



İlaç Güvenliliğinde KLİNİK ARAŞTIRMALAR ve Sorunları

Doç. Dr. Hakan Ergün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.
Farmakovijilans Komitesi Üyesi

2005 yılından bu yana “Türkiye’de Farmakovijilans” gerek bu dergide ayrılan özel sayıda, gerekse diğer Türkçe yayınlanan dergilerde geniş ve kapsamlı olarak irdelendi. Bu yazı içerisinde spontan advers etki toplama dışında sisteme güvenilir veri aktarımı sağlayan klinik araştırmalar ve beraberinde yaşanan sorunlara değinilecektir.

Kelime anlamı olarak farmakovijilans; ilaç uygulaması nedeniyle ortaya çıkabilecek olan tehlikelere karşı hazır bulunmuşluk ve ilaç güvenliliğinin sağlanmasıdır. İlaç güvenliliğinin sağlanması söz konusu olduğunda da ilk akla gelen ilaç ile ilgili güvenilir, ayrıntılı bilginin olması veya oluşturulmasıdır. Aynı zamanda bu bilginin sağlıklı kaynaklardan (kısa ürün bilgisi, kullanma talimatı, prospektüs, sayın doktor ve eczacı mektupları vb.) anlaşılabilir, uygulanabilir ve güncel bir biçimde sağlık personeline ve hastaya ulaştırılması da olmazsa olmaz ilkelere aittir.

Kavramın ortaya atılması ve Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) ulusal düzeyde bir farmakoviji-

lans politikası, planı ve sisteminin bulunması gerektiği isteminden kolaylıkla anlaşılmaktadır ki ilaç güvenliliğinin sağlanması ruhsat aldıktan sonra da devam etmek durumundadır. Ruhsat başvurusunun incelenmesi sürecinde yeterli güvenlilik verisinin olup - olmadığı veya ilaçların risk/yarar oranının dikkatli değerlendirilip - değerlendirilmediği başka bir yazının konuları olmaları nedeniyle burada irdelenmeyecektir. Ancak, teorik olarak mükemmel bir ilaç güvenliliğinin sağlanması koşulunun beklenerek ruhsat verilmesi gibi bir yaklaşımın bir daha hiç bir ilacın piyasaya çıkamaması gibi bir süreci başlatacağını vurgulamak ta doğru olacaktır.

Ruhsatlandırma sonrası ilaç güvenliliğinin sağlanması

“Hangi kaynaklar ilaç güvenliliğinin sağlanmasında kullanılabilir?” sorusunun birden çok yanıtı bulunmakla birlikte şüphe yok ki dünya genelinde

kabul gören, en kolay ve ucuz veri elde etme biçimi olarak, spontan advers etki raporlama sistemi en önemli kaynaklardan biridir. Bundan hareketle “farmakovijilans = spontan advers etki raporlama” formülünün benimsenmesi ise diğer veri kaynaklarına haksızlık etmektir ve doğru da değildir. Alternatif olmanın ötesinde olmazsa olmaz başka kaynakların da var olduğunu bilmek önemli bir adımdır. Spontan advers etki raporlama sisteminin 1968'den bu yana uluslararası işbirliğinin de eklenmesi sonucu ilaç güvenliliğinin sağlanmasında önemli rol üstlendiği kuşkusuzdur. Ancak her sistemin olduğu gibi bunun da kendine göre avantajları - dezavantajları bulunmaktadır. Bazı durumlarda olduğu düşünülen advers etki sinyalinin teyid edilmesi için ayrıca klinik araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Buradan da anlaşılmaktadır ki klinik araştırmalar ikinci ve en az spontan advers etki raporlama sistemi kadar önemli veri kaynaklarından biridir (ilacın geliştirilmesi aşamasında ilaç güvenliliği ile ilgili bilgilerin elde edilmesinde olduğu gibi).

