

# Uji Klinik Multi-Center

dr. Iwan Darmansjah

Bagian Farmakologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

## PENDAHULUAN

Uji klinik adalah suatu cara menguji secara eksperimen, mengenai kemampuan suatu pengobatan pada kohort penderita dengan maksud mendapatkan hasil bukti ilmiah tentang manfaat dan kerugian dari pada metode pengobatan yang digunakan. Dalam melakukan percobaan ini selalu dikerjakan perbandingan antara dua atau lebih cara pengobatan. Sehingga pada akhir uji klinik kita dapat mengetahui status pengobatan tertentu untuk dipakai sebagai dasar pertimbangan dalam mengambil kebijakan pengobatan penderita selanjutnya. Cara pendekatan mengobati penderita seperti ini adalah yang terbaik, dan cara ini perlu menggantikan cara-cara yang lama yang didasarkan semata-mata atas pengalaman dan empiri tanpa diuji kebenarannya (1).

Percobaan seperti diatas biasanya dikerjakan oleh satu atau lebih penyelidik dalam satu center, rumah sakit atau klinik atau tempat praktek dokter. Lokasi yang tunggal ini dapat lebih menjamin uniformitas dalam menerapkan kriteria untuk seleksi dan evaluasi penderita, yang merupakan syarat penting dalam menegakkan mutu uji klinik yang baik.

Namun bila diperlukan jumlah penderita yang banyak untuk memenuhi syarat uji klinik dan lagi untuk mempersingkat waktu penyelidikan, maka dapat digunakan lebih dari satu center. Uji klinik jenis ini disebut Uji Klinik Multi-Center (UKM). Jumlah penderita yang diperlukan untuk suatu uji klinik sehingga memenuhi syarat telah dikemukakan oleh Clark & Downie (2).

## ORGANISASI

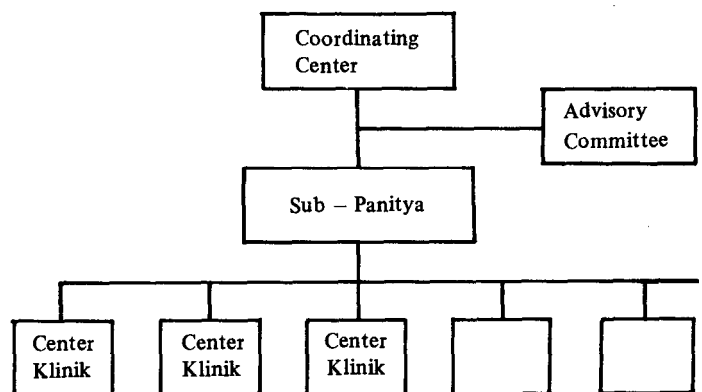
Karena dalam UKM diikutsertakan banyak penyelidik maka perlu dibentuk suatu organisasi kecil untuk mengatur jalannya penyelidikan. Tujuan terpenting dari organisasi ini ialah untuk menjaga supaya semua kriteria penilaian dilakukan se-uniform mungkin. Suatu UKM dipimpin oleh suatu *coordinating center* yang biasanya terpisah dari center klinik, dan mempunyai tugas merencanakan, mengkoordinasi dan mengontrol seluruh UKM. Selain itu ia harus menerima, memproses, dan menganalisa data yang masuk dari center-center yang berpartisipasi, serta bertanggung jawab dalam publikasi makalah yang dihasilkan. Coordinating center ini harus diketuai oleh **satu orang** yang menentukan mengenai segala kebijakan, yang tentunya dapat dibantu oleh orang-orang lain dalam pekerjaannya. Selain itu pembantu-pembantu

diatas perlu mengadakan hubungan dengan center-center klinik dan karena itu perlu memiliki pengetahuan cukup untuk dapat memberikan bimbingan dan kepemimpinan. Dalam melakukan uji klinik sering sesuatu yang sudah diputuskan perlu diubah karena kondisi lapangan lain sekali dengan apa yang telah direncanakan. Hal ini terutama terjadi pada UKM dan ini memerlukan kebijakan yang menyeluruh, diikuti oleh center-center yang lain.

