

# İYİ KLİNİK UYGULAMALARDA ADVERS OLAY BİLDİRİMİ

**Y**eni bir ilacın geliştirilmesinde amaç, tedavisi olmayan bir hastalığın tedavi edilmesi, tedavisi olan hastalıklarda ise mevcut ilaçlardan daha etkili, daha az yan etkisi olan veya daha iyi uyum sağlanabilen ilaçların geliştirilmesidir. İlaç geliştirilmesi, uzun yıllar süren çok aşamalı çalışmalarla mümkün olmaktadır. İlaçlar insanlar üzerinde denenmeden önce deney hayvanlarında toksikolojik, kanserojenik, teratojenik etkileri çalışılmaktadır.

Ancak insanlarda görülebilecek istenmeyen etkilerin tamamı bu çalışmalarda belirlenemeyebilir. İnsanlarda yapılan denemelerde Faz 3 çalışmaları bittikten sonra ilaçlar ruhsatlandırılıp piyasaya sunulur ve Faz 4 aşamasına geçilir. Faz çalışmaları sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkilerin bildirimi çok önemlidir. Bu fazların her birinde istenmeyen etkilerin bildirimi sayesinde ilaçlar sürekli olarak değerlendirilir. İlaçların kullanımı ile elde edilen yararlar, zararları ile karşılaştırılır. Gereğinde yıllardır kullanılmakta olan ilaçlar dahi piyasadan çekilir ya da formülleri değiştirilir. Piyasadaki ilaçların istenmeyen etkilerinin ortadan kaldırılması, geliştirilmesi planlanan yeni ilaçlar için hedef oluşturur. İlaç kullanımı ile ortaya çıkan istenmeyen etkiler, herhangi bir fazda tespit edilebilir. Hasta sayısının daha fazla olduğu Faz 4'te daha çok istenmeyen etkiye rastlanabilir. Ancak, önceliğin daha az istenmeyen etki ile hastalıkların tedavisi olduğu göz önüne alındığında, ilacın piyasaya sürülmesinden önceki fazlarda istenmeyen etki bildirimi bunun için ana dayanak noktasını oluşturur.

## İLAÇLARIN İSTENMEYEN ETKİLERİNİN TANIMLANMASI

İlaçların istenmeyen etkileri pratikte genellikle 'yan etki' olarak adlandırılmaktadır. Ancak bunun yerine 'yan tesir' denilmesi, bu etkinin istenilmeyen bir etki olduğunu vurgulaması açısından daha doğrudur. Yan tesirler, şiddetleri veya ilaçlarla direkt olarak ilişkili olup olmamalarına göre sınıflandırılır. Bunlar çeşitli kuruluşlarca farklı olarak isimlendirilmişlerdir. Ancak esas olarak bu isimler aynı olayları tanımlar. Tablo 1'de çeşitli sınıflamalar görülmektedir. Değişik ve çok sayıda tanımlamalar olmasına rağmen, bu tanımların ruhsatlandırma öncesi klinik denemeler ve ruhsatlandırma

sonrası olarak ayrı değerlendirilmesi pratik kullanımları açısından kolaylık sağlayacaktır. Bu açıdan değerlendirildiğinde faz 1-3 denemelerinde birinci derecede önemli olan 'Advers Olay' tanımının doğru olarak bilinmesi ve değerlendirilmesidir. Advers Olay değerlendirilmesinde de 'Ciddi Advers Olay' tanımının anlaşılması gerekmektedir. Advers ve ciddi advers olayların bildirimi sonucunda yapılan değerlendirme ile istenmeyen etkilerin ilaçla direkt olarak ilişkili olup olmadığı belirlenir

## Advers Olay

ve bunlar 'Advers İlaç Reaksiyonu' olarak tanımlanır. Ruhsatlandırılmış ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda ya da klinik pratikte istenmeyen etki bildiriminde bu tanımlara ek olarak 'Beklenmeyen Advers İlaç Reaksiyonu' tanımı kullanılmaktadır. Advers Olay, farmasötik bir ürün verilen hasta ya da sağlıklı gönüllüde

ortaya çıkan istenmeyen tıbbi durumdur. Bu durum hastanın ya da gönüllünün ifade ettiği tıbbi yakınmaları, fizik muayene bulgularında sonradan tespit edilen patolojiyi ve önceden mevcut olmayan anormal laboratuvar parametrelerini kapsar. Klinik araştırmalarda önemli olan öncelikle bu durumların advers olay olarak bildirilmesidir. *Advers olayın ilaçla nedensel ilişkisinin bulunması zorunlu değildir.* Gönüllü ya da hasta araştırma sırasında klinik olarak önemli olmayan basit bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirebilir. Bu durum ilaç almayı ya da araştırma dışında bırakılmayı