Klinik araştırmalar nitelik ve uygulanma biçimlerine göre farklı isimler altında toplanmaktadır (girişimsel, gözlemsel, etkililik / güvenlilik, ilaç kullanımı, farmakogenetik, farmakokinetik vb). Klinik araştırmalar hipotezleri gereği tamamen farklı bir amaçla uygulanmalarına karşın sekonder olarak ilaç güvenliliğini ilgilendiren sonuçları nedeniyle veri kaynağı olabilecekleri gibi yalnız ilaç güvenliliği konusunda bilgi alabilmek için de planlanabilir. Bu noktada bazen sorun yaratabilen terminolojiye değinmekte yarar bulunmaktadır.

Klinik araştırma planlı olarak belirli bir olayı gözlemleyebilmek için oluşturulan ve özne olarak insanların olduğu protokolleri anlatmaktadır. Klinik araştırmada incelenen ilaç veya diğer bir ismi ile “beşeri tıbbi ürün” olunca da tanımlama, “klinik ilaç araştırması” olarak değişmektedir. Özne olarak çalışmaya katılan yine insan olmakla birlikte temel olarak mercek altına alınan, yani gözlemlenen durum, ilacın yarattığı değişikliktir. “Klinik İlaç Geliştirme Faz Araştırmaları” ile “Klinik İlaç Araştırmaları” kavramlarının eş anlamlı kullanılması karmaşaya neden olmaktadır. Preklinik fazı bitiren yeni moleküller ancak “*Investigational New Drug*” (IND) (araştırma altında olan yeni ilaç) olma özelliği onayını aldıktan sonra insanlar üzerinde değerlendirmeye alınabilmektedirler. Her IND'nin

ruhsatlanmak üzere yeni ilaç başvurusunda bulunabilmesi için geçmesi gerekli olan aşamaları ifade eden fazlar da dört bölüm altında toplanmaktadır ve üçüncü fazı geçen yeni ilaç adayları, ruhsat almak için incelenmek üzere resmi otoriteye sunulmaktadır. Ruhsatlandırma sonrası süreçte ürünle ilgili çalışmalar da faz 4 kapsamı altında değerlendirilmektedir. Bu bağlamda bütün ilaç çalışmalarının dört faz içerisinde incelenmesi son derece doğal gibi görünebilir. Oysa farmakoloji disiplini özelinde iki kavramın eş anlamlı kullanılması sorunlar yaratmakta ve çalışmaların etik açıdan değerlendirilmesi aşamasında beklenmedik sonuçlar doğurmaktadır. Bu kapsamda ilaç güvenliliğinin sağlanması ve güvenilir verilerin oluşturulması için yapılan çalışmalar da aynı sorun ile karşılaşabilmektedir. Bu bir kaç örnek ile anlatılabilir. Örneğin Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu “Gönüllüler üzerinde ilaç ile yapılacak klinik araştırma başvuru” eski formunda araştırmanın özel niteliği bölümünde ayrıntıları aşağıdaki şekilde verilmektedir:

- **Faz 1, 2 veya 3'e giren araştırmalar**
- **Yeni endikasyon çalışması**
- **Çalışılmamış yeni bir hasta grubundaki çalışma**
- **Yüksek doz çalışması**
- **Biyoyararlanım araştırması**
- **Diğer tür farmakokinetik araştırmalar**
- **Farmakogenetik araştırmalar**
- **Tanı testi geliştirmeye yönelik çalışmalar**
- **Profilaksiye yönelik çalışmalar**
- **Faz 4 çalışması**
- **Diğer tür çalışmalar**

Buradan da çok açık olarak görülmektedir ki araştırma türleri ile faz çalışmaları ayrı kapsamda ele alınmaktadır. Şıklardan birisi biyoyararlanım çalışması olup yapılması zorunlu, kendisine özgü yönetmeliği bulunan bir araştırma biçimidir ve belki de farmakovijilansa en uzak çalışma türü olarak değerlendirilebilir. Oysa çalışma sırasında bir

gönüllünün diğerlerinden çok farklı kan düzeylerinin belirlenmesi veya bir advers etki oluşması, ilacın farmakokinetik veya farmakodinamik düzeyde kişiler arası varyasyonunun tespit edilmesine neden olarak bu ilacın güvenliliği ile ilgili bilgi verebilir.