Anggota coordinating center dalam bentuk yang sederhana dapat terdiri dari 1 — 2 orang namun dalam uji klinik yang besar dan lama perlu diikutsertakan 4 — 8 orang. Siapa saja yang mengerti mengenai seluk beluk uji klinik dapat duduk dalam coordinating center ini, tetapi biasanya menyangkut keahlian seperti *drug—epidemiologi*, farmakologi (klinik), klinik dan statistik (tidak disebut dalam urutan pentingnya disiplin). Harus dijaga supaya coordinating center ini tidak terlalu banyak orang sehingga kehilangan efisiensi dan keseragaman dalam berfikir.

Mereka yang bertanggung jawab dalam pelayanan pasien didalam center (klinik) juga diikutsertakan sebagai tenaga eksekutif dan membentuk semacam sub—panitya dari coordinating center.

Suatu *advisory committee* bisa melengkapi struktur organisasi ini dan berguna untuk menanggapi jalannya trial dari segi-segi lain yang belum terpikirkan, namun tidak mempunyai hak untuk mengubah jalannya trial. Gambar 1 memperlihatkan suatu contoh struktur organisasi suatu UKM yang sederhana.



Gambar 1 : Contoh struktur organisasi suatu UKM

Bila sponsor yang membiayai UKM ini mempunyai ahlinya maka sebaiknya tidak dimasukkan dalam Coordinating Center, namun dalam Advisory Committee. Hal ini untuk mencegah tanggapan terhadap *credibility* dari hasil UKM tersebut.

Didalam UKM yang telah diadakan untuk menguji kemampuan obat-obat antidiare (3,4) telah ditempuh organisasi yang sederhana dengan hanya 2 orang di dalam Coordinating Center. Sedangkan Sub—Panitya tidak ada. Koordinator mempunyai hubungan langsung dengan para penyelidik dalam 16 — 120 center klinik. Semakin sederhana hubungan organisasi memang semakin praktis dalam pelaksanaannya. Namun pengalaman menunjukkan bahwa koordinator benar-benar harus berfungsi sebagai pembimbing dan penghubung. Tidak hanya pada permulaan uji klinik, tetapi sewaktu-waktu perlu diadakan pertemuan bersama dengan penanggung jawab di center klinik untuk menilai dan mendiskusikan seluruh kegiatan. Suatu organisasi yang baik akan menjamin keberhasilan UKM dan tanpa adanya kerja sama seperti diatas tidak mungkin UKM dapat dipercayai hasilnya.

Kerja sama seperti ini menjadi lebih sulit bila berbagai center klinik letaknya berjauhan dan sering malahan di negara-negara lain. Dua jalan dapat ditempuh untuk mengatasi ini, yaitu dengan mengadakan pertemuan berkala dan/atau pembuatan protokol tertulis yang ketat.

Organisasi seperti digambarkan diatas tidak selalu harus diikuti secara mutlak, karena jenis uji klinik tentu berbeda-beda dan karena itu bisa ditempuh modifikasi lain.

## LAIN PERBEDAAN

Prosedur, protokol dan pelaksanaan suatu UKM sebenarnya pada prinsip sama dengan suatu uji klinik biasa. Namun selain perbedaan dalam organisasi yang telah dikemukakan, ada beberapa hal yang perlu kita perhatikan.

### 1. Objektif

Berhubung dengan banyaknya center klinik yang ikut serta, objektif dari penelitian perlu lebih jelas dirumuskan hitam atas putih. Walaupun tujuan suatu uji klinik biasanya jelas dan tidak sulit —misalnya membandingkan efektivitas suatu pengobatan dengan yang lain— namun selain ini selalu masih ada tujuan-tujuan sekunder. Misalnya, efek samping merupakan sesuatu yang perlu sekali dinilai, karena walaupun efektivitas pengobatan < sangat berhasil, pertimbangan *benefit-risk ratio* selalu adalah penilaian terakhir.

