FARMAKOVİJİLANS ETKİNLİKLERİ

S. Oğuz KAYAALP, Prof. Dr.
Türkiye Bilimler Akademisi Şeref Üyesi

Farmakovijilans, ilaçların insanlara uygulandığında meydana gelen istenmeyen etkilerini ortaya koyma, izleme, gözetim altına alma (sürveyans), toplumda meydana gelme sıklığını (insidensini) belirleme, önleme ve bu etkilerin gerçekten ilacın alınmasıyla nedensel ilişkisinin olup olmadığını, ilişki varsa bunun derecesini (kesin, olası, mümkün veya olasılıksız gibi) araştırma ile uğraşan bir çalışma alanı veya disiplindir. Genellikle epidemiyolojik yöntemlerle çalışır.

Farmakovijilans çalışmaları ülke düzeyinde veya bölgesel ölçekte ya da tedavi kurumları içinde yapılır. Bir ülkede halk sağlığını düzenleyen sağlık bakanlıkları, ilaçlarla ilgili etkinliklerle görevli kuruluşları aracılığı ile farmakovijilans hizmetlerini de yerine getirirler. Ayrıca ilaç üreticisi, ithalatçısı veya dağıtıcısı kuruluşların kendi ilaçları ile ilgili farmakovijilans çalışması yapma veya yaptırma yükümlülükleri vardır.

Ülke düzeyinde farmakovijilans hizmetlerinde bu işle görevli kuruluşun aşağıdaki dört özgül görevi üstlenmesi gerekir:

i. Yeni pazarlanmış ilaçların güvenliliğini ve özellikle ciddi yan tesirlerini, daha iyi bir deyimle "onlarla ilişkili ters ilaç reaksiyonlarını" araştırmak ve ortaya koymak,

ii. Ciddi ters ilaç reaksiyonlarının ve onlara bağlı ölümlerin sayısını ve nedenini, hedef ilacın ülkedeki kullanım (ütilizasyon) hacmini de dikkate alarak kestirmek,

iii. Ülkede ve ülke dışında ortaya çıktığı görülen ciddi ters ilaç reaksiyonlarını önlemek ve olası zararını en aza indirmek için hedef ilacın kullanımını kısıtlamak, ilacı reçeteleyecek hekimlere ve halka uyarılar yapmak ve ilaç üreticilerince bunların yapılmasını ya da yaptırılmasını sağlamak, bu arada ilaç ürününün ambalajı ve prospektüsü içine uyarıcı ifadeler koydurmak, gerekirse ilacın pazarlama iznini askıya almak,

iv. Daha önce yaptığı ilaç güvenliliği ile ilgili uyarıların başta reçeteleyen hekimler olmak üzere hedef kitledeki etkisini izlemek

ve uyarıya uyumu artırıcı önlemler almak,

v. Özellikle yeni pazarlanmış ilaçlara öncelik vererek ilaç pazarlama-sonrası gözetim programı uygulatmak suretiyle ciddi ilaç reaksiyonlarının ve ilaçların yol açtığı tıbbi sorunların gecikmeksizin farkına varılabilmesi için gereken uyarı sistemlerini kurmak ve çalıştırmak.

Sağlık makamlarının, önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olarak ters ilaç reaksiyonları (TİR) ve özellikle ciddi TİR'leri ülke genelinde yakından izlemeleri, gözetim altında tutmaları, yeni ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilecek ciddi olayların erkenden farkına varmaları ve dinamik bir şekilde önleyici önlemler almaları gerekir. Bu etkinlikler dahilinde, ilaçlar konusunda görevli olan düzenleme kuruluşlarının, diğer hizmet alanlarındaki (örneğin Türkiye'de İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün ruhsatlandırma alanındaki) etkinliklerinden mümkün olduğu kadar bağımsız bir şekilde farmakovijilans servisi kurmaları ve ülkenin genelinin gözetimini sağlayacak şekilde, yerel kuruluşlarla da takviye edilerek örgütlenmesi gerekir.

Bu tür örgütlenmede en kolay ve en az maliyetle yapılanı, kısa zamanda uygulamaya sokulabilecek bir başlangıç olarak, belirli yatak sayısının üstündeki büyük hastanelerde, hastane kayıt sisteminde şeffaflık ve yeterli özenin sağlanması koşuluyla, hastane temelli farmakovijilans programı kurulmasının zorunlu hale getirilmesidir. Ayrıca, kuruluş içinde yeterli bir farmakovijilans servisi kurmamış, ya da onun yerine geçmek veya onu takviye etmek üzere dışardan hizmet (*outsourcing*) almayan ilaç üreticisi, ithalatçısı veya dağıtıcısı firmalara bu konudaki yükümlülüklerini eksiksiz bir şekilde yerine getirmeleri için yol gösterme ve gerektiğinde yaptırım uygulanması da başlangıçtaki girişimler kapsamındadır. Reçete bilgileri dahil, hastanın sağlık bakımı ile ilgili bütün kayıtlarının girildiği, ileride açıklanan büyük veritabanları farmakovijilans çalışmalarında büyük kolaylık sağlarsa da, Türkiye'de böyle bilgi kaynakları halen yoktur. Geri ödeme kuruluşlarına eczanelerden otomatik olarak aktarılan reçete bilgilerinden oluşan elektronik veritabanları son yıllarda kurulmaya başlanmıştır, ancak, bunlar hastanın klinik durumu ile ilgili ek bilgiler olmadan tek başlarına farmakovijilans çalışmaları bakımından bir olanak sağlamazlar.

Ciddi TİR'ler ve buna bağlı ölümlerin çeşitli ülkelerde sanıldığından daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir.