Başka bir örnek, hasta olmayan (sağlıklı gönüllüler) fakat metabolizmadan sorumlu enzimler açısından farklılık gösteren bireylerde aynı ilacın farklı uygulama yolları ile verilmesinin ardından farmakokinetik özelliklerin karşılaştırılması çalışması olabilir. Bu çalışma her ne kadar biyoyararlanım çalışmasına benzese de aslında değildir. Bu nedenle izlenmesi gereken yol ve başvuru farklı olacaktır. Bu çalışma da bir önceki örnekteki gibi ilaç güvenliliği konusunda bilgi verebileceği gibi tamamen ilaç güvenliliğinin sağlanması için tasarlanmış olabilir veya farmakogenetik bir çalışma olarak değerlendirilebilir. Benzeri örnekleri artırmak, klinik farmakolojinin ilgi alanlarını özetlemek gibi olacağından daha fazla detaya girilmeyecektir.

Son olarak “gözlemsel araştırma nedir?” “müdahale nedir?” konusunda da basit bir örnek inceleyelim. Bir ilacın veya bir ilaç grubunun EKG'deki QT süresini uzattığından şüpheleniliyor. Sıklık olarak bakıldığında 1/1000 oranı gibi bir tahmininiz var. Bu hipotezi doğrulamak için bu ilacı kullanan en az 3000 hasta çalışmaya dahil edilmelidir ki %95 olasılıkla en az 1 kişide QT'nin uzadığı tespit edilebilsin. Bu çalışmayı gözlemsel araştırma formatında ele aldığınızda müdahale etmemeniz gerekmektedir. Oysa bazal EKG'deki QT süresi bilinmeden belirli bir ilaç kullanım süresi sonunda yapılan ikinci bir EKG'deki değişikliği tespit etmek mümkün değildir.

Bu çalışma gözlemsel bir çalışma olarak değerlendirilebilir mi? Sanırım bu ve bunun gibi birçok konuda henüz fikir birliği bulunmamaktadır. Eğer EKG uygulamasını müdahale olarak kabul ederseniz, hastadan yazılı onam almak durumundasınız, yani artık tüm hastalar değil sadece onam veren hastalar çalışmaya dahil olacaktır. Bir başka sorun, ilaç güvenliliğini ilgilendiren böyle bir çalışma için EKG ücreti kim tarafından ödenecektir? Bu çalışmanın sponsorunun bulunması zorunlu mudur? Reçeteleyen hekim ile izleyen hekim

birbirinden bağımsız olmalı mıdır? Buna benzer birçok soru üretilebilir. Başka bir yaklaşım ise aynı risk nedeniyle bir klinisyenin tedaviye başlamadan önce kontrol EKG'lerini çektiğini ve düzenli olarak da hastayı takip ettiğini düşünelim. Rutin klinik pratikte yapılan bu işlem için, ne etik kuruldan izin alması gereklidir ne de sponsora ihtiyacı vardır. Kendisine göre değişik zaman aralıklarında retrospektif olarak kayıtlarına baktığında, ilaç konusunda biraz önce ifade edilen çalışma amacının sonucuna varması mümkün olabilecektir. İki örneğin birbirlerinden tek farkı birisi hipotez doğrultusunda planlı olarak yapılan eylem iken diğeri olması gereken sağlıklı bir sağlık hizmeti sunumudur. Benzer sorunlar nedeniyle değerlendirilen kolonoskopi ile yapılması gerektiğinde ise durum ve düşünceler dramatik olarak değişecektir.

Bir başka bakış açısı ise aynı çalışmanın (QT-EKG örneği) ürünün pazarlanmasından sorumlu firma tarafından yapılması durumudur. Aynı gerekçe gösterilerek, ama asıl olarak satışın artırılmasına yönelik (tohumlama çalışması) olarak yapıldığı düşünüldüğünde durum gerçekten içinden çıkılmaz hale gelmektedir. Ne yazık ki bu konularda da belirlenmiş kesin çizgiler bulunmamaktadır.

