

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ^{VE} HASTA GÜVENLİĞİ

Prof. Dr. H. Erdal Akalın
Acıbadem Sağlık Grubu, İstanbul

Klinik araştırmalar önce gönüllülerde, daha sonra da hastalarda geliştirilmekte olan yeni bir molekülle ilgili çalışmaları içerir. Bu çalışmalar Faz I, II ve III başlığı altında toplanmaktadır. *Post-marketing* çalışmalar veya Faz IV çalışmaları ürün ruhsat aldıktan sonra, yani ilaç olarak kullanılmaya başlandıktan sonra yapılan klinik araştırmalardır. Bunlar ile ilgili farklı kurallar vardır.

İlacın geliştirilmesi safhasında yapılan çalışmaların ana amacı ürünün güvenliliği ile ilgili bilgilerin eksiksiz araştırılması ve toplanmasıdır. Yine bu çalışmalar sırasında etkinliği ile ilgili ayrıntılı bilgiler de elde edilmektedir. Bu nedenle Faz I, II ve III klinik çalışmaların sonuçları çok önemlidir. Son yıllarda bazı önemli ilaçların yaygın kullanılmaya başlanması sonrasında ortaya çıkan yan etkileri veya etkinlikleri ile ilgili sorgulamalar klinik çalışmalar ve hasta güvenliği kavramlarının tekrar tartışılmasını gerekli kılmıştır. Bu tartışmaların nedenleri şu şekilde özetlenebilir; bazı ilaçlarda klinik uygulamaya girdikten sonra rapor edilen yan etkiler; klinik çalışma raporlarının yeniden incelenmesi sonrasında görülen hasta güvenliği ihlalleri; yan etki bildirim mekanizmasındaki sorunlar; ve araştırmacı, etik kurul, destekleyici, merkezi otorite iletişiminde sorunlar.

Bu bilgilerin kamuoyunda yarattığı reaksiyonlar nedeni ile klinik araştırmalara katılması istenilen hastanın aklına hemen; Çalışmaya girersem başıma birşey gelir mi? sorusu gelmektedir. Klinik araştırmalarda en önemli hasta güvenliği sorunlarından birisi araştırmacı ile çalışmaya katılacak gönüllü/hasta arasındaki iletişimin yeterli olup olmadığıdır. Karşılıklı güven, hasta güvenliğinin en önemli öğesidir.

Hasta Güvenliği

Hasta güvenliği ve tıbbi hatalar son yılların en fazla konuşulan konularından birisidir(1). “*Institute of Medicine*” yayınladığı iki rapor ile sağlık hizmetlerinin çok önemli iki sorununu gözler önüne serdi; Tıbbi hatalar veya hasta güvenliği ve sağlık hizmetlerinde kalite sorunu (2,3). Bu raporlara göre Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl 98,000 kişi tıbbi hatalar nedeni ile yaşamını kaybetmekte, tıbbi hataların büyük bir kısmı da kişisel hatalardan çok, sistemdeki hatalardan kaynaklanmaktadır. Aynı ülkede hekimler ve toplumun sağlık hizmeti aldıkları sırada tıbbi hatalarla karşılaşp karşılaşmadıklarını araştıran bir çalışmada, tıbbi hata ile karşılaşma oranı hekimlerde %35, toplumda ise %42 olarak bulunmuştur (4).

“*Institute of Medicine*” 21. Yüzyıl için sağlık sisteminde iyileştirilmesi amaçlanan konuları şu şekilde sıralamıştır (3):

1. Güvenli bir sağlık hizmeti (hasta güvenliği): Hastalara yardım ederken zarar vermekten kaçınma.
2. Etkili bir sağlık hizmeti: Bilimsel bilgiler ve kanıta dayalı tıp uygulamalarına dayalı hizmet sunumu, sağlık hizmetinin az veya gereksiz kullanımının önlenmesi.
3. Hasta-odaklı sağlık hizmeti: Hastanın ihtiyaç, değer yargıları ve tercihleri doğrultusunda ve klinik karar verme mekanizmalarına ortak edilerek sunulan bir sağlık hizmeti.
4. Zamanında verilen sağlık hizmeti: Beklemlerin sağlığa zarar vermesinin önlenildiği bir sistem (sağlığa ulaşılabilirlik).
5. Verimli sunulan sağlık hizmeti: İsrafin önlenildiği, maliyet etkin bir sağlık hizmeti sunumu.
6. Eşit dağılım: Sunulan sağlık hizmetinin kalitesinin ırk, cinsiyet, renk, coğrafya ve sosyoekonomik farklılıklara bakılmaksızın eşit olması.