Bila suatu skedule pengobatan sangat ruwet, harus dinilai apakah ketidakpatuhan penderita tidak merupakan sesuatu yang akan memberi hasil berlainan jika nanti akan dipakai dalam pengobatan rutin (dalam suatu uji klinik akan tercipta suasana penyelenggaraan yang lebih baik).

Penilaian dari hal-hal seperti diatas perlu sekali diadakan dan karena itu sebelum uji klinik dimulai sudah harus dirumuskan dan kemudian diperhitungkan dalam membuat kartu status penderita. Hal-hal ini merupakan sebab mengapa tujuan suatu UKM harus jelas dijabarkan.

### 2. Alasan untuk membuat UKM

Suatu UKM yang dikerjakan dengan baik memerlukan biaya yang besar. Karena itu seorang penyelidik harus mempertimbangkan dengan masak sekali, alasan-alasan apa yang menyebabkan ia melakukan suatu UKM. Sebagian besar dari

UKM yang dikerjakan di Indonesia menurut perkiraan, berasal dari inisiatif produsen guna menunjang pemasaran produk-sinya. Tidak ada pelanggaran etik dalam mengerjakan uji klinik semacam ini, namun hasil yang diperoleh harus mengandung kebenaran. Banyak uji klinik, single - dan multi - centered, telah menyalahi prinsip ini sehingga menjerumuskan sejawat yang tidak kritis menilai hasilnya. (5)

Banyak alasan bisa diambil untuk memulai suatu UKM. Seorang bisa saja berpendapat bahwa suatu pengobatan tertentu perlu dibuktikan apakah efektif dan superior terhadap suatu pengobatan lain. Dibawah ini terdapat alasan-alasan yang berguna dalam pertimbangan kita mengadakan suatu UKM.

- a) Penyakit menyangkut masyarakat luas. (Antihypertensive study)
- b) Kondisi penyakit atau reaksi obat berbeda-beda dalam masyarakat. (asetilasi INH)
- c) Penyakit berat, terutama yang belum established pengobatannya perlu dicari pengobatan yang terbaik, bila ada. (karsinoma)
- d) Penyakit yang mempunyai dampak besar terhadap masalah kesehatan masyarakat. (diare)
- e) Adanya keraguan efektivitas suatu pengobatan tertentu, karena efek penyembuhan tidak dramatis dan sulit terlihat. (hepatitis akut & kronik)
- f) Pembuktian efektivitas jamu
- g) Memastikan efektivitas suatu obat untuk suatu indikasi lain (Beta—Blockers untuk hipertensi)
- h) Kecurigaan bahwa efek obat mempunyai hasil lain pada kohort-kohort penduduk tertentu. (acceptability Depo — provera)
- i) Efektivitas obat tidak jauh berbeda dengan plasebo. (diare non—spesifik)

Dengan mengambil alasan yang baik untuk mengadakan UKM, maka penyelidik menjamin kemanfaatan dari uji klinik dan tidak semata-mata untuk kepentingan produsen obat.

### 3. Perencanaan UKM

Merencanakan suatu UKM lebih sulit dari pada uji klinik yang dilakukan dalam satu center. Hambatan dalam pelaksanaan sangat besar dan terjadi dalam bidang apa saja. Dalam suatu trial yang kami lakukan untuk mengetahui kadar kotrimoksasol pada penderita typhoid, terjadi hal yang aneh dimana kadar kotrimoksasol tidak menentu, kadang-kadang tinggi sebelum obat diberi dan rendah setelah obat diberikan. Setelah diusut, ternyata perawat tidak mematuhi jam pemberian obat dan pengambilan darah, walaupun semua telah diinstruksikan (dan diberi insentif). Ini menandakan bahwa pegawai paramedis perlu sekali dikhususkan bila akan diikuti sertakan claim suatu uji klinik, dilatih dan diberi pengertian mengenai pentingnya kepatuhan.

Prosedur dan formulir isian harus dibuat sebaik mungkin, tetapi keruwetan harus dihindarkan dan kelebihan informasi yang tidak akan dipakai harus dibuang. Banyak penyelidik tidak merencanakan protokol dengan baik, dan sering memasukkan data yang tidak relevan dengan objektif, tetapi dengan alasan "siapa tahu akan dipakai nanti", dimasukkan dalam formulir isian. Hal ini menambah beban penyelidik dengan akibat kurang cermatnya pelaksanaan.