Bu yazıda vurgulanmak istenen en önemli nokta özelde farmakovijilans yani ilaç güvenliliğinin sağlanması ve genel olarak da bilgi üretiminde çok önemli yeri bulunan bu tür klinik araştırmaların önünün kapatılmamasıdır. Gerçek klinik ilaç

araştırmaları için motivasyon; ilaç geliştirilmesi, cevaplarının mutlaka ortaya konması gereken sorunların çözümü, daha akılcı bir sağlık hizmeti ve geri ödemenin sağlanması veya akademisyenlerin bilimsel merakı gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Doğru olan bu tür çalışmaların teşvik edilmesi ve hatta bunların bir bölümünün sponsorluğunun sağlık otoritesi ve sosyal güvenlik kurumları tarafından sağlanacağı düzenlemelerin yapılmasıdır. Düzenlemelerin oluşturulması sırasında da araştırmaların ilaç pazarlaması dışında ilaç güvenliliğinin sağlanması için bilgi üretimine yönelik olabileceğinin göz önünde bulundurulmasıdır. Bu konuda bizzat öncülük etmesi gereken yetkili ve sorumlu kurumların kısa bir süre içerisinde aksiyona

Farmakovijilans

Etkinliklerinde Nedensellik İlişkisinin Nicel Olarak Değerlendirilmesi

Uzm. Eczacı Demet Aydınkarahaliloğlu, SB TÜFAM Şube Müdürü
Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp, Farmakovijilans Derneği Onursal Başkanı

Ters ilaç reaksiyonlarının çoğu doğal hastalıkların klinik tablosunu kısmen ve daha seyrek olarak da tamamen taklit edebildiklerinden, ilaç almakta olan bir hastada ortaya çıkan bir patolojik bulgu veya semptomun ilaca mı, tedavi edilen hastalığın gelişmesine mi, araya giren başka bir klinik duruma mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi önem kazanır.

Gözlemlenen bozukluğun ilaca bağlı olduğu düşünülüyorsa ilacın kesilmesi ya da dozlamının azaltılması gerekir; diğer iki durumda ise ilaca devam etmek, hatta dozlamını artırmak veya uygun görülecek diğer ilaçları veya diğer tedavi araçlarını tedaviye eklemek gerekir. Böyle bir durumda alınacak önlemler zıt yönde olduğundan ve yanlış yönde alınacak bir önlem hastanın durumunu kötüleştirebileceğinden belirtilen olasılıkların ayırt edilmesinin kritik önemi vardır.

Nedensel ilişki kurulmasında ilaca maruz kalma ile reaksiyon arasındaki zamansal ilişki, diğer nedenlerin dışlanması, özgül tanı testlerinin uygulanması, hastanın tıbbi öyküsü ve yatkınlık yaratan durumlar (örneğin alerjik zemin ve eliminasyon organlarında işlevsel bozukluk) bulunması, birlikte kullanılan diğer ilaçlarla ya da eşzamanlı maruz kalınan diğer kimyasallar ve bunlar arasındaki etkileşimler gibi ölçüme dayanmayan nitel parametreler kullanılabilir (Aydınkarahaliloğlu ve Kayaalp, 2008).

Bu makalede nedensel ilişkinin ölçümüne dayanan üç nicel değerlendirme yöntemi ve klasik nitel yöntemlere ek olarak yakın zamanlarda AB farmakovijilans çalışma grubu ve DSÖ tarafından geliştirilen iki derecelendirme yöntemi üzerinde durulacaktır. Nedensellik ilişkisinin nicel olarak değerlendirilmesi. Farmakovijilans'ta nedensellik (kozalite) denildiğinde iki farklı soruya yanıt bulunmaya çalışılır: Bu ilacın bu ters reaksiyona neden olma olasılığı var mı? Bu ilaç verildiği hastada gerçekten bu olaya neden oldu mu? Burada ikinci soruya verilen yanıt nedensellik ilişkisine aranan asıl yanıttır.