gerektirmeyebilir. Araştırmacı tarafından ilaçla ilişkisiz olarak yorumlansa bile bunun advers olay olarak bildirilmesi gerekir. Ayrıca, gönüllü/hastalar araştırmadan herhangi bir neden olmaksızın ayrılırlarsa, belirtilmeyen bir advers olayın buna neden olabileceği düşünülüp sonradan yapılan kontrolde advers olay sorgulaması yapılmalıdır. Örneğin ilacın impotans yapması böyle bir duruma neden olabilir.

Advers olaylar klinik araştırmaların güvenlik parametrelerindedir. Çalışma protokolünde gönüllü ya da hastalara advers olay olup

### T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu Tanımları

Advers etki (= İlaç Ters Etkisi) ve Ters Olay

- İlaç Ters Etkisi (İlaç Advers Etkisi = ADE)
- Ters Olay (Advers Olay = AO)
- Beklenmeyen Ters Olay (Beklenmeyen Advers Olay = BAO)
- Ciddi Ters Olay (Ciddi Advers Olay = CAO)

### FDA Tanımları

Deneyim (Experience)

- = Advers İlaç Deneyimi (Adverse Drug Experience)
- = Advers Deneyim (Adverse Experience)
- = İlaç Advers Etkisi
- = Advers Olay

Beklenen Deneyim (Expected Experience)

- = Komplikasyon

Beklenmeyen Deneyim (Unexpected Experience)

Ciddi Advers İlaç Deneyimi

### WHO Tanımları

Yan etki - Advers Reaksiyon

Advers Olay / Advers Deneyim

Sinyal (Signal)

Advers Reaksiyon

Beklenmeyen Advers Reaksiyon

Ciddi Advers Olay ya da Reaksiyon

### ICH Tanımları

Advers Olay (ya da Advers Deneyim)

Advers İlaç Reaksiyonu (ADR)

Beklenen Advers İlaç Reaksiyonu

Ciddi Advers Olay ya da Advers İlaç Reaksiyonu

### Tablo 1.

Yan

tesirlerin

sınıflandırılması

advers olaylarda araştırıcı dosyasında bulunan özel form doldurulur. Advers olay formunun doldurulmasında aşağıdakilere dikkat edilir:

Advers olayın ne olduğu okunaklı olarak yazılır. Başlangıç tarihi ve saati kaydedilir. AO'in *ciddiyeti*, 'ciddi' ya da 'ciddi değil' şeklinde belirtilir. CAO'lar 24 saat içerisinde destekleyiciye ve protokolde belirtilmişse izleyiciye bildirilir. Bu bildirim ne şekilde yapılacağı (telefon/ faks) protokolde belirtilir. Ayrıca bağlantı kurulacak bireyin adının, telefon ve faks numarasının da forma yazılması kolaylık sağlar. Burada önemli olan nokta, araştırıcının *ciddi advers olay* kapsamına giren her advers olayı, klinik olarak önemli olduğunu düşünmese ya da ilaçla ilişkisiz olduğun

### Ciddi Advers Olay

u düşünse dahi, *derhal bildirmesi* gerektiğidir. Burada advers olayın ciddi ya da şiddetli olması arasındaki farkın iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ciddi advers olay herhangi bir dozda ortaya çıkan ve aşağıdaki özelliklerden en az birisine sahip olan istenmeyen tıbbi durumdur.

- Ölümlle sonuçlanma
- Hayatı tehdit etme
- Hastaneye yatışa ya da yatış süresinin uzamasına neden olma
- Kalıcı veya ciddi sakatlık / kapasite kaybı ile sonuçlanma
- Konjenital anomali / doğum defektine yol açma

Gönüllü ya da hastanın çok şiddetli baş ağrısı olabilir, ancak bu durum ciddi bir advers olay olarak değerlendirilmeyebilir. Ayrıca diğer bazı klinik durumlar CAO olarak değerlendirilmez. Klinik araştırma öncesi hastada kolelitiazis mevcut olabilir. Hasta araştırmanın

sonlandığı gün randevulu olarak ameliyat olabilir. Bu durum CAO olarak bildirilmez. Sosyal endikasyonlar nedeniyle hastanede vatis süresinin uzaması da ciddi

### Advers İlaç Reaksiyonu

advers olay olarak değerlendirilmez. CAO bildiriminde değerlendirilmesinde advers olaya göre farklılık vardır. CAO olarak yapılan bir bildirimde değişiklik yapılmaz. Ancak AO olarak yapılan bir bildirim ileri değerlendirme sonucu CAO olarak kaydedilebilir. Ayrıca ciddi advers olay meydana geldikten aylar sonra haber alınsa da, 24 saat içerisinde bildirilir. Tablo 2'de advers ve ciddi advers olaylara örnekler verilmiştir.