#### 4. Pemilihan penderita dan kriteria penyembuhan

Suatu uji klinik memerlukan penderita-penderita tertentu untuk dinilai keberhasilan pengobatan tertentu. Namun bila penderita yang diobati tidak seragam sakitnya, bisa terdapat kesalahan dalam mengambil konklusi. Spesifikasi yang cermat dari penyakit yang akan diselidiki perlu sekali dirumuskan dan disetujui bersama. Hal-hal seperti umur, kelamin, lama penyakit, berat penyakit, penyakit yang menyertai, pengobatan yang telah diterima (pada penyakit kronis), harus ditentukan dalam seleksi penderita dan kriteria ini tidak boleh sampai disalahartikan (ambiguous) oleh para sejawat dalam center-center klinik.

Juga kriteria penyembuhan harus jelas sehingga semua center mempunyai satu tolok ukur, karena apa yang dianggap sembuh oleh seorang penyelidik mungkin tidak dianggapnya demikian oleh sejawat lain.

#### 5. Pemilihan center

Center harus dipilih sedemikian rupa supaya tidak saja peneliti ada ditempat, tetapi jumlah penderita yang akan diselidiki mencukupi. Bila jenis penderita yang diinginkan tidak tersedia cukup, maka waktu penyelenggaraan akan diperpanjang dengan segala konsekuensinya.

Kadang-kadang suatu center tidak perlu terletak dalam suatu rumah sakit yang besar, bila kita hendak menyelidiki tentang hipertensi, diare, influenza dan lain-lain penyakit yang memang pertama-tama akan dilayani oleh puskesmas atau dokter umum. Seorang penderita hipertensi yang sudah lama menderita dan diobati di rumah sakit, mungkin mempunyai ciri-ciri lain dari pada penderita yang datang berobat ke puskesmas. Inilah alasan mengapa puskesmas atau praktek dokter umum adalah tempat yang baik sekali untuk UKM seperti diatas (6, 3). Selain itu penyakit yang diselidiki adalah yang mencerminkan keadaan sebenarnya.

Selain center klinik, suatu UKM memerlukan juga fasilitas untuk membuat foto rontgen, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan kardiogram, pembuatan sediaan patologi, dan sebagainya. Bila mungkin semua pemeriksaan seperti ini dilakukan di satu tempat. Maksudnya tentu untuk menjaga uniformitas prosedur dan penilaiannya. Penilaian kardiogram sebaiknya tidak dikerjakan oleh dokter yang juga memeriksa klinis penderitanya, tetapi oleh seorang lain guna mengurangi bias.

#### 6. Kode obat

Karena *double-blind, controlled, randomized clinical trial* adalah yang paling baik untuk menjamin hasil penelitian, maka obat yang dipakai termasuk plasebo, harus dibuat dalam bentuk dan warna yang sama. Ini dapat dikerjakan di pabrik obat, tetapi jika tidak ada persoalan dalam bioavailability, semua obat dapat dimasukkan dalam kapsul oleh hospital pharmacy.

Untuk menjaga supaya jumlah penderita dalam tiap kelompok perlakuan tidak terlalu banyak berbeda, maka sebaiknya dilakukan *block-randomization* (7). Hal ini dikerjakan sebagai berikut :

- Bagilah penderita dalam beberapa *block* atau kelompok yang sama besarnya.
- Tetapkanlah perlakuan pengobatan sedemikian supaya dalam tiap *block* penderita terdapat jenis pengobatan yang

sama banyaknya dalam segala kemungkinan.

#### Contoh

Misalkan terdapat 2 jenis pengobatan A dan B untuk 24 penderita. Dengan menggunakan *block randomization* kita dapat membagi 24 penderita ini dalam 6 *block* dari 4 penderita. Enam kelompok penderita ini diberi pengobatan sebagai berikut:

1	2	3	4	5	6
A	B	A	B	A	B
A	B	B	A	B	A
B	A	A	B	B	A
B	A	B	A	A	B

Kemudian 6 kelompok ini diacak untuk menemukan urutan pengobatan menurut datangnya penderita di klinik. Randomisasi ini misalnya memberikan hasil sebagai berikut : 2, 6, 4, 3, 1, 5.