Gözlemlenen bir reaksiyon ile alınmakta olan ya da makul bir süre önce alınmış olan bir ilaç arasında neden - sonuç veya başka bir deyişle nedensellik ilişkisi 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. Aşağıda sadece beş yöntem üzerinde durulmuştur:

1. Naranjo (1981) yöntemi: Bu yöntemi uygularken kullanılan anket formu Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ters ilaç reaksiyonu olasılık ölçüsü (Naranjo ve diğ., 1981).

Ters ilaç reaksiyonunu değerlendirebilmek için, lütfen aşağıdaki anketi yanıtlayıp, uygun puanı veriniz			
	Evet	Hayır	Bilinmiyor
1. Bu reaksiyon ile ilgili önceden bilinen kesin raporlar var mı?	+1	0	0
2. Ters olay kuşku edilen ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0
3. İlaç kesildiğinde veya spesifik bir antagonist verildiğinde ters reaksiyon düzeliyor mu?	+1	0	0
4. İlaç tekrar uygulandığında ters reaksiyon tekrarlıyor mu?	+2	-1	0
5. İlaç dışında ters reaksiyona yol açabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0
6. Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıkıyor mu?	-1	+1	0
7. İlaç kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonlarda saptandı mı?	+1	0	0
8. İlaç dozu artırıldığında ters reaksiyon daha şiddetli veya doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	+1	0	0
9. Daha önce hastanın bu ilaca veya benzer bir ilaca herhangi bir maruziyetinde benzer bir reaksiyon görüldü mü?	+1	0	0
10. Ters reaksiyon herhangi bir objektif kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0
Toplam puan			

Bu sorgulama listesinin uygulanması sonucu saptanan toplam puan ≥ 9 olursa nedensellik ilişkisi kesin; 5 - 8 arasında ise olası / olabilir; 1 - 4 arasında ise mümkün / olanaklı; ≤ 0 ise kuşku olarak değerlendirilir.

2. Olasılık hesaplaması: Bu hesaplama, örneğin Bayes teoremine dayanan Bayes'çi *olupolmamasılık* ("odds") modelini kullanarak nedensellik değerlendirmesinde farklı bir yaklaşımdan yararlanır. Genelde Bayes teoremi, bir önerinin ek veriler elde edilmeden önceki önsel ve ek veriler elde edildikten sonraki sonsal olup-olmamasılıkları arasındaki ilişkiyi gösterir. Bu ilişki şu şekilde formül edilir:

Sonsal olupolmamasılık ("odds") = özet olabirlik oranı x önsel olupolmamasılık

Nedensellik değerlendirme bağlamında ise Bayes teoremi, bir ilacın bir olaya neden olma olasılığının ek belirleyiciler (örneğin zamansal ilişki, hastanın karakteristikleri ve klinik veriler gibi) elde edilmesinden önce ve sonra gözlemlenen durumu arasındaki ilişkiyi gösterir. Bu yaklaşımın kullandığı karmaşık hesaplamaları ortadan kaldırmak için BARDI adı verilen bir bilgisayarlı sistem geliştirilmiştir. Gene de Bayes teoremi üzerinden nedensellik değerlendirme yaklaşımı, bu konuda en

uygun model olmayabilir (Meyboom ve diğ., 1997). Bu model bir TİR'in nedensellik analizi için her seferinde yeni bir veri parçası ortaya çıktığında değişikliğe uğrar, böylece bir önceki olasılık peş peşe değişir ve sonunda nihai nedensellik kararına ulaşılır. Bu nedenle bu yaklaşıma olasılıklı nedensellik (*probabilistic causality*) adı da verilir (Cobert ve Biron, 2002).

