

Fase-fase dalam Uji Klinik

Suatu uji klinik sebenarnya bertujuan meng-kuantifikasikan tingkat manfaat dan risiko suatu obat baru. Setiap zat yang aktif untuk terapi pasti mengandung sejumlah risiko akibat aktivitasnya dalam mempengaruhi fungsi-fungsi tubuh. Dalam perkembangan penelitian klinik, mula-mula kita praktis tidak mengetahui sama sekali seluk beluk suatu obat. Maka tujuan penelitian adalah memperoleh pengetahuan lengkap tentang obat itu, kalau mungkin. Dan ini memakan waktu yang lama sekali. Ini dapat digambarkan sbb. (Lihat Gambar 1)

Dalam percobaan pre-klinik belum dipakai subyek manusia. Pengaruh-pengaruh suatu obat-baru diselidiki pada hewan percobaan. Begitu obat mulai dicoba pada manusia, dimulailah suatu uji klinik, uji klinik fase I.

Penelitian Fase I

Pada hewan, dalam penelitian pra-klinik, telah diteliti sifat-sifat farmakologik suatu obat baru. Namun sulitnya tidak semua sifat farmakologik yang terlihat pada hewan juga terlihat pada manusia. Misalnya Litchfield (1962) menunjukkan bahwa dari 89 pengaruh obat yang berbeda-beda, 33 **hanya** terlihat pada manusia.

Jadi tujuan penelitian fase ini ialah meneliti sifat-sifat farmakologik obat tsb. sehingga tercapai efek terapeutik maksimum. Dalam prakteknya, pertama-tama harus diperoleh data farmakokinetik yang sederhana, misalnya waktu paruh dan "volume of distribution," disamping efek-efek farmakodinamik lainnya. Penelitian yang lebih rumit boleh ditinggalkan untuk fase berikutnya.

Fase ini menggunakan subyek manusia sukarelawan yang sehat. Namun demikian, hubungan antara fase I dan pra-klinik erat. Hasil-hasil penelitian di sini dapat merangsang penelitian baru pada hewan

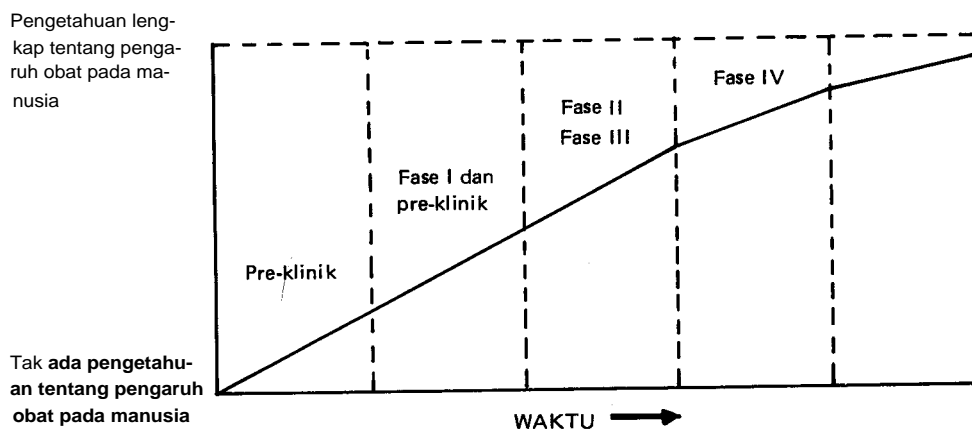
Karena selalu ada bahaya pada percobaan pertama, sebaiknya percobaan dilakukan di rumah sakit, yang siap menanggulangi bahaya efek samping yang mungkin timbul.

Sukarelawan biasanya diambil dari karyawan industri farmasi yang ingin mengembangkan obat itu (biasanya dengan imbalan uang). Sulitnya sumber subyek ini biasanya terbatas jumlahnya. Bagaimana bila dipakai mahasiswa kedokteran? Banyak fakultas kedokteran di luar negeri yang melarang mahasiswanya menjadi sukarelawan di fakultasnya sendiri, karena mahasiswa tidak berada dalam posisi yang enak untuk menolak permintaan dosennya. Menjadi sukarelawan di fakultas lain diperbolehkan.

Penelitian fase II

Tujuan utama dari percobaan-percobaan di sini ialah meneliti apakah suatu obat baru berguna untuk satu (atau lebih) indikasi klinik. Fase ini dimulai ketika orang sakit (pasien) pertama kali digunakan sebagai subyek dan bukan sukarelawan sehat.

