prevalenca 57  
Presečna raziskava 56, 59, 60, 61, 72  
Preživetje brez napredovanja bolezni, PFS 85,91  
Prilagodljiv dizajn 78, 81  
Priročnik za lekarno 158  
Pristranskost, sistematska napaka 59, 67, 72, 106  
PROSPERO, Mednarodni prospektivni register sistematičnih pregledov 106, 121  
Prospektivna klinična raziskava 20, 67  
Protokol klinične raziskave 24, 25, 34, 71, 72, 73, 74, 75, 93, 106, 158, 160, 168  
PRISMA, Prednostne postavke poročanja za sistematične preglede in metaanalize 106, 114, 121  
PRO, bolnikova ocena izhoda zdravljenja 88  
PROM, meritev bolnikove ocene izhoda zdravljenja 88  
PRO-CTCAE, Splošna terminološka merila za neželene učinke/dogodke, o katerih poročajo bolniki 86, 87, 88  
Protitumorska učinkovitost 64, 66

---

## **R**

Randomizacija 22, 23, 67  
Raziskava primerov in kontrol 56, 59, 60, 61  
Raziskava tipa košara 79, 80, 81  
Raziskava tipa dežnik 79, 80, 81  
Raziskava tipa platforma 79, 81, 82  
Raziskovalni projekt 39, 145, 146  
Raziskovalni program 145, 147  
RECIST, Merila za ocenjevanje odziva na zdravljenje pri čvrstih tumorjih 66  
Referenčne varnostne informacije 168  
Register kliničnih raziskav 120  
Registracijska raziskava 67, 77, 152  
Relativno preživetje 58  
Relativno tveganje 58, 59  
Repozitoriji 112, 129, 130  
Resni neželeni učinek/dogodek, SAE 34, 85, 86  
Retrospektivna klinična raziskava 20, 72  
RWD, podatki iz rutinske klinične prakse 82, 145, 165

---

## S

- S placebom kontrolirana raziskava 67
- SAE, resni neželeni učinek/dogodek 34, 85, 86
- SCI, indeks citiranosti znanosti 125, 126
- Scopus, bibliografska zbirka podatkov 107, 118, 191, 121, 122, 127
- Sekundarna uporaba podatkov 165, 166
- Sekundarni cilj raziskave 94
- Sferoid 49
- SICRIS, Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji 127, 128, 144
- Singenska miš 50
- Sinopsis 73
- Sistematska napaka, pristranskost 59, 67, 72, 106
- Sistematično iskanje literature 106, 111, 112, 116, 121
- Slepa raziskava 67
- SmPC, povzetek glavnih značilnosti zdravila 160
- SNIP, izvorni normalizirani vpliv na objavo 127, 129
- Sočutna uporaba zdravil 40
- Soglasje za sodelovanje v raziskavi 20, 22, 24, 33
- SPICE, ogrodje za oblikovanje znanstvenega vprašanja 113
- SPIDER, ogrodje za oblikovanje znanstvenega vprašanja 113
- SPIRIT, Standardne postavke za protokol: priporočila za intervencijsko preskušanje 74
- Splošna terminološka merila za neželene dogodke, o katerih poročajo bolniki, PRO-CTCAE 86, 87, 88
- Sponzor 8, 23, 34, 41, 43, 44, 67, 152, 154, 158, 167, 168
- Splošna deklaracija človekovih pravic 32
- Splošna terminološka merila za neželene učinke/dogodke, CTCAE 86, 87
- Srednjeevropska kooperativna onkološka skupina, CECOG 152
- SSCI, indeks citiranosti družbenih ved 126
- Stabilno financiranje 144, 145, 149
- Standardne postavke za protokol: priporočila za intervencijsko preskušanje, SPIRIT 74
- Statistični načrt 73
- Statistično sklepanje 100, 101
- Statistična značilnost 101
- Stopnja tveganja 42, 102
- SUSAR, sum na nepričakovani resni neželeni učinke/dogodke 168

Svetovno združenje urednikov medicinskih revij, WAME 127  
Sum na nepričakovani resni neželeni učinek/dogodek, SUSAR 168

---

## **T**

Trajna (nesmrtna) celična linija 49, 51  
Transgena miš 50  
TTE, čas do odpovedi zdravljenja 85

---

## **U**

Umrljivost 57  
Uredba 536 38, 39, 41, 42, 44  
Uredba 745 38, 39, 42, 44

---

## **Q**

QOL, kakovost življenja 66, 67, 68, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97

---

## **V**

Vancouvrski citatni stil 131, 132, 133, 134  
Verjetnost 100, 101, 102, 164  
Večkratno preverjanje domnev 101  
Vključitvena merila 73, 113, 122  
Vrednotenje znanstvenoraziskovalnega dela 126, 129  
Vzročno specifično preživetje 58

---

## **W**

WAME, Svetovno združenje urednikov medicinskih revij 127  
Web of Science, bibliografska zbirka podatkov 107, 118, 119, 121, 122, 126, 127

---

## **Z**

Znanstveno vprašanje 17, 72, 73, 75  
Z zdravjem povezana kakovost življenja, HRQOL 92, 93, 94, 95, 96, 97  
ZZZS, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije 144, 146, 148

*Univerza v Ljubljani  
Medicinska fakulteta*