3. Bayes'çi Güven Yayan Sinir Ağı, BGYSA, yöntemi (Bayesian Confidence Propagating Neural Network, BCPNN): Uppsala'daki DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi tarafından veritabanındaki ters ilaç reaksiyonlarından sinyal saptamak üzere geliştirilmiştir.

Büyük veritabanlarındaki olası sinyalleri saptayabilmek için konvansiyonel farmakovijilans yöntemlerine ilave olarak kompüterize sinyal teşhis algoritmaları da denilen karmaşık veri madenciliği (*data mining*) algoritmaları (VMA) geliştirilmiştir (Hauben ve ark., 2005 ve 2007; Almenoff ve ark., 2005 ve 2007). Bu yöntemler sayesinde geleneksel yaklaşımlar ile yakalanamayan sinyallerin yakalanması, geleneksel yaklaşımlar ile yakalanabilen sinyallerin daha hızlı olarak yakalanması, sinyallerin yakalanması geleneksel olarak kullanılan yöntem-

lerle aynı hızda olsa bile işlemin bilimsel olarak daha verimli olması (yakalanan inandırıcı bir sinyal başına kullanılan kişi-süre [örneğin kişi-saat] sayısının azalması gibi) ve / veya bu yaklaşımın ek güvenilirlik ağı olarak çalışması mümkündür (Hauben ve ark., 2007).

Yapay sinir ağları yapay zeka teknolojisinin ürünleridir. İnsan beyninin temel fizyolojik özelliklerinden biri olan öğrenme işlevini genelde, kendilerine sunulan örnekler yardımıyla kazanırlar. Örnek olarak sunulan olaylar arasındaki ilişkiyi öğrendikten sonra hiç görmedikleri örnekleri, daha önce öğrenmiş oldukları bilgileri kullanarak ilişkilendirebilirler (Öztemel, 2006).

BGYSYA yönteminin dayandığı alt - yapı, beyin nöronları şebekesini taklit eden ve veritabanı içindeki verilerin herhangi bir kısmı arasındaki ilişkinin orantısızlığını saptayan bir lojik kullanan bir bilgisayar düzenidir (WHO, 2002). Kullanılan “sinir ağı” önden-beslemlili (*feed-forward*) niteliktedir ve bununla Bayes yasaasının ilkeleri kullanılarak öğrenme ve çıkarsama gerçekleştirilebilir (Mann ve Andrews, 2002). Ayrıca bu düzen içinde spontan bildirim sisteminden çok sayıda gelen verilerin orantısızlık (*disproportionality*) analizini gerçekleştiren çeşitli veri madenciliği algoritmaları (VMA) kullanılır. İlaçlarla ters etkiler arasındaki bağımlılığın kuvveti *bilgi ögesi*, BÖ (*information component*) denilen bir oran kullanılarak değerlendirilir.

BÖ aşağıdaki eşitlikten bulunur:

$$BÖ = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x) \times p(y)}$$

burada:

$p(x)$ = belirli bir ilacın (X ilacı) bir olgu raporunda neden olarak gösterilme olasılığı,

$p(y)$ = belirli bir Y TİR'inin bir olgu raporunda sonuç olarak gösterilme olasılığı,

$p(x,y)$ = belirli bir ilaç-ters reaksiyon kombinasyonunun (XY) bir olgu raporu konusu olma (listelenme) olasılığıdır.

BÖ'nün değeri, X ilacını içeren (Ox), Y adlı TİR çeşidini içeren (Oy) ve özgül XY kombinasyonunu içeren (Oxy) olgu raporlarının sayısı ile toplam rapor sayısına dayanır. Pozitif BÖ değerleri, belirli bir ilaç-TİR kombinasyonunun, veritabanında önceden mevcut raporlardan beklenene göre daha sık raporlandığını gösterir. BÖ ne kadar büyüksse kombinasyon mevcut taban üzerinde o kadar fazla öne çıkar (Mann ve Andrews, 2002). Bu yöntem ve benzerlerinin, gerçekten hiç beklenmeyen ve geleneksel gözetim işleminden kaçacak olan ilişkileri ortaya çıkarma yetenekleri ve/veya aynı ilişkileri geleneksel yöntemler kadar, fakat daha büyük bir bilimsel randımanla belirleme yeteneklerinin olması değerlerini artırır (Hauben ve ark., 2007). Bayes yaklaşımlarını nedensellik değerlendirmesine uygulamak için akademik çevrelerce yoğun istek duyulmasına karşın, bu konunun rutin uygulama için geliştirilmesine o kadar ihtiyaç duyulmamaktadır.