FARMAKOVİJİLANS ÇALIŞMALARININ HALK SAĞLIĞI YÖNÜNDEN ÖNEMİ

Ters ilaç reaksiyonları (TİR), özellikle ciddi ters ilaç reaksiyonları, önemli bir halk sağlığı sorunu oluştururlar. Ciddi TİR'ler ve buna bağlı ölümlerin çeşitli ülkelerde sanıldığından daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Ciddi TİR nedeniyle meydana gelen yıllık mortalite ve bunun toplumdaki ölüm nedenleri sıralamasındaki

yeri, trafik kazaları, pnömoni, diğer infeksiyon hastalıkları ve diyabetinkine yakındır. ABD'de ciddi TİR nedeniyle ölümlerin, ölüm nedenleri içinde yılına göre değişmek üzere, 4. ve 6. sıralar arasında yer aldığı kestirilmiştir (Lazarou ve diğ.,1998).

Ters ilaç reaksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalitenin halk sağlığı yönünden önemini ve konunun farmakoekonomik yönünü vurgulamak için en güvenli veri kaynağı, hastaların yakın gözetim ve kayıt altında tutulduğu hastane ortamında gözlenen ve kayda geçen olaylardır. Bu olaylar ya hastanede yatan hastalarda ilaçla tedavi sırasında ortaya çıkan, ya da hastane dışındaki ilaçla tedavinin neden olduğu ciddi ilaç reaksiyonları nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardaki olaylardır. Bu bağlamda halen yayımlanmış en kapsamlı çalışma, ABD'de 153 hastanede 1966 ve 1996 yılları arasında yapılmış 153 prospektif hastane içi ters ilaç reaksiyonu insidens çalışması arasından seçilen, 39 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasıdır (Lazarou ve diğ., 1998). Buna göre, toplam ciddi TİR insidensi, çalışmaların kapsamına giren hastanelerde yatan toplam hasta sayısına göre, %6.7'dir (%95 GA 5.2-8.2 %), ciddi ilaç reaksiyonuna bağlı ölüm oranı ise %0.32 bulunmuştur. 1994 yılı için meta-analiz kapsamına giren örneklem üzerinden ABD'nin geneline yapılan ekstrapolasyonla, bu ülkede ciddi TİR sayısı 2 milyon 216 bin (%95 GA 1 milyon 712-bin 2 milyon 711 bin), bu olaylara bağlı ölüm sayısı ise 106 bin (%95 GA 76.000-137.000) olarak kestirilmiştir. Söz konusu mortalite o yıl içinde ABD'deki bütün nedenlere bağlı ölümlerin %4.6'sına eşittir. Bu sayılara aşırı dozda ilaç alımına, yanlış ilaç kullanımına ya da uyuncsuzluğa bağlı olaylar veya ölümler dahil değildir. Ciddi ilaç reaksiyonuna bağlı ölümlerin, çeşitli hastalık gruplarına bağlı tüm ölüm nedenleri sıralamasında ilk 6'ya girdiği yukarıda vurgulanmıştır. TİR'in neden olduğu hasta bakım maliyeti artması ile ilgili olarak adı geçen ülkede iki tanınmış üçüncü basamak hastanesinde 6 ay içinde yatan 4.108 hastada yapılan bir incelemede yukarıda belirtilen ciddi TİR yüzdesi ile karşılaştırılabilir bir insidens saptanmış ve TİR nedeniyle hastanede kalış süresinin ortalama 2.2 gün uzadığı ve sadece önlenebilir TİR dikkate alındığında kalış süresi uzamasının ortalama 4.6 gün olduğu bulunmuştur. Bu olaylar nedeniyle hastane masraflarında meydana gelen hasta başına artışın ortalama 2595 AB doları ve sadece önlenebilir TİR'ler dikkate alındığında ortalama artışın 4685 AB doları olduğu hesaplanmıştır (Bates ve diğ., 1997).

Önlenebilir nitelikteki ciddi ters ilaç reaksiyonları diğerlerine göre daha ağır seyretmektedir. Bu verilerin ABD'deki tüm hastanelere ekstrapolasyonu ile ciddi ters ilaç reaksiyonlarının bu ülkedeki her bir hastaneye toplam maliyetinin yılda 5.6 milyon AB doları olduğu kestirilmiştir. Bu değer içinde önlenebilir ciddi TİR'lerin payı 2.8 milyon AB dolarıdır. Bütün hastanelere yıllık toplam maliyet ise sırasıyla 4 ve 2

ABD'de ciddi ilaç reaksiyonuna bağlı ölümlerin, diğer hastalık gruplarına bağlı ölüm nedenleri sıralamasında ilk 6'ya girdiği vurgulanmıştır.

milyar AB doları olarak kestirilmiştir. Karar modelleme yaklaşımı ile ABD'de hastaneye yatan veya yatmayan bütün hastalarda meydana gelen ilaçlarla ilişkili morbiditenin bu ülkedeki sağlık bakımı destekleme fonlarına yıllık toplam maliyetinin 76 milyar dolar olduğu bulunmuştur (Johnson ve Bootman, 1995).