Penelitian-penelitian awal mungkin bersifat tanpa - kontrol (uncontrolled). Dulu penelitian begini sering dikecam, namun sebenarnya bila dilakukan dengan benar, banyak informasi berharga yang dapat diperoleh. Penelitian di sini harus cukup memadai agar perkiraan perbandingan keuntungan : kerugian dapat diketahui seawal mungkin. Dapat diperoleh pula informasi tentang efek samping serta perkiraan manfaat klinik dalam hubungannya dengan konsentrasi obat dalam cairan tubuh dan jaringan-jaringan (farmakokinetik). Eliminasi obat dari tubuh (yang juga dilakukan pada penelitian fase I) harus dicek juga pada pasien karena pada orang sakit mungkin eliminasi obat berbeda akibat perubahan fungsi tubuh (farmakodinamika)



Penelitian yang cermat pada tahap awal ini kadang kala dapat menunjukkan adanya indikasi baru. Penemuan ini dapat terjadi pada setiap tahap penelitian (termasuk fase IV akhir) dan kemungkinan ini harus selalu diingat.

Penelitian awal ini biasanya cukup arnan karena dimulai dengan obat yang meskipun baru, tapi dengan dosis yang kecil dan dosis tunggal, pada beberapa orang pasien yang dimonitor dengan ketat. Penambahan dosis, penambahan frekuensi pemberian, dan penambahan populasi pasien hanya dilakukan bila penelitian awal ini memberi hasil yang baik.

Penelitian fase III

Keputusan untuk memasuki fase III diambil bila para peneliti yakin bahwa rasio manfaat : risiko obat baru itu dapat diterima. Karena itu pemberian secara lebih meluas obat baru itu dapat dibenarkan, dengan jumlah pasien yang lebih banyak dan supervisi yang kurang ketat. Perubahan dari fase II ke fase III ini berlangsung berangsur-angsur: supervisi pasien pada awal fase III sama ketatnya dengan fase II. Sementara keyakinan meningkat dan lebih banyak pasien yang terlibat, supervisi dengan sendirinya makin berkurang. Tapi harus dijaga juga agar pasien tidak dalam bahaya. Ketatnya supervisi ini tidak hanya tergantung pada perkembangan tahap penelitian, tapi juga pada sifat obat yang diuji. Sementara fase III berlangsung, berbagai jenis disain penelitian dapat diujikan.

Pada akhir uji klinik seharusnya seorang dokter telah dapat menggunakan suatu obat baru dengan cukup kompeten sampai manfaat maksimumnya. Untuk ini dia harus dapat menimbang secara tepat perbandingan keuntungan dan kerugian/risiko penggunaan obat itu pada berbagai kasus. Pada akhir fase III harus telah ada bukti-bukti tentang indikasi-indikasi dan dosis obat, juga tentang keamanannya untuk penggunaan jangka panjang bila ada indikasi untuk itu. Untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan : Apakah obat berakumulasi dalam tubuh? Apakah toksisitas meningkat dengan penggunaan jangka panjang? insidensi dan tingkat beratnya efek samping harus dimonitor dengan cermat.

Penelitian fase IV

Dapat dikatakan bahwa fase IV mencakup semua penelitian yang dilakukan setelah obat baru mendapat izin untuk pemasarannya.

Penelitian pra-pemasaran masih meninggalkan beberapa pertanyaan penting yang belum terjawab. Sebagai contoh, toksisitas suatu zat tak mungkin dinilai secara tepat dalam fase-fase sebelumnya bila insidensi agranulosis adalah 1 : 20.000. Namun demikian penting diketahui apakah efek tersebut memang ada. Ada beberapa kekurangan dalam fase II dan III, yaitu terutama :

- * Jumlah pasien terbatas
- * Lama pemberian obat terbatas
- * Populasi pasien terbatas

Oleh sebab itu penelitian fase IV harus di-disain untuk mengungkapkan :

- Efek samping akibat penggunaan kronik
- Manfaat obat dalam penggunaan jangka panjang.
- Data-data komparatif lainnya dalam penggunaan jangka panjang.
- Non-responder
- Penggunaan-penggunaan baru dan indikasi baru.
- Penilaian kemungkinan penyalahgunaan obat
- Penilaian kemungkinan penggunaan obat secara berlebihan atau kesalahan dalam penggunaannya.

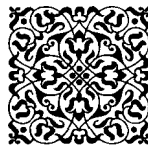
Interaksi obat dan kompatibilitasnya dengan zat-zat lain karena :

1. Metabolisme mungkin meningkat atau menurun
2. Perubahan pH urin mungkin mengubah ekskresi obat
3. Mungkin ada sekresi tubuler aktif
4. Mungkin ada hambatan pada absorpsi dalam usus.
5. Perubahan motilitas usus mungkin terjadi
6. Interferensi farmakologik, misalnya pada ujung saraf, dapat terjadi.

Jadi, ada sejumlah alasan untuk membenarkan dilakukannya penelitian fase IV; alasan yang tak ada hubungannya dengan motivasi komersial, meskipun tak dapat dipungkiri bahwa hasil-hasil penelitian itu sering dipakai untuk menunjang pemasaran. EN.

KEPUSTAKAAN

Good CS. Principles and Practice of clinical trials, Edinburgh : Churchill Livingstone, 1976.



*Menurut pendapat saya, dokter membunuh orang
sebanyak kita jenderal jenderal.*

Napoleon Bonaparte

Biasanya dokter itu seperti anggur, terbaik bila telah tua.

Thomas Fuller