4. AB Derecelendirme sistemi: AB üyesi ülkelerde ilaç düzenlemelerinde harmonizasyon yapılması sonucu AB farmakovijilans çalışma grubu tarafından ters ilaç etkisi bildirim raporları bağlamında aşağıdaki derecelendirme sistemi önerilmiştir:

- A sınıfı: İyi nedenler ve yeterli belgelerle makul, anlaşılabilir, olası bir nedensel ilişkinin olabileceğini varsayan, ancak mutlaka yüksek olasılık anlamına gelmeyen raporlar.
- B Sınıfı: Nedensel bir ilişki olasılığını kabul etmek için (olanak - dışı ve olasılık - dışı anlamına gelmemesi nedeniyle) yeterli bilgi bulunduran raporlar. Eksik veriler, yetersiz kanıtlar veya başka bir açıklamanın yapılabildiği olasılığı nedenleriyle bu ilişki kesin olmayabilir, hatta bu ilişkiden kuşku bile duyulabilir. Ancak, ilişki yoktur denilemez.
- O sınıfı: Şu veya bu nedenle (bazı verilerin olmaması veya gelişmesi gibi) nedensellik değerlendirmesinin yapılamayacağı raporlar.

AB'nin ABO sistemine “kesin” ve “olasılık dışı” sınıfı dahil edilmemiştir. “Kesin” sınıfı zaten birçok ülke tarafından nedensellik değerlendirmesi yapılırken kullanılmamaktadır. “Olasılık dışı” sınıfı

ise bu sınıfa giren raporların idari karar verme sürecinde anlam ifade etmemesi nedeni ile kapsam dışı bırakılmıştır (Meyboom ve ark., 1997).

5. DSÖ nedensellik sınıflaması: Yukarıda açıklanan tanı yöntemleri ve nedensel ilişkiyi ortaya çıkarma yöntemleri kullanılarak her zaman nedensel ilişkinin kesin olduğu hükmüne varılamaz. Bu durumda varılan hüküm, kesin yanında aşağıdaki derecelerden birine de uyabilir: olası / olabilir, mümkün (olanaklı), olasılıkdışı (*unlikely*), koşullu / sınıflanmamış ve değerlendirilemez / sınıflanamaz.

Bu derecelendirme, Dünya Sağlık Örgütü İlaç İzleme Programının (Eylül 1991) Ottawa'da düzenlenen yıllık toplantısında aşağıdaki şekilde yapılmış ve bilimsel olarak da benimsenmiştir (Edwards ve Briell, 1994; Wiholm ve ark., 2000):

- (i) **Kesin:** İlacın verilmesi ile zaman bakımından makul ilişki gösteren ve varolan hastalıkla veya birlikte maruz kalınan ilaçlarla ya da diğer kimyasallarla açıklanamayan bir klinik olay (anormal laboratuvar test bulguları dahil). İlacın kesilmesine (sataşmayı kaldırmaya) verilen yanıt klinik bakımdan makul olmalıdır. Gerekirse, yeterli derecede tekrar - sataşma (*rechallenge*) yaparak olayın farmakolojik veya fenomenolojik olarak aynen meydana geldiği gösterilmelidir.
- (ii) **Olası / olabilir:** İlaç verilmesi ile zaman bakımından makul bir ilişki gösteren, varolan hastalığa veya birlikte maruz kalınan diğer ilaçlara ya da kimyasallara atfedilmesi olası görülmeyen ve ilacın kesilmesine (sataşmayı kaldırmaya) klinik bakımdan makul bir yanıt veren bir klinik olay (anormal laboratuvar test bulguları dahil). Bu tanıyı tamamlamak için tekrar - sataşmaya (*rechallenge*) ait bilgi gerekmez.
- (iii) **Mümkün (olanaklı):** İlaç verilmesi ile zaman bakımından makul bir ilişki gösteren, fakat varolan hastalık veya birlikte maruz kalınan diğer ilaçlar ya da kimyasallar ile de açıklanabilen bir klinik olay (anormal laboratuvar test bulguları dahil). İlacın kesilmesinden sonra ne olduğu hakkında bilgi hiç olmayabilir veya bilgi açık olmayabilir.

