
Kuidas motiveerida ja treenida personali osalema kliinilises uuringus?

Lenne-Triin Kõrgvee

Tartu Ülikool, BSMI Farmakoloogia osakond

Tartu Ülikooli Kliinikum, Hematoloogia ja luuüdi transplantatsiooni osakond

07.2017

Kogemustepõhine meditsiin



Teadmistepõhine meditsiin



Teadustöö

KLIINILISED UURINGUD

Ravimid, ravimeetodid, tehnoloogiad

RESEARCH

Open Access

A reinvestigation of recruitment to randomised, controlled, multicenter trials: a review of trials funded by two UK funding agencies

Ben G O Sully¹, Steven A Julious^{1*} and Jon Nicholl²

- 55% uuringutest hõlmab plaanitud suurusega uuringugrupi
- 78% hõlmab 80% plaanitud suurusest
- Vale et al., 2005
 - 333 RCT (UK; 1971- 2001)
 - 50% hõlmas planeeritud arvu
 - 1/5 < 25% planeeritud arvust
- Getz, 2013 (150 keskust; 16000 pt)
 - 11% ei hõlma ühtegi pt
 - 37% plaanitud vähem
 - 39% plaanitud arvu
 - 13% ületab plaanitud arvu

Planeeritud suurusega uuringugrupi hõlmamine planeeritud ajaperioodi jooksul

- Ebaõnnestumise tagajärjed

- Väiksem statistiline jõud e. andmete usaldusväärsus
- Viibib olulise võimaluse (ravimi, abivahendi vms) jõudmine abivajajani
- Väga suur hulk raha!
 - Uurignuperioodi pikendamine
 - Uuringu katkestamine

Neerude hüperfiltratsiooni mõju tsefepiimi ja piperatsillin-tasobaktaami farmakokineetilisele/

**Keskmiselt 9 kuu jooksul 12% kogu
uuringugrupist
(plaanitud 30-40%)**

Planeeritud suurusega uuringugrupi hõlmamine planeeritud ajaperioodi jooksul

Meditsiinipersonal

- Arstid
- Õed
- Abipersonal

Patsiendid

- Kliiniliste uuringute rolli

Miks algse nõusoleku järgselt ei hõlma patsiente?

sest
ingus

Barjäärid kliinilises uuringus osalemiseks: meditsiinipersonal

I. Süsteemi ja organisatsiooniga seotud

- Ajakulu
 - ei ole ette nähtud aega teadustöö tegemiseks
 - vestlemine pt-ga, taotlused/nõusolekud, patsiendi failide täitmine
- Võimalused ja vahendid
 - Maksumus ja rahastus
 - infrastruktuur ja tugisüsteemid, tugipersonal
 - prioriteetid süsteemis
 - kliiniline vs teadustegevus
 - patsientide identifitseerimine (juurdepääs)

Barjäärid kliinilises uuringus osalemiseks:

meditsiinipersonal

II. Kliinilise uuringuga seotud

- Kliinilised ja teaduslikud eesmärgid küsitavad, relevantsus
- Keeruline uuringudisain
- Kooskõlastuste saamine komplitseeritud
- Akadeemiliste uuringute korral sponsori ja finantseerija leidmine

Barjäärid kliinilises uuringus osalemiseks: meditsiinipersonal

III. Meedikust tulenevad

- Taust
 - teadustöö kogemus, huvi antud teemaga seoses
- Konflikt arsti ja uurijana
- Autonoomsuse kadu
- Kahtlus ravi efektiivsus/kõrvaltoimete osas
- Ebapiisav informeeritus võimalusest osaleda
- Otsustamine patsiendi eest
 - ei paku osalemist

Barjäärid e. võimalikud takistused uuringus osalemiseks

Neerude hüperfiltratsiooni mõju tsefepiimi ja piperatsillintasobaktaami farmakokineetilisele/farmakodünaamilisele profiilile pahaloomulise kasvajaga lastel ja noortel täiskasvanutel” (ETA_g PUT718)

Neerude hüperfiltratsiooni uuringu kogemus:
arstile prioriteetsed küsimused

● Teaduslik ja meditsiiniline põhjendatus

- Kas hüperfiltreerivad patsiendid võiksid vajad suuremaid raviannuseid?