Bunlara ek olarak yine “*Institute of Medicine*”ın son raporlarından birisinde sağlık hizmetinde kalite açısından öncelikli seçilen 20 alandan üçü hasta güvenliği ile ilgilidir (5). Bu alanlar medikasyon (ilaç) yönetimi, hastane enfeksiyonları ve yaşlı sağlığıdır. Görüldüğü gibi hasta güvenliği sağlık hizmetlerinde iyileştirilmesi gereken konuların başında gelmektedir.

Rapora göre;

- Hastaneye yatan hastalarda yapılan iki çalışmada, yan etki veya tıbbi bakım sırasında bir hata görülme sıklığı %2.9 ve %3.7 bulunmuştur (6,7). Bunların sırası ile, %58 ve %53’ü önlenabilir tıbbi hatalar olarak tanımlanmıştır.
- Bu veriler kullanılarak, 1997 yılı içinde Amerika Birleşik Devletleri’nde hastaneye yatan 33.6 milyon hasta esas alınarak yapılan varsayımlarda, tıbbi hatalar nedeni ile her yıl az 44.000-98.000 hastanın öldüğü öngörülmektedir. En düşük varsayım bile kabul edilse tıbbi hatalardan ölen hasta sayısı 8. ölüm nedeni olarak, trafik kazası, meme kanseri ve AIDS hastalığından ölümlerin önünde yer almaktadır.
- Tıbbi hataların maliyetinin 37.6 milyar ile 50 milyar dolar arasında olabileceği tahmin edilmektedir. Önlenabilir hataların maliyeti ise 17-29 milyar dolar arasındadır.

Tanımlar

Tıbbi hatalar, hastanelerde, polikliniklerde, doktor ofislerinde, eczanelerde, bakımevlerinde ve hastaların evlerinde ortaya çıkabilir. Tıp Enstitüsü'nün tıbbi hata tanımı şu şekildedir: Planlanan bir işin amaçlandığı şekilde tamamlanamaması veya amaca ulaşmak için yanlış plan yapılması ve uygulanması. Yine aynı kuruluşun yan etki (*adverse event*) tanımı ise şu şekildedir: Sağlık hizmetinin (*medical management*), altta yatan hastalığa veya hastanın içinde bulunduğu duruma bağlı olmaksızın yol açtığı hasar/zarar.

Ulusal Hasta Güvenliği Vakfı'nın (*National Patient Safety Foundation*) tanımları ise aşağıda verilmiştir (8):

Hasta güvenliği, sağlık hizmetine bağlı hataların önlenmesi ve sağlık hizmetine bağlı hataların neden olduğu hasta hasarlarının eliminasyonu veya azaltılmasıdır.

Sağlık hizmetine bağlı hata (tıbbi hata), hastaya sunulan sağlık hizmeti sırasında bir aksamanın neden olduğu, kasıtsız, beklenilmeyen sonuçlardır. Tıbbi hatalar da kök nedenlerine göre üçe ayrılırlar.

- **İşleme bağlı hatalar:** Yanlış işlemi yapma (*errors of commission: doing the wrong thing*),