Maka penderita 1 — 24 mendapat pengobatan sebagai berikut :

Penderita No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Pengobatan	B	B	A	A	B	A	A	B
Block	2		6					
Penderita No.	9	10	11	12	13	14	15	16
Pengobatan	B	A	B	A	A	B	A	B
Block	4			3				
Penderita No.	17	18	19	20	21	22	23	24
Pengobatan	A	A	B	B	A	B	B	A
Block	1		5					

Dengan demikian setiap penderita yang datang sudah dapat diberi jenis pengobatan A atau B dengan menjamin randomisasi yang baik. Sedangkan tidak akan dikhawatirkan bahwa pengobatan A akan jauh lebih banyak dari pada pengobatan B, karena setelah setiap 4 penderita, perlakuan A atau B adalah sama. Dalam UKM *block-randomization* ini dapat dikerjakan untuk tiap center.

Tiap penderita sudah harus disediakan obat yang akan diuji, dengan disertai nomor kode, sebanyak jumlah penderita. Kunci dari nomor kode ini disimpan oleh penanggung jawab dalam coordinating center dalam suatu amplop tertutup, dan hanya boleh dibuka sesudah pendataan penderita selesai atau dalam kasus darurat.

#### PENGUMPULAN DAN PENGOLAHAN DATA

Bila jumlah penderita masih dalam batas-batas 100—300, maka pengumpulan data belum merupakan beban yang berat. Sebaiknya semua data dikumpulkan sedikit demi sedikit dan diolah sekalian, dan jangan menunggu sampai seluruh trial selesai. Bila digunakan komputer—dewasa ini di Indonesia bisa diperoleh "Microprocessors" untuk kira-kira Rp. 5 juta — Rp. 11 juta — maka data dapat langsung dimasukkan dan disortir olehnya. Walaupun demikian anggota Coordinating Center perlu melihat status satu per satu untuk memperoleh impresi tentang variasi data yang ada.

Untuk pengolahan data selanjutnya pembaca dipersilahkan melihat makalah Dr. Arini Setiawati.

Draft akhir yang akan dipublikasi sebaiknya diperlihatkan sedikitnya pada para penanggung jawab di tiap center untuk diperoleh komentar dan kemudian diolah kembali dalam makalah final.

### PENUTUP

Dalam karangan pendek ini belum dijelaskan segala detail mengenai UKM. Sebagai tambahan dapat dipelajari tulisan-tulisan lain dalam nomor ini, serta rujukan, oleh karena dalam prinsip suatu UKM tidak banyak berbeda dengan uji klinik satu center. Namun birokrasi suatu UKM lebih banyak, sehingga dapat dikatakan bahwa suatu UKM lebih sedikit menggunakan pengetahuan klinik dari pada organisasi. Menurut Johnson (6) : "It is probably not an exaggeration to say that a trial is one-tenth medicine and nine-tenths bureaucracy"; apalagi suatu UKM.

Akhirul kata biarlah Johnson meneruskan pendapatnya : "Clinical trials are not for the faint-hearted. They demand of the persons organising them a rare combination of qualities. Enthusiasm, energy, a sense of purpose, clinical acumen, perspicacity,\* organisational skills, the ability to get on with people, and familiarity with statistical techniques, are merely basic requirements. It is also useful to have some of the

\* "Wisdom and understanding in dealing with people or with facts"