Kasu vs tehtav kahju!

● Interventsioonide ohutus

- Antibiootikum kliiniliselt näidustatud
- Ühekordselt perifeerse veenikanüüli asetamine (valu)
- Ioheksool → võimalik allergiline reaktsioon!
 - Informeerida, jälgida, olla valmis ravima

Neerude hüperfiltratsiooni uuringu kogemus:

arstile prioriteetsed küsimused

● Ajakulu

- Patsiendi informeerimine, nõusoleku võtmine, uuringu jälgimine
 - Enamuse paberitööd tehakse arsti eest (doktorant, resident 😊)

● Materjalikulu

- Kes kompenseerib ravimid, vahendid, lisatöö → ETAg

● Saadav kasu

- Patsiendile → täpne neerufunktsiooni hinnag, muud kasu ei saa
- Ühiskonnale → ravi optimeerimine tulevikus (efektiivsuse tõus!?)
- Arstile → lisatöö on tasustatud (pt. skriinimine, nõusolek), osalus artiklis

Neerude hüperfiltratsiooni uuringu kogemus: prioriteetsed küsimused õele

- Milline on minu saadav tulu?

- “Miks te kohe ei rääkinud, et selle eest saab raha!”
- “Põnev on osaleda teadusuuringus!”

- Milline on ajakulu ja täpne tegevus

- Teadustöö tegemine ei ole planeeritud kliinilise töö hulka
- Antud summa eest vabast ajast ei ole nõus tulema
- 5x vereanalüüsi võtmine!
 - Paberitöö, pt suhtlemise ja vereanalüüside töötlemise teevad uurijad (PI, doktorant, resident)

Meie strateegia personali motiveerimiseks ja
uuringugrupi hõlmamiseks planeeritud
ajaperioodi jooksul

Neerude hüperfiltratsiooni uuringu kogemus: strateegia uuringu õnnestumiseks

Uuringugrupp

- Pidev esindatus uuringukeskustes
 - Informeerimine, nõustamine, pt-de identifitseerimine
- Tihe koostöö
 - enamuse paberitööd ja analüüside töötlemise teevad uuringuga seotud inimesed (doktorant, magistrant, PI)
- Võimalikult vähe lisatööd arstile ja õele
- Rahaline kompensatsioon arstile ja õele!

Süsteem/organisatsioon

- Organisatsiooni keskkond
 - ?Saadakse aru teadustöö vajadusest
 - Aega ette nähtud ei ole
- Struktuur
 - olemas SA TÜK, TLH, puudub PERH (akad.uuringud)
- ? nõuandev tugivõrgustik
- Õhkkond ei ole otseselt takistav, aga ka mitte toetav 😊

Miks on ebaõnnestunud plaanitud kiirusega uuringusse hõlmamine?

- Patsiendipoolsed aspektid
 - Üldseisund → uuringusse sobivus
 - Nõusolek
 - Hirm veenipunktsiooni ees
 - Hirm ioheksooli manustamise ees
- Aastal 2016 pahaloomulise dgn-ga lapsi vähem
 - Kuni 08.2016 Tartus 4 ja Tallinnas 6 uut haigusjuhtu
 - Kokku 13 esmasjuhtu Tartus ja 26 Tallinnas/2016 a.
- Keemiaravil olevatel lastel oluliselt vähem infektsioone

Personali koolitamine,
kvalifikatsioon

Ravimiseadus

- Peatükk nr. 5 **RAVIMI KLIINILINE UURING**

- **§ 88. Nõuded ravimi kliinilisele uuringule**

- (3) Ravimi kliinilise uuringu planeerimine, teostamine ja saadud tulemuste avaldamine peab olema kooskõlas hea kliinilise tavaga.
- (4) Ravimi kliinilise uuringu teostamise tingimused ja korra kehtestab valdkonna eest vastutav minister määrusega

Ravimi kliinilise uuringu teostamise tingimused ja kord

Vastu võetud 17.02.2005 nr 23

RTL 2005, 22, 304

jõustumine 25.03.2005

- (3) Uuringu teostamine peab toimuma kooskõlas Euroopa Komisjoni poolt Euroopa Parlamendi ja Nõukogu direktiivi 2001/20/EÜ liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad **hea kliinilise tava** rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes (Euroopa Ühenduste Teataja L 121, 01.05.2001, lk 34–44) artikli 1 punkti 3 alusel vastuvõetud hea kliinilise tava (edaspidi *hea kliiniline tava*) nõuetega.