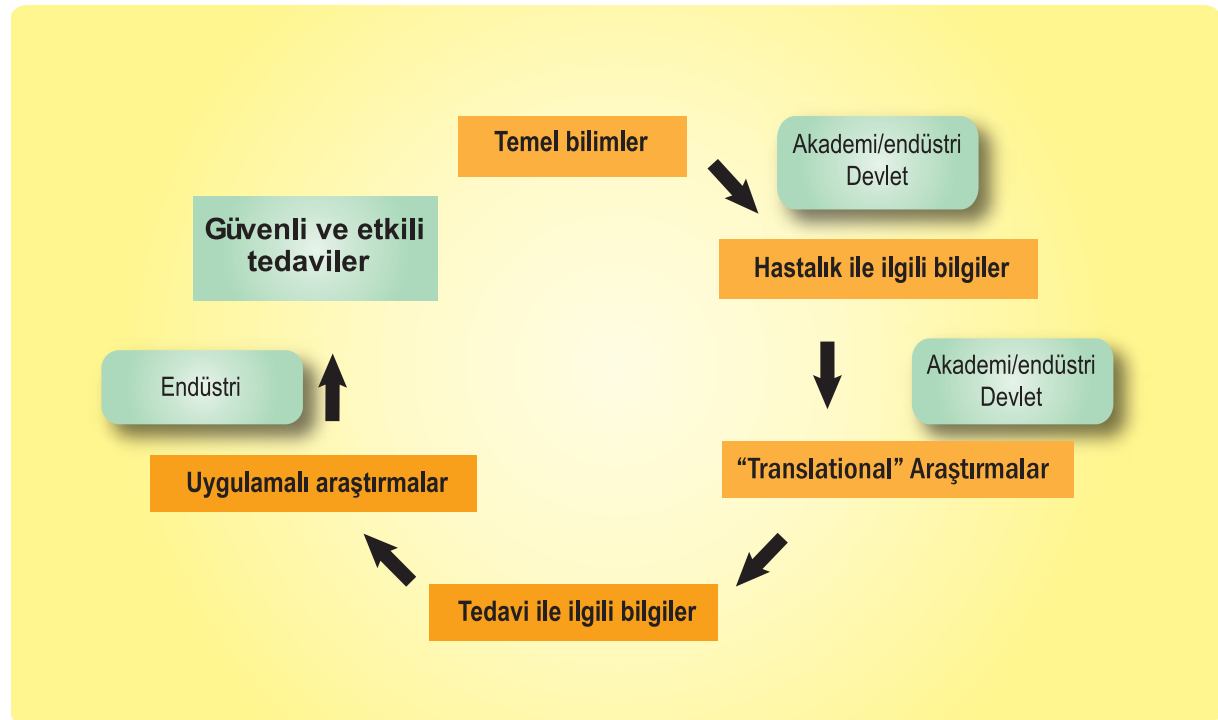
- **İhmale bağlı hatalar:** Doğru işlemi yapmama (*errors of omission: not doing the right thing*),
- **Uygulamaya bağlı hatalar:** Doğru işlemi yanlış uygulama (*errors of execution: doing the right thing incorrectly*). Klinik araştırmalarla ilgili hasta güvenliği kavramı Belmont (1970) raporu ile ilk kez gündeme gelmiştir. Bu raporda çok açık olarak şu ifadeler yer almaktadır: insana saygı göster; zarardan korumak için yararı maksimize et, riski en aza indir ve adaletli ol.

Klinik Çalışma Çemberi

FDA'in sunumunda da gösterildiği gibi yeni bir ilacın geliştirilebilmesi için çok önemli kurumların birlikte çalışmaları gerekmektedir (Şekil 1). Bu kurumlar arasındaki iletişim, kuralların düzenlenmesi, bunlara uyulması, karşılıklı güvenin sağlanması klinik araştırmalara katılan gönüllü ve hastaların güvenliği açısından çok önemlidir.

Klinik Çalışmalar ve Hasta Güvenliği

Gerek klinik çalışmalarda, gerekse klinik uygulamalarda hasta güvenliği en önemli konu olarak kabul edilmektedir. Güncel klinik uygulamalar-



Şekil 1. Araştırma Çemberi (FDA Congressional briefing series. Molecules to Miracles 1997)

da her hasta hastalığına ve ona bağlı ihtiyaçlarına göre tedavi edilir. Buna karşılık klinik çalışmalarda, o çalışmaya katılan tüm hastalar belli bir protokole göre tedavi edilir. Böylece, tarafsız, istatistiksel çalışmalara uygun veri toplanması sağlanmış olur. Bütün bu gelişmelerin ışığında, klinik çalışmalar ve hasta güvenliği yeni bir şekil almaya başlamıştır. Daha önceki dönemde üzerinde önemle durulan “bilgilendirilmiş onam/onay/rıza formu”na ek olarak bazı önemli yapısal mekanizmalar geliştirilmiştir (9).

Klinik çalışmalar ve hasta güvenliği açısından önemli koruyucu yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Bilgilendirilmiş onam,
2. Etik kurullar (daha iyisi Institutional Review Boards, IRBs),
3. Araştırmacıların yeterliliği,
4. “Data safety monitoring committee veya board” (DSMC veya DSMB),
5. Devlet otoriteleri.