İlaçların geliştirilmesi sırasında hayvan deneylerinden başlayarak her aşamada görülen yan tesirlerden ilaçla ilişkili olanlara advers ilaç

### AO bildiriminde belirtilen özellikler

reaksiyonu denir. Hayvan deneyleri ya da bir önceki fazda görülmeyen bir yan tesir, beklenmeyen advers ilaç reaksiyonu olarak adlandırılır. Faz 1-3 ilaç araştırmalarında görülen yan tesirlerin advers olay olarak

**Bildirilmesi as Dönemli olan noktalar ve örnekleri**

	Advers Olay	Ciddi Advers Olay
Miyokard Enfarktüsü		X
Diyare	X	
Kusma	X	
Hastaneye yatırılmayı gerektiren pnömoni		X
Gelip geçici görme bozukluğu	X	
Dispepsi	X	
Baş ağrısı	X	
Ölüm		X
Anafilaksi gelişmesi		X

AO'da ise günlük normal aktiviteyi gerçekleştirmek olanaksızdır. Advers olayın *seyri* 'izole', 'gelip geçici', 'sürekli', ya da 'bilinmiyor' şeklinde ifade edilir. Araştırmacı mevcut advers olayın *ilaçla ilişkisini* değerlendirir. Bunun için 'kesin', 'olası', 'mümkün', 'olası değil', 'şarta bağlı/sınıflandırılmamış', 'değerlendirilemeyen/sınıflandırılmamış' terimleri kullanılır. Bu değerlendirme kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün İzleme

**Ciddi advers olay herhangi bir dozda ortaya çıkan ve aşağıdaki özelliklerden en az birisine sahip olan istenmeyen tıbbi durumdur.**

- Ölümlü sonuçlanma
- Hayatı tehdit etme
- Hastaneye yatışa ya da yatış süresinin uzamasına neden olma
- Kalıcı veya ciddi sakatlık / kapasite kaybı ile sonuçlanma
- Konjenital anomali / doğum defektine yol açma

Programı'nın üyeleri tarafından belirlenmiştir. Araştırma protokolünde bu kriterler ayrıntılı olarak belirtilir. Ancak, klinik araştırmalarda asıl istenen, araştırmacının yan tesirin ilaçla nedensel ilişkisi hakkındaki düşüncesini bildirmesinden çok, olayı advers olay olarak bildirmesidir.

Advers olayın başladığı ve sona erdiği tarih ve saat kaydedilir. Ayrıca AO ortaya çıkmadan önce alınan son dozun tarih ve saati de kaydedilir. Advers olayın tanımı ilaç alınmasını takiben görülen istenmeyen etkileri kapsamakla birlikte, kan alınması ya da ilaç uygulaması için intraket uygulanması

sırasında senkop görüldüğü takdirde, bu da advers olay formuna, ilaç alınmasından önce olduğu belirtilerek, alınan son doz bölümüne kaydedilir.

AO nedeni ile *yapılan işlemin* kaydı aşağıdaki şekilde yapılır:

- Herhangi bir işlem gerekmedi
- AO'a özgü tedavi yapıldı
- Doz azaltıldı
- Hasta araştırmadan çekildi
- Diğer

Eğer protokole aykırı ilaç tedavisi uygulanması gerekirse hasta/gönüllü çalışmadan çıkarılır. Durum destekleyiciye bildirilir ve çalışmadan ayrılma formu doldurulur. Gönüllü/hasta kendi isteği ile araştırmadan çıkarsa bu durumda da destekleyici haberdar edilir ve çalışmadan ayrılma formu doldurulur. 'Diğer' seçeneğinin işaretlendiği duruma postural hipotansiyon nedeniyle senkop görülmesi durumunda hastanın trendelenburg pozisyonuna getirilmesi örnek olarak verilebilir.