Yukarıdaki veriler üzerinde konu ile ilgili sağlam bilgiler olması nedeniyle durulmuştur. Bu verilerden ekstrapolasyon yaparak Türkiye'deki ilaca bağlı morbidite ve mortalitenin boyutları hakkında güvenilir bir kestirim yapabilmek, Türkiye'de ilaçla tedavi yoğunluğunun ve kişi başına düşen ilaç kullanım hacminin örnek ülkeye göre oldukça düşük olması ve diğer nedenlerle mümkün değildir. Yukarıda belirtilen ölçekte olmasa bile Türkiye'de de ciddi ilaç reaksiyonuna bağlı hastalanma ve ölüm muhakkak ki olmaktadır. Ancak, farmakovijilans sisteminin olmaması yanında, ülkeye özel çeşitli nedenlerle de toplumda ilaca bağlı morbidite ve mortalite dışarıya pek aksetmemekte, ya da olduğundan eksik aksetmektedir. Bu özel nedenler arasında, hekim ve diğer sağlık hizmet personelinin hastayı yeterince titiz inceleyip izlememesi ya da izleyememesi, bunların ve hastaların söz konusu bağlamda bilinçsizliği ve hatta duyarsızlığı, mesleki ihmal kavramının yerleşmemesi, ortaya çıkan olayların kolayca kapatılabilmesi ve hastaların hakları üzerinde, bu konuda bir yönetmelik bulunmasına karşın, taraflarca yeterince durulmaması gibi, hekim-hasta ilişkilerindeki ve tıbbi bakım uygulamalarındaki çarpıklık ve kayıt tutmaktaki ihmal ve eksikliklerle ilgili nedenler bulunur. Türkiye'de ilaca bağlı morbidite ve mortalitenin durumu halen kara kutu şeklinde nitelenebilir.

Bu bölümde ve yazının tümünde, konu gereği olarak, ilaçların riskleri gibi olumsuz ve korkutucu yönleri üzerinde durulmuştur. Bu durum, okuyucu hekimi reçete yazarken cesaretsizlendirmemeli, sadece daha bilgili ve bilinçli bir şekilde, daha özenli reçete yazmaya ve hastasını yakından izlemeye teşvik etmelidir. Riskin abartılması, sorumluluktan gereksiz yere kaçınılması ve sonuçta yetersiz ilaç tedavisi yapılması da hasta için önemli bir risk alanıdır. Çağımız genelde riskli, fakat aynı derecede faydalı araçların insan yararına azami ölçüde kullanılması çağıdır. Bunda başarılı olmak için bilgili, becerili, özenli ve ihtiyatlı olmak gerekir.

TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ VE TERS OLAYLARIN İLAÇ ALIMI İLE NEDENSEL İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ters ilaç reaksiyonlarının çoğu, doğal hastalıkları veya hastalıkların bazı belirtilerini taklit ettiğinden tedavi altındaki hastada görülen bir patolojik olayın veya şikayetin ilaca mı, tedavi edilen hastalığın gelişmesine mi, yoksa araya giren

başka bir hastalığa mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi önem kazanır. Bu ayırımda hekimin klinik deneyimi ve birikimi önemli rol oynar. Bir patolojik olayın ilaca bağlı ters reaksiyon olarak kabul edilebilmesi için aşağıdaki kriterler ve yöntemler önemlidir:

i. İlaca maruz kalma ile reaksiyon arasındaki zaman ilişkisi.

ii. Reaksiyonun tipi ve doğası.

iii. Diğer nedenlerin dışlanması.

iv. Gerekli durumlarda özgül tanı testleri (terapötik ilaç izleme /TDM gibi).

v. Sataşmayı kaldırma ve tekrar-sataşma ("*dechallenge*" ve "*rechallenge*").

Gözlenen bir reaksiyon ile alınmakta olan ya da geçmişte alınmış olan bir ilaç arasında neden-sonuç veya başka bir deyişle nedensellik ilişkisi (kozalite) olduğu hakkında karar vermeye yardım eden standart yöntemler de geliştirilmiştir. Bunların objektifliği ve değerlendiriciler-arası veya değerlendirici-içi tekrarlanabilirliği yeterli düzeyde bulunmuştur. Ancak, geçerliliklerinin kanıtlanması (validiteleri) tartışmaya açıktır.

Yukarıda açıklanan tanı yöntemleri ve nedensel ilişkiyi ortaya çıkarma yöntemleri kullanılarak her zaman nedensel ilişkinin kesin olduğu hükmüne varılamaz. Bu durumda varılan hüküm, nedensel ilişkinin aşağıdaki derecelerinden birine uyar. Buna göre kesin, olası/olabilir, mümkün (olanaklı), olasılık-dışı (*unlikely*), koşullu/sınıflandırılmamış ve değerlendirilemeyen/sınıflandırılamayan ters ilaç reaksiyonu şeklinde olur.

Nedensel ilişki bakımından değerlendirilmemiş, ancak, ilaçla ilişkisi olasılık-dışı sayılmayan bir ters ilaç reaksiyonu, kuşkulanılan ters ilaç reaksiyonu olarak nitelendirilir. Aşağıda açıklanan spontan bildirimlerde bildirim konusu reaksiyon genellikle kuşkulanılan bir reaksiyon sayılır.

Klinik-Öncesi Toksisite Deneylerinin ve Pazarlama-Öncesi Klinik Denemelerin İlacın Güvenliliğini Öngörme Bakımından Kısıtlılığı

Hayvanlarda yapılan klinik-öncesi toksisite deneylerinin insanlardaki toksisiteyi öngörme bakımından kısıtlılığı

Klinik öncesi toksisite araştırmalarının süresinin kısıtlı olması ve kısıtlı sayıda hayvanda çalışılması, bazı ters reaksiyonların (özellikle geç oluşanların) hayvan deneyleri yapılarak insanlarda öngörülmesini engeller. Diğer bir nokta da hayvanlardaki toksisite çalışmalarının süresinin daha da uzatılmasının insanlardaki toksisiteyi öngörme bakımından (geç oluşan toksik etkiler hariç) öneminin fazla olmamasıdır.

