

חולי פרקינסון וניסויים קליניים

מאת: ד"ר שרון חסין, מנהלת מרפאת פרקינסון והפרעות תנועה, המרכז למדעי המוח, המחלקה הנוירולוגית, מרכז רפואי ע"ש חיים שיבא, תל-השומר

מהם ניסויים קליניים?

ניסוי קליני הינו מחקר בבני אדם, שבו אנשים עם בעיות רפואיות מתנדבים לעזור לענות על שאלות בנושא בריאות. ניסויים קליניים טיפוליים שמתוכננים בקפידה מהווים את הדרך הטובה ביותר – הבטוחה והמהירה להוכחת יעילות הטיפול.

סוגי הניסויים הקליניים

ישנם מספר סוגים של ניסויים קליניים: **ניסויים טיפוליים (Treatment trials)** הם ניסויים אשר בודקים טיפולים חדשים, שילובים של טיפולים שונים, תרופות, פרוצדורות ניתוחיות או קרינה טיפולית.

בניסויים מניעתיים (Prevention trial) מחפשים אחר דרכים חדשות למניעת מחלות או למניעת הישנותן - כולל תרופות, ויטמינים, חיסונים, מינרלים ושינוי בהרגלי חיים.

קיימים גם **ניסויים אבחוניים (Diagnostic trials)**, שמטרתם למצוא דרך טובה לאבחון מחלות או מצבים רפואיים שונים. **ניסויי סקר (Screening trials)**, הבודקים דרכים לאיתור או ניטור מחלות או מצבים רפואיים, ו**ניסויי איכות חיים (Quality of Life trials)**, הבוחנים דרכים לשיפור איכות חיים באנשים הלוקים במחלות שונות.

ניסויים תצפיתיים (Observational Studies), המתייחסים לבעיות בריאות בקבוצות גדולות של אנשים או באוכלוסייה. מטרתם לתאר ולתעד סימפטומים ומהלך של מחלה או מצב רפואי, כדי לשפוט בהמשך את ההשפעה של טיפול או את דרכי ההתערבות האחרות. דוגמא למחקר מקבוצת זו הינו המחקר בו בדקו את הקשר בין עישון ומחלת פרקינסון. Gorell וחבריו פרסמו בירחון Neurology בשנת 1999, מחקר תצפיתי בו הישוו 144 חולי פרקינסון ל- 464 נבדקים בריאים, בנוגע להרגלי שתייה ועישון. המחברים גילו, שקיים יחס הפוך בין מחלת פרקינסון לבין "מידת" העישון (כמות הסיגריות, שנות העישון, מתי הפסיקו לעשן). יחס הפוך משמעותי, ששכיחות מחלת פרקינסון ירדה עם עליית מידת העישון.

לאחר שבמחקרים תצפיתיים נוספים נמצא גם כן קשר הפוך בין מחלת פרקינסון ועישון, קצרה הייתה הדרך לניסויים טיפוליים בתכשירים מכילי ניקוטין במחלת פרקינסון. שנתיים יותר מאוחר פורסם באותו ירחון מאמרם של Vieregge וחבריו על טיפול במדבקות עוריות מכילות ניקוטין במסגרת ניסוי רנדומלי (אקראי), כפול סמיות, שהן החולה והן הרופא לא יודעים מה קיבל החולה, לעומת מדבקות אינבו או פלצבו. הם כללו 32 חולי פרקינסון שאינם מעשנים, כאשר מהם 16 טופלו במדבקה עורית של ניקוטין בשני מינונים שונים ו-16 טופלו במדבקות, שאינן מכילות חומר פעיל (פלצבו) במשך שלושה שבועות. הניסוי לא הדגים הבדל משמעותי במדדי המחלה בין שתי הקבוצות, דהיינו, שלניקוטין אין אפקט קצר טווח על הסימפטומים של המחלה.