Advers olayın *nasıl sonlandığı*;

- Tam iyileşme oldu

### Advers Olay bildiriminde sorumluluklar

- Düzelme oldu
- Değişiklik olmadı
- Şiddetlendi
- Ölüm
- Bilinmiyor

şeklinde rapor edilir. Tablo 3'de advers olay bildirim formu örneği verilmiştir.

İyi klinik uygulamaların temel ilkelerinden birisi öncelikle 'zarar vermemektir'. Bir araştırmacının başlatılması ve devam ettirilebilmesi için beklenen risklerin yararlarına oranı kabul edilebilir düzeyde olmalıdır. Bu oranların tespit edilebilmesi advers olayların bildirimi sayesinde gerçekleştirilebilir. Advers olay bildiriminde asıl sorumluluk araştırmacıdır. Ancak doğru bildirim yapılabilmesi için gönüllülerin/hastaların da doğru ve zamanında bildirim yapmaları gerekir. Gönüllü/hastalara ne şekilde yan tesir bildireceklerinin bilgilendirilmiş gönüllü olurlarında belirtilmesi hem araştırmacıya hem de gönüllü ve hastalara kolaylık sağlar.

Tablo 3. Advers olay bildirim formu örneği

**Advers Olay Bildirim Formu**  
 Lütfen her advers olay için ayrı bir form doldurunuz  
 Advers olayın tanımı :  
 Ciddi advers olayın tanımı:  
 Advers olay (belirtiniz):

.....  
 .....

Başlangıç		Bitiş		Başlangıç öncesi alınan son doz	
Tarih	Saat	Tarih	Saat	Tarih	Saat
.....	.....	.....	.....	.....	.....
<b>Ciddiyeti</b>	<b>Şiddeti</b>	<b>Seyri</b>	<b>İlaçla ilişkisi</b>	<b>Yapılan işlem</b>	<b>Sonuç</b>
1. Ciddi değil	1. Hafif	1. İzole	1. Kesin	1. İşlem gerekmedi	1. Tam iyileşme oldu
2. Ciddi ①	2. Orta şiddetli	2. Gelip geçici	2. Olası	2. AO'a özgü tedavi yapıldı	2. Düzelme oldu
Ciddi ise 24 saat içerisinde destekleyici / izleyiciye bildiriniz !	3. Şiddetli	3. Sürekli	3. Mümkün	3. Doz azaltıldı	3. Değişiklik olmadı
		4. Bilinmiyor	4. Olası değil	4. Hasta araştırmadan çekildi	4. Şiddetlendi
			5. Şarta bağlı/sınıflandırılmamış	5. Diğer 2, 3 ya da 5 ise ②	5. Ölüm
			6. Değerlendirilemeyen		6. Bilinmiyor
.....	.....	.....	.....	.....	.....

① Telefon veya faksla      ② Ayrıntılı olarak yazınız

Dr. X. XXXXXX      Tel : xxxxxxxxxxxx  
 Faks : xxxxxxxxxxxx

Araştırmacı tarafından bildirilen advers olayların resmi makamlara (Sağlık Bakanlığı) ve etik kurullara bildiriminde destekleyicinin de sorumluluğu vardır (8). Ayrıca destekleyici devam etmekte olan çok merkezli çalışmalarda bir merkezde

görülen advers olayı diğer merkezlere bildirmelidir. Çalışma sonuçlandırıldığında iyileşmeyen olay mevcutsa, araştırmacı hastanın iyileşme olana kadar makul derecede düzelme kadar veya nedenin araştırılması için

## KAYNAKLAR

Kayaalp S.O. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. s. 238. Ankara, Hacettepe Taş, 2001.

Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. s. 460. Ankara, Hacettepe Taş, 2000.

www.gcp.gen.tr/klinik/indexdx.html Aralık 2001.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Ankara, 1995.

www.fda.gov/cder/aers/ Aralık 2001.

www.who-umc.org/defs.html Aralık 2001.

www.ich.org Aralık 2001.

**Selçuk Mistik, Uzm. Dr.**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD, İyi Klinik Uygulama Merkezi Kalite Güvence Yöneticisi

**Mümtaz Mazıcıoğlu, Yard. Doç. Dr.**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD, İyi Klinik Uygulama Merkezi Yardımcı Araştırmacısı

**Berrin Göğüsten, Uzm. Dr.**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İyi Klinik Uygulama Merkezi Yerel Koordinatörü

**Aydın Erenmemişoğlu, Prof. Dr.**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, İyi Klinik Uygulama Merkezi Baş Araştırmacısı