Sözü edilen kısıtlılığın belli başlı nedenleri şunlardır:

i. İnsandaki toksik etki ender olarak ortaya çıkan bir etki olabilir. Kısıtlı sayıdaki hayvanda yapılan deneylerle bunun ortaya çıkma olasılığı düşüktür. İlaç, ancak onbinlerce insan tarafından kullanıldıktan sonra bu tip toksik etkiler ortaya çıkabilir.

ii. Deney hayvanları ile insanlardaki ilaç metabolizmasının, özellikle hepatik metabolizmanın gerek nitel (kimyasal reaksiyon türleri) ve gerekse nicel (metabolizma hızı ve toplam ilaç eliminasyonuna katkısı) bakımından farklı olması nedeniyle (örneğin köpeklerde asetilasyon ve kedilerde konjügasyon reaksiyonları olmaz), bazı toksik metabolitler hayvanlarda oluşmaz, insanlarda oluşur ya da fazla oluşur, geç atılabilir ve birikebilir. Bazen de bunların tersi olur.

iii. Bazı ters reaksiyonlar hayvanlarda görülmez (bazı cilt reaksiyonları, alerjiye bağlı agranülositoz ve diğer bazı reaksiyonlar gibi). Ayrıca, ilaca bağlı sübjektif durumlar veya mental nitelikteki bozukluklar (baş ağrısı, halüsinasyonlar, psikotik reaksiyonlar gibi) hayvanlarda oluşmaz veya oluşsa bile farkına varılamaz.

iv. Bazı toksik etkiler ilacın çok uzun süre kullanılması sonucu oluşur. Bunlar arasında kanserojen etki de bulunur. Bu tür etkilerin hayvanlarda yapılan süresi kısıtlı incelemelerle ortaya çıkarılma olasılığı düşüktür.

İlacın insanlarda güvenliliğini saptama bakımından klinik denemelerin kısıtlılığı ve faz IV çalışmalarının önemi

Klinik ilaç geliştirme sürecinde en riskli dönemin klinik-öncesi dönemden sonra gelen Faz I dönemi olduğu sanılır. Aslında ilacın ruhsatlandırılması (onaylanması) döneminden sonra Faz IV'e geçilmesi daha fazla ve daha ciddi risk potansiyeline gebedir. Bunun en başta gelen iki nedeni:

- Pazarlamadan önceki en son klinik deneme dönemi olan Faz III'te bile, dahil etme ve dışarda bırakma kriterlerine göre seçilmiş, iyice ayıklanmış ve ileride rutin tedavi koşullarında ilaç kullanacak olan hasta topluluğunu tam olarak temsil etmeyen bir örneklemde çalışılması,
- Seyrek ya da ender görülen bazı ters ilaç reaksiyonlarının Faz III'te ilacı alan en fazla, toplam birkaç bin hastadan oluşan bir toplulukta görülme olasılığının çok düşük olmasıdır.

Bu durum, yeni bir ilacın güvenliliğinin daha iyi belirlenmesi için kullanıma girmesinden sonra bir süre pazarlama sonrası gözetim veya sürveyansa tabi tutulmasının gerekliliğini gösterir.

Sözü edilen durum nedeniyle, birçok yeni ilacın ruhsatlandırılıp pazarlanmasından kısa veya uzunca bir süre sonra ciddi veya yaşamı tehdit eden TİR'lere neden

olduğunun ortaya çıkarılması pazarlama-sonrası gözetim çalışmaları sayesinde mümkün olmuş ve bu ilaçlar kullanımdan kaldırılmıştır ya da üreticileri tarafından geri çekilmiştir. Bu ilaçların adları, neden oldukları reaksiyonlar ile kaldırılma tarihleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Farmakovijilans Sistemlerinin Gelişmesi

Farmakovijilans veya pazarlama-sonrası gözetim sistemleri, ülkelerin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine ve ilaç sanayilerinin yeni ilaç geliştirme yoğunluğuna paralel olarak gelişmiştir. Bu nedenle, gelişmiş Batı ülkeleri, Japonya ve Avustralya'da oldukça verimli ve kapsamlı hizmet yapan farmakovijilans sistemleri ile farmakovijilans verilerinin dünya çapında koordinasyon ve integrasyonunu sağlayan Dünya Sağlık Örgütü'nün farmakovijilans sistemi vardır. Türkiye'de sistem henüz başlangıç dönemindedir. Farmakovijilans alanında ilk sistematik çalışmalar ABD'de kloramfenikolun aplastik anemi yaptığının saptanması üzerine Amerikan Tıp Birliği tarafından başlatılmıştır. Şöyle ki, 1952'de bu kuruluş ilaca bağlı kan diskrazisi olgularını toplamak üzere Kan Diskrazileri Kurulu (*Committee on Blood Dyscrasias*)

Tablo 1. Ciddi veya yaşamı tehdit eden ters ilaç reaksiyonları yapması nedeniyle ruhsatlandırılmalarından kısa veya uzunca bir süre sonra piyasadan kaldırılan veya üreticilerince geri çekilen yeni ilaçlar[1]