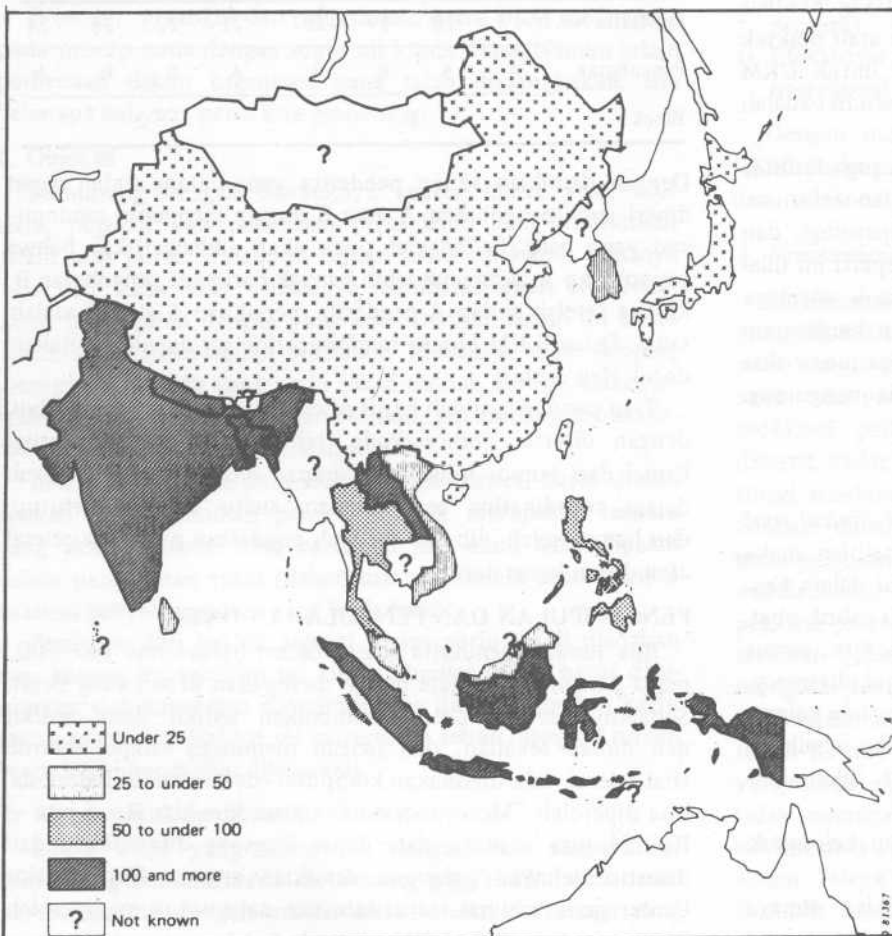
qualities of an economist, a politician and a slave master. A finely developed sense of optimism is essential, and the ability to work miracles (even minor ones) helps."

### KEPUSTAKAAN

1. Darmansjah I. Evaluasi Ilmiah hasil pengobatan. Med Hosp. 1981 ; 54: 2 - 4.
2. Clark C J, Downie CC. A Method for the rapid determination of the number of patients to include in a controlled Clinical Trial. Lancet 1966; ii: 1357 - 1358.
3. Muchtar, A. Darmansjah I. Treatment of Non specific Diarrhea with Enteridex ®. A comparative study amongst General Practitioners. MKI. 1981; 31, 3 - 8.
4. Wilmana F, Suyatna D, Darmansjah I. A double-blind, placebo controlled trial on acute non-specific diarrhea. Asian J of Clin Sc (in press).
5. Muchtar A dkk. An assessment of Drug Trial Reports. (unpublished).
6. Murphy J E. Clinical Trials in General Practice. Dalam : Clinical Trials, editors : Johnson & Johnson. Blackwell Scientific Public 1977.
7. Zelen M. The Randomization and Stratification of Patients to Clinical Trials. J Chron Dis 1974; 27: 365 - 375.

### RUJUKAN

8. Friedman LM, Furberg CD, DeMetz DL. Fundamentals of clinical trials. John Wright, 1981.
9. Controlled Clinical Trials, Design and Methods. Official Journal of the Society for Clinical Trials. 1981, Vol. 1, Number 4.
10. Importance of Experimental Design and Biostatistics. Ed: F. Gilbert McMahon, Futura publishing Company, 1974.



### TAHUKAH ANDA ?

Beginilah peta angka kematian bayi di Asia Tenggara.