דוגמא נוספת למחקר תצפיתי הינו סיפור ה-"Frozen Addicts" או "המסוממים הקפואים":

ב- 1991 נתקל הנוירולוג, ד"ר לאנגסטון, מקליפורניה ב"מגפה" של מחלת פרקינסון קשה ופתאומית בקרב צעירים. לאחר חקירה יסודית וברור מעבדתי הוא גילה, שהמחלה בצעירים אלו נגרמה ע"י חשיפה לרעלן, שנקרא MPTP,

ושמצוי בסם הרואין סינטטי, שיוצר במעבדה ביתית. ה-MPTP הינו רעלן סלקטיבי לתאים מייצרי הדופאמין שבגזע המוח, והוא הורס אותם תוך זמן קצר מנטילתו. תגלית זו הובילה למחקרי סקר ומחקרים תצפיתיים רבים, בהם חיפשו אחר חשיפה לרעלנים סביבתיים כגורמים למחלת פרקינסון...,,

השלבים של ניסויים טיפוליים (treatment trials)

ניסויים קדם-קליניים (Preclinical studies): בד"כ מדובר בניסויי מעבדה בתוך מבחנות, תרבויות תאים או בבעלי חיים. דוגמא לכך הם ניסויים פרה-קליניים, שנעשו במודל חיה של מחלת פרקינסון בקופים. בזכות טרגדיית ה-MPTP הצליחו מדענים לבנות מודל ניסיוני של קופים פרקינסוניים לאחר טיפול ב-MPTP. זהו מודל חשוב ביותר, שתרם רבות להבנת התהליך הפיסיולוגי החולני במחלת פרקינסון, ושימש בסיס להתפתחות הטיפולים הניתוחיים, וכן טיפולים תרופתיים רבים. הניתוחים הפונקציונליים, שנעשים במוחות חולי פרקינסון מסוג צריבות (פלידוטומיה ותלמוטומיה) ומסוג השתלת אלקטרודות וקוצבי מוח התאפשרו בצורתם הנוכחית בזכות ניתוחים דומים, שנעשו במודלים הללו במסגרת ניסויים קדם-קליניים.

ניסויים קליניים בשלב I (Phase I clinical Trial):

כשחוקרים בודקים תרופה או טיפול חדש עבור מחלה מסוימת, נעשה הדבר תחילה בקבוצה קטנה של 20 עד 80 אנשים. זהו מחקר, שמטרתו לקבוע בטיחות של תרופה, טווח מינונים ותופעות לוואי.

ניסויים קליניים בשלב II (Phase II clinical Trial):

לאחר שהניסויים עברו בהצלחה בקבוצה קטנה של חולים, ניתנת תרופת המחקר לקבוצה גדולה יותר של אנשים (-100 300), כדי לקבוע יעילות ותופעות לוואי.

ניסויים קליניים בשלב III (Phase III clinical Trial):

תרופת המחקר ניתנת לקבוצה גדולה מאד של אנשים (מאות עד אלפים, לפי אופי המחלה), כדי לאשר את יעילותו, לנטר תופעות לוואי, להשוות לטיפולים מקובלים או לפלצבו, לאסוף מידע על בטיחות, אשר יבטיחו שימוש ללא בעיות בתכשיר הנדון.

ניסויים קליניים בשלב IV (Phase IV clinical Trial):

מחקרים (post marketing) בתר-שיווקיים, אשר אוספים מידע נוסף בנוגע ליעילות, סיכונים, תועלת ושימוש אופטימאלי בתרופות.

מדוע כדאי להשתתף בניסוי קליני?

הרופאים המטפלים מציעים לנו לעתים להשתתף בניסוי קליני. ישנם יתרונות ברורים בעד ההשתתפות. עצם לקיחת תפקיד פעיל בקביעת הטיפול במחלה, הוא דבר חיובי עבור החולים, ועזרתם לזולת ותרומתם לקידום המחקר הרפואי משפרת את הרגשתם ואת התייחסותם למחלה.

אך פרט לכך ישנם גם יתרונות ישירים. השתתפות בניסוי קליני עשויה לזכות את החולה בהתנסות בטיפול חדיש טרם היותו זמין לכלל החולים. בנוסף הדבר מאפשר לחולה מעקב רפואי במרכז אקדמי ברמה גבוהה, במרפאה שמתמחה במחלה הנדונה. במסגרת ניסוי יש גם מעקב רפואי צמוד יותר הכולל ביקורים תכופים ללא צורך בטופסי 17 או בתשלום למרפאה; המשתתף בניסוי זוכה בד"כ מעצם הפרוטוקול לתשומת לב מרובה ולגישה בלתי אמצעית לחוקרים. נקודה נוספת חשובה ביותר הינה השיפור במצב החולים המשתתפים בניסוי ללא קשר לטיפול שמקבלים (יפורט בהמשך).