İlacın adı	Ters ilaç reaksiyonu	Kaldırılma/geri çekilme yılı
Kliokinol	Subakut myelo-optik nöropati	1970'ler
Kliokinol	Subakut myelo-optik nöropati	1970'ler
Fenilbutazon / oksifenbutazon	Agranülositoz	1970'ler
Praktolol	Okülomükokütanöz sendrom	1975
Tikrinafen	Karaciğer nekrozu	1980
Benoksaprofen	Karaciğer nekrozu	1982
Zomepirak	Anafilaktoid reaksiyon	1983
Indometasin[2] (yavaş-salan şekli)	İnce barsak delinmesi	1983
Nomifensin	Hemolitik anemi	1986
Suprofen	Akut böbrek yetmezliği	1986
Bromokriptin (postpartum kullanımı)	Hipertansiyon, konvülsiyon, inme	1989
Metizerjid	Retroperitoneal fibrozis	1990'lar
L-triptofan	Eozinofili-myalji sendromu	1991
Enkainid	Mortalite artması	1991
Temofloksasin	Hemolitik anemi ve diğerleri	1992
Fenfluramin ve deksfenfluramin	Valvüler kalp hastalığı	1997
Mibefradil	Yaşamı tehdit eden çok sayıda etkileşme	1998
Bromfenak	Ciddi hepatotoksisite	1998
Sisaprid ve astemizol	Fatal aritmiler	1999
Troglitazon	Karaciğer yetmezliği	1999

1. Bazı ilaçlar Türkiye'de pazarlanmamıştır.
2. Sadece belirtilen şekli veya indikasyonu kaldırılmıştır, ilaç halen başka şekil ve indikasyonlarda güvenle kullanılmaktadır.

kurmuştur. 1960'ta aynı ülkede *Food and Drug Administration* (FDA) ters ilaç reaksiyonu bildirimlerini toplamaya ve birkaç büyük hastanede hastane temelli ilaç izleme programlarını desteklemeye başlamıştır.

1961 yılı başında, Almanya'da ve bazı Avrupa ülkelerinde kullanıma giren yeni bir uyku ilacı olan talidomidi kullanan gebelerden doğan yüzlerce bebekte konjenital anomali, bu arada ekstremite sakatlığı oluşması ile ortaya çıkan "talidomid faciası", ülkelerde farmakovijilans çalışmalarının önemini göstermek bakımından göz açıcı bir olay olmuştur (Daha sonraki gelişmeler için Kayaalp 2002'ye bakılabilir).

Resmi düzeyde devlet kuruluşlarının veya mesleki birliklerin örgütlediği ulusal farmakovijilans sistemleri yanında, gelişmiş ülkelerde ilaç üreten sanayi kuruluşlarının veya ithal edip dağıtan kuruluşların etkinliklerinin bir parçası olarak kendi inisiyatifleriyle veya devletin gerektirmesi nedeniyle kurdukları kuruluş içi farmakovijilans sistemleri de vardır. Bu kuruluşlar, farmakovijilans konusuna özgülleşmiş akademik kuruluşların, resmi farmakovijilans merkezlerinin ve bu konuda örgütlenmiş mesleki kuruluşların düzenlediği epidemiyolojik inceleme projelerine de mali destek verirler. Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde Türkiye İlaç Advers Etkileri İzleme ve Değerlendirme Merkezi 1980'lerin ortasında kurulmuştur; ancak, yeterli yasal zemin, kadro ve bütçe olanağı bulamaması nedeniyle henüz yeterli bir örgütlenme ve çalışma temposu düzeyine erişememiştir. Hazırlanmakta olan AB standartlarına uyumlu yeni farmakovijilans yönetmeliğinin yaşama geçirilmesi ile bu alanda bir hamle yapılması bekleniyor.

İnsidens bakımından sinyal / gürültü oranı çok düşükse reaksiyonun farkına varılması zordur.

Farmakovijilans Etkinliklerinde İzlenme Önceliği Bakımından Reaksiyon Tipleri

İlaçların neden olduğu reaksiyonların (klasik farmakolojideki anlamıyla yan tesirlerin) büyük bir kısmı, daha önceden bilinen ve ilaç ürününün ürün karakteristikleri özeti/kısa ürün bilgisi (*summary of product characteristics*) belgesinde ya da kutusu içindeki prospektüsünde yazılı olan reaksiyonlardır. Benzer bir şekilde, klinik araştırma dönemindeki bir ilacın önceden bilinen ters reaksiyonları araştırıcı broşüründe açıklanmıştır. Bunlar beklenen reaksiyonlardır. Farmakovijilans etkinliklerinde, bu arada ters ilaç reaksiyonu bildirimlerinde esas olarak beklenmeyen (veya beklenmedik) ve ayrıca ciddi reaksiyonlar üzerinde durulur. Beklenmedik bir reaksiyon, "doğası (türü ve niteliği) ve şiddeti (niceliği)" bakımından ilaçla ilgili geçerli bilgilendirmelere (yukarıda sayılan belgelere ve broşürlere) uymayan yani onlarda kayıtlı olmayan bir ters reaksiyondur.

Ciddi bir ters reaksiyon ise ilaçlarla ilgili düzenlemelerde

aşağıdaki şekildedir:

"Herhangi bir dozda meydana gelen,

- ölüme neden olan veya,
- yaşamı tehdit eden ya da,
- hastaneye yatırmayı gerektiren veya hasta hastanede ise kalış süresini uzatan ya da
- kalıcı ya da belirgin yetiyitimi/sakatlık yapan veya konjenital (doğumsal) anomali/sakatlık

şeklinde olan herhangi bir ters tıbbi olay.

İlaçla tedavi sırasında ortaya çıkan ve ilaçla nedensel ilişkisi olması mutlaka gerekmeyen bir tıbbi olay, ters olay (*adverse event*) diye adlandırılır. Ters olay yerine ABD'de (FDA terminolojisi) ters deneyim (*adverse experience*) terimi kullanılır.