Son yılların en önemli yeni yapısı DSMC’ler olmuştur. Klinisyen, istatistikçi, etik uzmanları, hukuk danışmanları gibi uzmanlaşmış bir takımın periodik olarak bir araya gelerek sürmekte olan klinik çalışma verilerini incelemeleri ve buna göre karar vericilere yol göstermeleri, bu kurulların ana amacıdır. Bağımsız olarak çalışan bu kurulların uyarıları ile son yıllarda geliştirme döneminin ileri dönemlerindeki bazı ilaçlarda dahi daha ileri çalışmalar durdurulmuştur.

Sorunlar

Bütün bunlara rağmen hala çözümlenmesi gereken önemli sorunlar bulunmaktadır (10). Bunların nasıl çözümleneceği tartışılmalıdır. Bu sorunlar bilgilendirilmiş onam, araştırmacı yeterliliği, yan etki bildirim mekanizması, etik kurulların gelişimi, monitorizasyon, destekleyicinin ilgili kurumlarla iletişimi, gizlilik, ticari ilişkiler ve kaygılarının çözümlenmesi, DSMC ve merkezi otorite ilişkilerinin artırılması olarak sayılabilir.

Bu sorunları en aza indirebilmek ve klinik çalışmalarda hasta güvenliğini arttırabilmek için yapılması gerekenler şöyle özetlenebilir (10):

Araştırmacı: Çalışma ve çalışma ilaçları ile ilgili edinilebilecek en fazla bilgiye sahip olmalı, bilgilendirme safhasında hastaya riskleri en iyi şekilde açıklamalı, yan etki bildirimini en hızlı ve en ayrıntılı şekilde yapmalı, yan etki-komplikasyon ayırımında

etik kurul veya IRB’ye yardımcı olmalıdır.

Destekleyici: Etik kurul veya IRB’e istenildiği zaman yan etki ile ilgili toplanmış ayrıntılı bilgileri vermeli, ciddi ve beklenmeyen yan etkileri tüm ayrıntıları ile etik kurul veya IRB’ye bildirmeli, çalışma ilacı ile ilişkisini yorumlamalıdır.

DSMC: Monitorizasyon planını etik kurul veya IRB’e önceden bildirmeli, anlaşılan tarihler üzerinden çalışma ile ilgili güvenlik bilgilerini kurullara bildirmelidir.

Etik Kurul-IRB: Monitorizasyon planını incelemeli ve onaylamalı, araştırmacı yeterliliğini ve uyumunu onaylamalı, DSMC raporlarını incelemeli ve gerekli ise araştırmacıdan ayrıntılı bilgi istemelidir.

Merkezi otorite: Yan etki bildirim mekanizmasını kuralmalı ve konuyu çözümlemelidir.

Hastalar/Çalışmaya katılanlar: Klinik çalışmalara gönüllü katılımın esas olduğunu hatırlamalı, bilgilendirilmiş onam ile ilgili ayrıntılı sorgulamada bulunmalı, yan etki olabileceğini düşündüğü her belirtiyi hekime bildirmeli, kendisini rahat hissetmediği anda çalışmadan çıkabileceğini daima hatırlamalıdır.

Kaynaklar

1. Akalin HE. Hasta güvenliği açısından hastane enfeksiyon kontrolü. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2006; 10:16-18.
2. Institute of Medicine: To err is human: Building a safer health system. Washington, DC: National Academies Press, 2000.
3. Institute of Medicine: Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st Century. Washington, DC: National Academies Press, 2001.
4. Blendon RJ, DesRoches CM, Brodie M, et al. Views of practicing physicians and the public on medical errors. N Engl J Med 2002; 347:1933-40.
5. Institute of Medicine: Priority areas for national action: Transforming health care quality. Washington, DC: National Academies Press, 2003.
6. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study 1. N Engl J Med 1991; 324:370-376.
7. Thomas EJ, Studdert DM, Newhouse JP, et al. Costs of medical injuries in Utah and Colorado. Inquiry 1999; 36: 255-264.
8. National Patient Safety Foundation, July 2003, www.npsf.org/
9. Woodin KE. Patient safety comes first in clinical trials. Drug Benefit Trends 2000; 12:59-60.
10. Morse, Califf, Sugarman. Monitoring and ensuring safety during clinical research. JAMA 2001; 285:1201-1205.