מה הסיכונים בהשתתפות בניסוי קליני?

נטילת טיפול, שטרם הוכחה יעילותו ושטרם נבדקה בטיחותו, עשויה לחשוף את החולים לתופעות לוואי לא נעימות, חמורות ואפילו מסכנות חיים. הסיכונים מוסברים לחולים טרם השתתפותם בניסוי וכמובן, שחומרתם משתנה מניסוי לניסוי. לעתים מדובר בפרוטוקול ניסויי שדורש הקדשת זמן מהחולה (לדוגמא, מילוי יומני חולה), ביקורים תכופים ואף אשפוזים בבית-חולים. בנוסף ייתכן, שהחולה כלל לא יקבל תרופה פעילה אלא טיפול דמי. יכול גם לקרות, שהטיפול בניסוי נמצא לא יעיל בסופו של דבר, והחולה השקיע מזמנו ומבריאותו תקופה ארוכה ללא כל תוצאה חיובית. כל אלו מהווים טיעונים נגד השתתפות בניסוי.

כיצד מוגן המשתתף בניסוי הקליני?

באופן כללי חשוב לזכור, שהקודים האתיים והחוק שתקפים בכל פעילות רפואית מתקיימים גם בקשר לניסוי הקליני. כל ניסוי קליני עובר אישור ע"י ועדה מקומית של בית-החולים, אשר בה יושבים רופאים ואנשי משפט וכן ע"י משרד הבריאות. ועדה זו נקראת ועדת הלסינקי. הוועדה עוברת על כל היבטי הניסוי, כולל ההתקשרות עם חברה מסחרית, אם הניסוי ממומן. רק אם הניסוי נמצא מוצדק, בטוח וגם אתי, מאשרת הוועדה את ביצועו. עם התקדמות הניסוי, התוצאות ותופעות לוואי מדווחות לוועדה, והמשך ביצוע המחקר נשקל כל שנה מחדש. כמו כן, תוצאות הניסויים מדווחות בכנסים ובמפגשים רפואיים.

כחלק מעקרונות ועדת הלסינקי נשארים שמות המשתתפים בניסוי חסויים. הוועדה דורשת הכנה של טופס הסכמה מודעת 'Informed Consent', שהינו מסמך מפורט על פרטי הניסוי ובסופו הצהרת הסכמה של החולה להשתתף בניסוי. על החולה לעבור על פרטי תהליך הניסוי ומטרותו, הפרוטוקול (מספר ביקורים ומשכם), שמות הרופאים האחראיים ומבצעי המחקר, תופעות הלוואי הצפויות, הסיכונים והתועלת הצפויה. כדי שהחולה יוכל להשתתף בניסוי, עליו וגם על הרופא האחראי על הניסוי לחתום על הטופס. למרות שעם החתימה החולה, מתחייב למעשה, להשתתף בניסוי בכל שלביו, הוא רשאי להפסיק את השתתפותו בניסוי בכל רגע שירצה, מבלי שהטיפול בו ייפגע.

מי יכול להשתתף בניסוי קליני?

כל מי שעונה לנתוני ההכללה (inclusion criteria) של הניסוי, ושאינו עונה לקריטריוני האי-הכללה (exclusion criteria) יכול להשתתף בניסוי. לדוגמא, בניסויים בחולי פרקינסון נבחרים לעתים חולים שעונים לקריטריונים ספציפיים במחלה, לדוגמא- ניסויים בחולים מוקדמים – עד שלוש שנות מחלה, או חולים שלא טופלו מעולם בלבדופה, או להפך-ניסויים בחולים מתקדמים, שסובלים מתנדודות תנועתיות או דיסקינזיות. ישנם, למשל, ניסויים, ששוללים השתתפות של חולים שעברו ניתוחים לפרקינסון או חולים עם הפרעות פסיכיאטריות קשות. בד"כ חולים עם מחלה נוספת קשה ולא מאוזנת (מחלת לב קשה, מחלת סרטן מטופלת וכיו"ב), אינם יכולים להשתתף בניסוי טיפולי עקב סכנה להידרדרות במצבם.