FARMAKOVİJİLANS ETKİNLİKLERİNDE TERS İLAÇ REAKSİYONU İZLEME YÖNTEMLERİ

Ters ilaç reaksiyonlarının pek çoğu, doğal olarak ortaya çıkan hastalıkların, semptom ve işaretlerin ve tıbbi yakınmaların yakından benzeri ya da tıpkısıdır. Başka bir deyişle sadece belirli bir ilaca ya da ilaç grubuna özgül tek nedenli patolojik durumlar oldukça enderdir. Bu nedenle, toplumda ters ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkarılması ve izlenmesi işlemi, operasyonel bir deyimle, ilacın tetiklediği sinyalin farkına varılması ve sinyalin gürültüden ayırt edilmesi eylemidir. Elektronik bir deyimle, insidens bakımından sinyal/ gürültü oranı çok düşükse reaksiyonun farkına varılması zordur.

Son yirmi yıl içinde, gelişmiş ülkelerde ters ilaç reaksiyonu izleme etkinliklerinin kapsamı, bilgisayarlı otomatize veritabanları ve bunlar arasında bağlantı (*linkage*) kurularak hızla genişletilmektedir. Ters ilaç reaksiyonları ve ilaç güvenliliği ile ilgili veri toplama yöntemleri üç grupta toplanırlar:

a) Spontan raporlama,

b) Kohort çalışmaları

c) Olgu-kontrol çalışmaları

İlaç firmalarının kendi farmakovijilans etkinlikleri sırasında saptadıkları reaksiyonlarla ilgili olarak ulusal farmakovijilans kuruluşuna bildirim yapmalarına konuyu uzatmamak için burada ayrıntılı değinilmeyecektir.

Kohort çalışmaları esas olarak ileriye dönük, olgu-kontrol çalışmaları ise geriye dönük olarak, genellikle hastanelerden veya pratisyenlerden toplanmış verileri kapsayan büyük çaplı veritabanları kullanılarak yapılmaktadır. Bazen de bir kohort çalışması üzerine bindirilmiş (yuvalanmış, "*nested*") bir olgu-kontrol çalışması, yani kombine bir çalışma yapılır. Değişik bir sistem İngiltere'de uygulanan reçete olay izleme (*prescription event monitoring*) sistemidir.

Spontan Raporlama Sistemleri

Bu yöntemde spontan sözcüğü, hekimin sağlık bakımı hizmetini yaparken ve eczacıların

reçetelerini yaptıkları hastalarla etkileşirken spontan olarak gözlemlediği, "kuşkulanılan" TİR'i bildirmesi anlamına gelir. Bildirim, ülkesine göre gönüllü olarak ve duruma göre zorunlu olarak yapılır. Bazı ülkelerde hemşirelerin ve hastaların, bu arada hasta çocuk ve bebeklerin bildirimleri de kabul edilir.

Fransa, İsveç ve Norveç dahil, en az 10 ülkede hekimler ve dişhekimlerinin, kuşkulandıkları ciddi ters ilaç reaksiyonu olgularını ilgili resmi makama bildirmesi zorunludur. Fransa'da ayrıca bölgesel merkezlerin, ilaç endüstrisinin ve ilaç idaresinin farmakovijilans etkinlikleri ile ilgili kuralları içeren bir "İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu" düzenlenmiştir. Avrupa Birliği, ABD ve Japonya dahil 25 kadar ülkede ilaç firmalarının, pazarladıkları ilaç ürünleri hakkında öğrendikleri, kuşkulanılan ters ilaç reaksiyonlarını resmi makamlara bildirmeleri zorunludur.

Spontan raporların kaynağı bakımından ülkeler üç gruba ayrılmaktadır:

i. Raporları büyük ölçüde, hastanelerde ve hastane dışında çalışan hekimlerden doğrudan alan ülkeler (Avustralya, Fransa, Hollanda, İngiltere, İrlanda, İspanya, İsveç, Tayland ve Yeni Zelanda gibi).

ii. Raporların büyük bir çoğunluğunu hekimlerden ilaç pazarlayan firmalar aracılığı ile alan ülkeler (ABD, Almanya ve İtalya gibi)

iii. Raporları sadece hastanelerde çalışan hekimlerden alan ülkeler (Bulgaristan, Hindistan, Japonya ve Romanya gibi).

Spontan raporlama sisteminin ayrıntıları hakkında kısa bir bilgi vermek için ABD'de FDA'nın 1993'te düzenlediği *MedWatch* kısa adıyla bilinen *FDA Medical Products Reporting Program* adlı pazarlama-sonrası sürveyans programı örnek alınabilir. Bu programda, hekimlerin bildirim yapması gönüllülük esasına dayanır. Hekimler ve ilaç üretici veya dağıtıcıları için ayrı *MedWatch* bildirim formları yapılmıştır. Hekimler bildirimini genellikle ilaç sanayi kuruluşuna postalar, onlar da FDA'ya gönderir. FDA'nın İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) bünyesinde, gelen raporları değerlendirmek ve bildirimde bulunanlarla gerektiğinde ilişki kurmak üzere özel bir büro kurulmuştur. Pazarlama-sonrası çalışmaları sırasında edinilen ters reaksiyon bilgilerinin 15 gün içinde bildirimi mutlaka gerekmez; ancak, firma reaksiyona ilaç ürününün neden olduğuna ilişkin makul bir olasılık görüyorsa 15 gün içinde bildirir. Bu çalışmalar, çalışmanın bitiminde toplu olarak bildirilir.