- (iv) **Olasılık-dışı:** İlaç verilmesi ile zamansal bağlantısı nedensel ilişkiyi olasılık - dışı bırakan ve maruz kalınan diğer ilaçlar veya kimyasallarla ya da altta yatan bir hastalıkla makul şekilde açıklanan bir klinik olay (anormal laboratuvar test bulguları dahil).
- (v) **Koşullu / sınıflanmamış:** Ters reaksiyon olarak bildirilmiş, ancak geçerli bir değerlendirme için daha fazla veri mutlaka gereken veya hakkındaki ilave veriler halen incelenmekte olan bir klinik olay (anormal laboratuvar test bulguları dahil).
- (vi) **Değerlendirilemez / sınıflandırılmaz:** Hakkındaki bilgilerin yetersiz ya da çelişkili olması ve ilave bilgi bulunmaması ya da bilgilerin doğrulanamaması nedeniyle üzerinde hüküm verilemeyen ters reaksiyon bildirimini.

Kaynaklar:

- Almenoff, J.S. ve ark.: Perspectives on the use of data mining in pharmacovigilance. *Drug Safety* 28: 981, 2005.
- Almenoff, J.S. ve ark.: Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *82: 157*, 2007.
- Aydıncı, N.D. ve S.O. Kayaalp: Farmakovijilans. *S.O. Kayaalp: Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler'de*, Genişletilmiş 4. Baskı, s.287-342, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2008.
- Cobert, B.L. ve P. Biron: *Pharmacovigilance from A to Z*. Blackwell Science, Malden, Mass, 2002.
- Edwards, I.R. ve C. Biriell: Harmonization in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 10:93, 1994.
- Edwards, I.R. ve J.K. Aronson: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 356: 1255, 2000.
- Edwards, I.R. ve ark.: Data mining. *Pharmacovigilance'ta* (Ed.: R.D. Mann ve E.B. Andrews), s.291-300, John Wiley & Sons, Chichester, 2002.
- Hauben, M. ve ark.: Data mining in pharmacovigilance. The need for a balanced perspective. *Drug Safety* 28:835, 2005.
- Hauben, M. ve ark.: Potential use of data-mining algorithms for the detection of "surprise" adverse reactions. *Drug Safety* 30:143, 2007.
- Mann, R.D.: Ethical and medicolegal issues. *A Textbook of Pharmaceutical Medicine. Current Practice'te* (Ed.: R.D. Mann ve diğ.), s.357, Partonon Lanes, UK, 1995.
- Mann, R. D. ve E. Andrews (Ed.): *Pharmacovigilance*, John Wiley & Sons, Chichester, 2002.
- Meyboom, R.H.B. ve ark.: Casual or causal ? The role of causality assessment in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 17: 374, 1997.
- Meyboom, R.H.B. ve ark.: An ABC of drug-related problems. *Drug Safety* 22: 415, 2000.
- Naranjo, C.A. ve ark.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30: 239, 1981.
- Oztemel, E.: *Yapay Sinir Ağları*, Papatya Yayıncılık, İstanbul, 2006.
- Wiholm, B. E. ve ark.: Spontaneous reporting systems outside the US. *Pharmacoepidemiology'de* (Ed.: B.L. Strom), s.175, John Wiley and Sons, Chichester, 2000.
- WHO: The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva, 2002.