מהו PLACEBO ?

משמעות המילה פלצבו הינה 'I shall please' בלטינית. בעברית נבחרה המילה אינבו = (אך אנו נשתמש בכל זאת בפלצבו), טיפול בלתי פעיל, חסר השפעה רפואית שניתן ככדור, אבקה, נוזל או ניתוח. בניסויים קליניים טיפוליים מקובל בשלבים II ו-III לערוך את הניסוי בהשוואה בין חולים שמקבלים את הטיפול הנדון לעומת חולים שמטופלים בטיפול placebo. בחירת השתייכות החולים לקבוצת הטיפול או הפלצבו הינה אקראית ("רנדומלי"), וכמו כן לא החולים ולא הרופאים המטופלים יודעים, מה הטיפול שהחולה מקבל ("כפול סמיות"). השימוש בפלצבו עוזר לקבוע בוודאות, מה השפעת הטיפול הנדון, שכן חולים משתפרים מעצם קבלת טיפול. קבוצת הביקורת = control : קבוצה של חולים, שמקבלת את טיפול הפלצבו.

אפקט הפלצבו (placebo effect)

משערים, שלפלצבו אין כל השפעה ספציפית על המחלה בה מטופלים, אך חוקרים נדהמים שוב ושוב מהתגובה החיובית שנגרמת ממנו. לתגובה זו קוראים : אפקט פלצבו (placebo effect). אפקט זה הינו כל השפעה על מצב החולה הנובעת מנטילת כדור, תמיסה או פרוצדורה, אך שאינה נובעת מפעילותו הפרמקודינאמית הספציפית. יש עדות, שגודל אפקט הפלצבו מושפע ממידת הציפייה של המטופל. אפקט הפלצבו גם מושפע מהמידע, שניתן למטופל ומהאופן בו ניתן הטיפול.

בין המחלות, בהן יש אפקט פלצבו מרבי, נכללים דיכאון, טרשת נפוצה, כאב ומחלת פרקינסון. בקרב חולי פרקינסון מדובר בחולים עם מחלה קלה, בינונית וקשה. חוקרים דיווחו, שכל סממני המחלה עשויים להשתפר עם פלצבו. תופעה מרתקת הקרויה תנועתיות פרדוכסלית (Kinesia paradoxica), תוארה בחולי פרקינסון : חולים עם מחלה מתקדמת, שמתקשים בתנועה, יכולים במצבים מיוחדים לתפקד באופן משמעותי, לתקופה קצרה. לדוגמה : במצבי סכנה, חולים אשר אינם יכולים ללכת קמים לפתע ורצים ללא עזרה. ההסבר שניתן לכך הינו שיפור, שנובע ממעורבות של מסלולים לא דופאמינארגים, או שבמצבי דחק יש שפעול של המערכת הדופאמינארגית (דהיינו, הגברת הפרשת הדופאמין), ע"י גירויים חיצוניים או ע"י התגובה הנפשית של החולה לגירוי החיצוני.

השפעות פלצבו במחקרים בחולי פרקינסון

במחקר של טיפול בפרגולייד מול טיפול בפלצבו ב- 1985 נמצא, שקבוצת הפרגולייד השתפרה ב-17% לאחר 4 שבועות וב-30% לאחר 24 שבועות, בעוד שקבוצת הפלצבו השתפרה ב-16% לאחר 4 שבועות וב-23% לאחר 24 שבועות. עקב שיעור שיפור כה גבוה בקרב קבוצת הבקרה, יעילות הפרגולייד לא הוכחה סטטיסטית באותו מחקר. במחקר של טיפול ברופינירול (רקוויפ) מול פלצבו בשנת 2000, 16% מהחולים השתפרו שיפור בסדר גודל של 50% תוך הטיפול בפלצבו. כל הסימפטומים הפרקינסוניים השתפרו- אם כי יותר האיטיות והנוקשות מאשר הרעד והפרעות ההליכה והיציבה. אפקט הפלצבו במחקר זה נמשך לפחות 6 חודשים. בסקירה על ניסויים קליניים כפולי סמיות בחולי פרקינסון שפורסמו בין השנים 1969 ו-1996, נמצא, שמתוך 36 פרסומים נמצא אפקט פלצבו משמעותי ב-12 מהמחקרים, שגודלו נע בין 9% ל-59%. מחקר נוסף שבו נעשו בדיקות PET עם רקלופרייד (מדד להפרשת דופאמין וקישורו לרצפטורים דופאמינארגיים), בחולים לפני הזרקה של פלצבו ואחריה, נראה שיפור ברור לאחר הזרקת פלצבו.