Spontan bildirimler Türkiye dahil, özel formlara işlenerek yapılır. Ancak, yukarıda değinildiği gibi, Türkiye'deki sistemin halen çalıştığı söylenemez. Hekimlerle Sağlık Bakanlığı arasında yeterli bir iletişim kurulmamıştır ve hekimler bildirime ilgisiz davranmaktadır. Ancak, halen taslak aşamasında olan

yönetmelikte hekim ve eczacıların bildirimde bulunmaları zorunlu kılınmaktadır.

Spontan raporlama suretiyle ters ilaç reaksiyonu izlemenin avantajları ve kuvvetli noktaları şunlardır:

i. Bütün hastaların rutin ilaç uygulama koşulları altında izlenmesine olanak sağlar.

ii. Hekimlerin reçeteleme işlemini etkileme sözkonusu olmaz.

iii. İlaç geliştirme fazları esnasında farkına varılması zor, ender görülen ters ilaç reaksiyonlarını ortaya çıkarmak için maliyet bakımından en etkili yöntem sayılabilir.

iv. "Gürültü" içinde "sinyal" yakalama bakımından yararlı bir yöntemdir. Bu sistem, ilacın riski hakkında hipotez üretme bakımından da yararlıdır. Bu hipotezin daha sağlam diğer yöntemlerle ispatlanması gerekir.

Bu yöntemin başlıca dezavantajları ve zayıf noktaları şunlardır:

i. Bildirim oranı bu sistemi en fazla geliştirmiş olan ülkelerde bile düşüktür (hekimlerin en fazla %50 kadarı bildirimde bulunur; bu oran Türkiye'de halen nerdeyse sıfırdır).

ii. Bildirimlerin kalitesi genellikle düşüktür.

iii. Yanlılık sözkonusu olabilir.

iv. Bildirilen ters ilaç reaksiyonu ile kuşkulanılan ilacın alınışı arasında nedensel ilişki kurmaya, dolayısıyla bildirilen olayın gerçekte ilaca bağlı bir reaksiyon olduğunu söylemeye pek olanak vermez.

v. Ters ilaç reaksiyonu için yeterli bir insidens hesaplanmasına olanak vermez.

Yukarıda belirtilen zayıf noktalarına karşın birçok ilacın ciddi ve yaşamı tehdit eden ters reaksiyonlarının farkına varılması, ya da daha önce bildirilen reaksiyonların daha iyi anlaşılması spontan raporlama aracılığıyla olmuştur.

Bu yöntem sayesinde, Tablo 1'de sayılan ilaçlardan bazılarının kullanımdan kaldırılarak daha fazla zarara veya ölüme neden olması önlenmiş, bazılarında da prospektüs değişikliği yapılarak daha güvenli şekilde kullanılmalarının sağlanması mümkün olmuştur.

Kohort Çalışmaları ile Ters İlaç Reaksiyonu İzleme

Kohort, belirli bir karakteristiğe sahip olan bir insan grubudur (aynı yıl doğanlar, aynı yıl askere alınanlar veya ad çekmede ya da rastgellemede aynı gruba düşenler gibi). Bu tür çalışmalar, inceleme konusu ilacı alan bir hasta grubunun zaman boyunca (örneğin birkaç hafta, ay veya yıl gibi) ters ilaç reaksiyonu oluşması bakımından izlenmesi suretiyle yapılan ileriye yönelik longitüdinal izleme çalışmalarıdır. Ters ilaç etkisinin insidensinin saptanmasına olanak verir. İlave olarak ilaç almayan bir kontrol grubu kullanılırsa ters ilaç reaksiyonunun göreceli riskinin saptanmasına olanak verir. Kohort çalışmaları iki gruba ayrılır: gözlemsel kohort çalışmaları ve deneysel (girişimsel) kohort çalışmaları.

Gözlemsel kohort çalışmaları

İnceleme konusu ilacın rutin tedavi için reçetelendiği hastaları izlemek suretiyle yapılır. Ters reaksiyon insidensi ve göreceli risk saptama bakımından deneysel kohort çalışmaları ile olduğu kadar kesin sonuçlar vermez, yanlılık ve karıştırıcı faktörler gibi sorunlar gösterirler. Bu tür çalışmaların en sık yapılan tipik bir şekli, pazarlanmış ilaçların hastalar tarafından kullanılması ile ilişkili ters reaksiyonların ortaya çıkarılması ve izlenmesi amacıyla yapılan pazarlama-sonrası gözetim (pazarlama-sonrası sürveyans) çalışmalarıdır. Deneysel kohort çalışmalarına göre daha sık yapılır.

Gözetim çalışmalarının en basit şekli, belirli bir bölgede, ilaç reçeteleyen yeterli sayıda hekim seçilerek onlara inceleme konusu ilacın veya ilaç ürünlerinin (müstahzarların) ters etkileri konusunda hazırlanmış anketlerin veya veri formlarının doldurtulması suretiyle yapılır. Bu yöntem uygulanırken, ilaç firması tarafından hekimin inceleme konusu ilacı reçetelemeye, fakat diğer firmaların eşdeğer ilaçlarını yazmamaya teşvik edilmesi suretiyle ilaç araştırmasının maskelenmesini ve araştırmanın ilaç promosyonu için kullanılmasını, başka bir deyişle araştırmanın çıkar amacıyla kötüye kullanımını engelleyecek önlemler alınmalıdır. Hekimin belirli bir indikasyonda, gözetim çalışmasını destekleyen firmanın ilacını yazması teşvik ediliyorsa bu durumda ilaç, hastaya bedeli firmaca ödenmiş olarak sağlanmalıdır ve bu durum çalışma protokolunda belirtilmelidir.

Bu şekildeki çalışmalarda ters ilaç reaksiyonu ile ilgili veriler, hastayla telefon görüşmesi suretiyle veya ona soru çizelgesi ya da "anı defteri" verilip doldurtmak suretiyle de sağlanabilir.