<https://www.riigiteataja.ee/akt/950921?leiaKehtiv>

KLIINILISTE UURINGUTE HEA TAVA JUHTNÖÖRID *(Tartu, 2017)*

- 4.1.1. Uurija erialane **haridus, koolitus ja kogemused** peavad olema **küllaldased** selleks, et ta saaks endale võtta vastutuse uuringu nõuetekohase läbiviimise eest;
- *[m]edical research ... must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications”*

Declaration of Helsinki

Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee RAVIMIPREPARAADI KLIINILISE UURINGU TAOTLUSE vormistamise nõuded

- JUHIS: CVd peavad sisaldama andmeid uurijate poolt taotlemise ajal läbiviidavate uurimisprojektide ja nendes osalevate uuritavate arvu kohta. Uurijate ettevalmistus ja kogemused ning informatsioon läbitud eetikaalastest koolitustest.

Detailsemad nõuded raamistik
medisiinipersonali koolitamiseks?!



EDUCATION
SPECIAL COMMUNICATION

Enhancing Clinical Research Professionals' Training and Qualifications (ECRPTQ): Recommendations for Good Clinical Practice (GCP) training for investigators and study coordinators

Thomas P. Shanley¹, Nancy A. Calvin-Naylor^{2*}, Ruthvick Divecha³,
Michelle M. Wartak⁴, Karen Blackwell⁵, Jonathan M. Davis⁶, Edward F. Ellerbeck⁷,
Karl Kiebertz⁸, Margaret J. Koziel⁹, Katherine Luzuriaga⁹, Jennifer Maddox⁶,
Nancy A. Needler⁸, Susan Murphy¹⁰, Kieran Pemberton⁶, Catherine Radovich¹⁰,
Eric P. Rubinstein⁸, Harry P. Selker¹¹, Pamela Tenaerts¹², Kelly Unsworth¹³,
Kay Wilson¹⁰, Jonelle E. Wright¹⁴ and Richard Barohn⁶

Uuringupersonali koolitamine

- Keda peab koolitama?
 - Kõiki uuringuga seotud meditsiinitöötajaid
 - Uuriija (arst), uuringuõde, abipersonal?
 - Protokollid disain, andmete analüüs, etc
- Kui sageli? 3 a. intervalliga */low evidence/*
- Mis koolitused?
 - Kliiniliste uuringute hea tava (GCP) – üldine
 - www.ravimiamet.ee
 - <https://koolitus.itk.ee/courses/view/2017/11/21052>
 - Konkreetse uuringu protokoll → tegevused protokollid jälgimiseks

Uuringupersonali koolitamine

- Kuidas koolitada? Mida peab koolitus sisaldama?
 - Vastab vähemasti ICH GCP miinimumnõuetele
 - *(I) GCP overview*
 - *(II) Principles of ICH GCP*
 - *13 ICH GCP principles outlined in the 1996 document: Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)*
 - *(III) Consequent investigator and/or study coordinator responsibilities.*
 - Uuringuga seoses
 - Elektrooniline
 - Uuringukeskuses