ניתוחי דמי במחלת פרקינסון (Sham Surgery in Parkinson's Disease)

השימוש בפלצבו ניתוחי- נדיר ושנוי במחלוקת, עקב הסיכון הגבוה יחסית בו נתונה קבוצת הפלצבו. שימוש בניתוחי דמי נעשה בשני ניסויים של השתלת רקמות ממוחות עובריים במוחות חולי פרקינסון. החולים בקבוצת הביקורת עברו גם הם קידוח בגולגולת, אך לא הייתה חדירה של קרומי המוח, והניתוחים הללו בשתי הקבוצות היו ללא הרדמה כללית. בשני המחקרים לא היו סיבוכים בקבוצות הפלצבו הניתוחי. באחד הניסויים היה למנותחי הפלצבו שיפור משמעותי ביותר, כמעט כמו לקבוצת הניתוח. בכל זאת ניתוחי דמי מומלצים רק במקרים מיוחדים, כאשר אין ברירה. רצוי מספר מינימלי של משתתפים, עם ניטור בטיחות קפדני, הסבר מפורט והסכמה מדעת.

Goetz וחב' ערכו מחקר, בו נבדקה המשמעות של זרוע הפלצבו בניסויים קליניים בחולי פרקינסון. 50 חולים עוקבים, אשר השתתפו בניסויי קליניים טיפוליים והיו בזרוע הפלצבו, ענו על שאלון בנוגע לניסוי בו השתתפו ולתחושתם בתום הניסוי. כל החולים ידעו, שיש סיכוי שיקבלו פלצבו בתחילת הניסוי. מרבית החולים הרגישו טוב במהלך הניסוי- למעלה מ-50% הרגישו שיפור במצבם. החולים לא הרגישו, שנוצלו או שרומו, למרות שלא קיבלו את תרופת המחקר. חלקם רק הרגישו אי נעימות בגלל הטרחה שגרמו לבני משפחתם. רוב רובם של החולים התייחסו בחיוב לחוויה של הניסוי ו-88% מהמשתתפים ענו בחיוב בנוגע לאפשרות של השתתפות בניסוי כפול סמיות נוסף.

מי מממן ניסויים קליניים?

דרכי המימון של ניסויים קליניים הם מגוונים. לעתים קרובות הרופאים עצמם הם היוזמים את המחקר, והמחקר ממומן ע"י כספי המרפאה או ע"י קרנות ומלגות מחקר מקומיות או בינלאומיות. לעתים חברות תרופות, אשר בודקות תרופות חדשות, הן היוזמות את המחקר ומממנות את כולו.

מה עלי לשאול לפני שאשתתף בניסוי קליני?

אם הינך שוקל להשתתף בניסוי קליני עליך לוודא מספר דברים ולהכין רשימת שאלות:

מה מטרת הניסוי? מהו הטיפול בו מדובר, והאם הוא נוסה בעבר בבני-אדם? על סמך מה מניחים, שהטיפול יועיל למחלתי? מה הסיכון בטיפול, ואילו אמצעי זהירות ננקטים? כיצד מושווים הסיכונים, תופעות הלוואי והתועלת עם הטיפול הנוכחי שלי?

בנוגע לניסוי עצמו - כמה זמן יימשך הניסוי? האם אצטרך להתאשפז בבי"ח? אילו בדיקות אצטרך לעשות? כמה ביקורים בבית-חולים יהיו וכמה זמן יימשכו? כמה מעקב ארוך טווח אצטרך?

בנוגע לטיפול- כיצד אדע, שהטיפול משפיע עלי? כיצד ישפיע הניסוי על חיי ביום-יום? האם אדע את תוצאות הניסוי? בנוגע לעורכי הניסוי: מי יהיה אחראי על הטיפול בי? מי ישלם על הטיפול? האם אקבל כיסוי הוצאות? האם יהיו לי עלויות נוספות?

בהצלחה!