Daha kapsamlı ve ters ilaç reaksiyonlarına ilişkin daha sağlam veri sağlayan bir yaklaşım, ülkede özel bir alt yapının kurulmuş olmasını gerektiren reçete olay izleme sistemi kullanılarak yapılan gözetim ve izlemedir. Halen İngiltere'de uygulanmaktadır.

Geniş kapsamlı gözetim çalışmasına olanak veren diğer bir yaklaşım, fazla sayıda hastaya sağlık hizmeti veren veya sağlık sigortası sağlayan kuruluşların ülke çapında kurdukları otomatize edilmiş (bilgisayarlı), çok amaçlı veritabanlarının pazarlama-sonrası ters ilaç reaksiyonu gözetimi amacıyla kullanılmasıdır. Bu veri tabanlarında hasta kayıtları, inceleme konusu ilaç ve onunla ilişkili ters reaksiyonlar bakımından taramadan geçirilir. Bazı ülkelerde var olan ve sürekli güncellenen bu veritabanlarından farmakovijilans çalışmalarında yoğun şekilde yararlanılır. Halen ilaç düzenleme makamlarının veya oldukça yoğun gözetim çalışması yapan büyük ilaç firmalarının, pazarlama-sonrası gözetim çalışmalarının tasarımı, yürütülmesi, veri toplanması, nedensel ilişkinin aydınlatılması ve diğer metodolojik esaslarını belirleyen ve standardize eden

yayımlanmış çalışma kılavuzlarının bulunmadığı görülmektedir. Ancak yukarıda değinilen bazı ülkelerin düzenleme makamlarının, Dünya Sağlık Örgütü'nün ve araştırmaya ve yeni ilaç geliştirmeye dayalı uluslararası çaptaki büyük ilaç firmalarının bünyesinde pazarlama-sonrası gözetim ile görevlendirilmiş bölümler kurulmuştur.

Gözlemsel kohort çalışmalarında kullanılan veritabanları: Yukarıda değinildiği gibi bazı ülkelerde kurulu otomatize edilmiş (bilgisayarlı) çok amaçlı büyük veritabanları, hastaların sağlık bakım masraflarının sigortalanması ve reçete geri ödemesi nedeniyle hastaların reçetelerini, uygulanan tedavi şekillerini, hastaların tedaviye yanıtlarını ve diğer klinik verilerini otomatik olarak bir merkezde toplayıp izleyen sağlık bakım veya hastalık sigortası örgütleri tarafından çeşitli amaçlarla oluşturulurlar. İlaca bağlı ters reaksiyonların izlenmesi ve incelenmesi amacıyla da kullanılabilirler. Bu tür çalışmalar aslında ileriye dönük saf bir kohort çalışma sayılmaz, geriye dönük bir kohort çalışmasıdır. Bu nedenle geriye dönük çalışmaların sakıncalarını gösterir. Bu veritabanları üzerinde gerçek anlamdaki geriye dönük olgu-kontrol çalışmaları da yapılabilir.

Deneysel (girişimsel) kohort çalışmaları

Rastgelenmiş kontrollü, girişimsel klinik ilaç denemelerinin özel bir şekli olarak kabul edilir. Özneler rastgelleme suretiyle ilaç alacak ve ilaç almayacak özne gruplarına dağıtımlanır. Çalışma başladıktan sonra zaman boyunca ters ilaç reaksiyonu ortaya çıkması izlenir. Klinik denemelerde ise bütün hastalarda etkililik ve güvenlilik bakımından izleme yapılır. Eğer izleme konusu olan ters ilaç reaksiyonuna benzeyen, yani bu reaksiyonun "taklit ettiği" doğal patolojik bozukluk veya hastalığın toplumdaki insidensi bilinirse, kontrol grubu kullanmaya gerek yoktur; böylece denemenin masrafı azaltılabilir.

Olgu-kontrol çalışmaları

En az masrafla ve olgular üzerinde bir girişim yapılmaksızın gerçekleştirilen, belgeler ya da veritabanları üzerinde çalışarak retrospektif olarak yapılan çalışmalardır. Özellikle, nadir görülen ters ilaç reaksiyonlarının ilaca ya da diğer etmenlere maruz kalma ile ilişkisini ortaya çıkarmak için yararlıdır. Bu durumda kohort çalışma yapılması, büyük bir örneklem ve çok masraf gerektirdiğinden, onun alternatifi olarak olgu-kontrol çalışmasının önemi ve yararı artar.

Türk Farmakoloji Derneği'nin Ekim 2004'te Antalya'da düzenlediği Ulusal Kongre'de yapılan tebliğ genişletilerek hazırlanmıştır. Literatür temini ve yazım masraflarında kısmen Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) desteğinden yararlanılmıştır.

KAYNAKLAR

Bates D. W. ve diğ. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 277: 307-311, 1997.

Edwards, I. R. Pharmacological basis of adverse drug reactions. Avery's Drug Treatment (Ed. T. M. Speight ve N.H.G.Holford), s. 261-299, Baskı, Adis, Auckland, 1997.

Johnson J.A. ve Bootman J. L. Drug-related morbidity and mortality: A cost-of-illness model. Arch Intern Med 155: 1949-1956, 1995.

Kayaalp S. O. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı (İkinci Basım, s. 238-257, Hacettepe-Taş Kitabevi, 2002, Ankara.

Lazarou J. ve diğ. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. JAMA 279: 1200-1204, 1998.

Moore T.J. ve diğ. Time to act on drug safety. JAMA 279:1571 - 1573, 1998.