OVERVIEW OF TRAINING FOR CLINICAL RESEARCH PERSONNEL

Training Name or Topic	Faculty	Research Personnel	Postdocs	Print this Checklist and Record Your Own Training Status / Notes Below
Collaborative IRB Training Initiative (CITI)	REQUIRED	REQUIRED	REQUIRED	
Environmental Health and Safety Training Assessment	REQUIRED	REQUIRED	REQUIRED	
HIPAA Training	REQUIRED	REQUIRED	REQUIRED	
Training for Sponsor Investigator Research (SIR)	REQUIRED	Recommended ³	Not Applicable	
eProtocol Training	Recommended	Recommended	Recommended	
GCP Training through CITI	Recommended ²	Recommended ²	Recommended ²	
Budgeting and Billing Training	Recommended	REQUIRED ¹	Recommended	
Health Screening, Safety & Compliance Training	Not Applicable	REQUIRED	REQUIRED	
Orientation to Clinical Research at Stanford (General Orientation)	Optional	REQUIRED	Recommended	

- *Physician-scientist has become “endangered species”*
- *In the absence of physician-scientist, the bridge between bench and bedside will weaken, perhaps even collapse*

dr. Leon Rosenberg

Tānan!

Kuidas motiveerida?

Strateegiad personali motiveerimiseks osalema kliinilises uuringus

Teadustöö tegemist toetav süsteem ja struktuur

- Ressursid
 - Materiaalsed
 - Inimtööjõud, abi- ja tugipersonal
- Osaletmist toetav keskkond organisatsioonis
 - Teadusöö väärtustamine
 - Struktuurid ja foorumid
 - Teadusuuringute komitee, võrgustikud (akadeemia-tööstus-ühiskond)
- Õpetamine ja praktiline tegevus
- Fellowships
 - juhendatud programmid, sminarid, rahastusvõimalused

Strateegiad personali motiveerimiseks osalema kliinilises uuringus

- Teadustöö tegemist toetavate protsesside funktsioneerimine
 - Asutuse poliitika ja kehtivad protseduurid
 - Juhendite olemasolu, aja planeerimine, tasustamine (vaba aeg teadustöö tegemiseks vs raha), tunnustamine
 - Teadustöö läbiviimisega seotud komisjonide töös osalemine
 - Asutusesisene nõuandev pädevus
 - Objektiivne konsultatsioon teadustööga seotud küsimuste tekkimisel
 - Teadusgrupid → motiveerimine, nõustamine
 - Koostöö asutuseväliste organisatsioonidega
 - Teaduspõhise lähenemise toetamine meditsiinis (vs kogemuspõhine)
 - Teadustööd tutvustav tsükkel ja teadustöö tegemine põhiõppe ajal

Strateegiad personali motiveerimiseks osalema kliinilises uuringus

- Kliiniliste uuringute eesmärgi ja tulemuste teadvustamine
 - Patsientide ravi mõjutamine →
 - uued ravivõimalused, innovatiivsed lähenemised
 - Patsientide elulemuse ja elukvaliteedi mõjutamine
 - Erialase pädevuse ja arengu toetamine ja tagamine
 - Töö saamine ja säilitamine
 - Meditsiiniastutustele ja ülikoolidele suuremate materjaalsete võimaluste loomine

- Teadustöö tegemist toetavad protsessid
 - Meditsiiniastutuse kontekstis on teadustöö lisatöö
 - Vaba aega va rahastust ei ole ette nähtud
 - Tunnustumine +/-
 - Koostöö asutuseväliste organisatsioonidega (ELAV, NOPHO)
 - Ülikooli ajal vabaainena sissejuhatus teadustöö tegemisse – enam prekliiniline teadus!
 - Teadustöö läbiviimisega seotud komisjonide töös osalemine
 - Asutusesisene nõuandev pädevus
 - Objektiivne konsultatsioon teadustööga seotud küsimuste tekkimisel
 - Teadusgrupid → motiveerimine, nõustamine
 - Koostöö asutuseväliste organisatsioonidega
 - Teaduspõhise lähenemise toetamine meditsiinis (vs kogemuspõhine)
 - Teadustööd tutvustav tsükkel ja teadustöö tegemine põhiõppe ajal

- The translation of discoveries to drugs, devices, and behavioral interventions requires well-prepared study teams. Execution of clinical trials remains suboptimal due to varied quality in design, execution, analysis, and reporting. A critical impediment is inconsistent, or even absent, competency-based training for clinical trial personnel.