

Advers Etki ve Advers Olay Tanımları

Prof. Dr. Şule Oktay

KAPPA Eğitim Danışmanlık Araştırma Ltd. Şti.

Derginin bu sayısında ilaç güvenliliği izlemi ve ulusal farmakovijilans sistemi birçok yönden, konunun uzmanları tarafından irdeleniyor. Okuyucular, bu yazıları okudukça konunun aslında görüldüğünden de önemli, bir o kadar da karmaşık olduğunu fark edecekler.

Farmakovijilans, advers etkilerin ve beşeri tıbbi ürünlere bağlı diğer muhtemel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi ile ilgili bilimsel çalışmalar olarak tanımlanır.

Farmakovijilans Kılavuzu'nda da gayet detaylı açıklandığı gibi, ulusal farmakovijilans sistemine, pazarda bulunan ilaçlarla ilgili olarak birkaç ana kaynaktan bilgi akması beklenir. Bunları şöyle sıralayabiliriz:

1. Spontan bildirimler: Beşeri tıbbi ürünlerin rutin kullanımı esnasında bir hastada bir veya daha fazla beşeri tıbbi ürünün kullanımı ile ortaya çıkan şüpheli advers etkinin sağlık mesleği mensubu tarafından, üretici firmaya ve Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirim, ilgili

yönetmelik ve kılavuzda detaylı olarak belirtilmiştir.

2. Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları:

- Gözlemsel farmakoepidemiolojik çalışmalar
- Olgu gözetimleri: Olgu gözetiminin amacı, bazıları ürünle ilgili olabilecek hastalıklara sahip hastaların incelenmesi ve bu hastalarda ürün kullanımının araştırılmasıdır.
- Faz IV klinik ilaç araştırmaları: Burada söz edilen faz IV çalışmalar ilaç güvenliliği izlemi maksadıyla planlanabileceği gibi; primer amacı etkililik, tolerabilite, hasta uyumu, vb. diğer konular olan faz IV klinik çalışmalar kapsamında da ilaç güvenliliğine yönelik bilgi toplanabilir. Bu çalışmalar, İlaç Araştırmaları Yönetmeliği ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun şekilde yürütülür.

3. Yeni endikasyonlarda kullanımla ilgili faz II ve III klinik çalışmalar:

Bu çalışmalarda da, ilaç araştırmaları yönetmeliği ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun şekilde, ilaç güvenliliği verileri toplanır ve bildirilir.

Bunlara ek olarak, literatür bilgileri de değerlendirilir. Toplanan tüm veriler epidemiyolojik yöntemlerle işlenerek, söz konusu ilaca bağlı potansiyel advers etkilerle ilişkin sinyaller aranır. Böyle bir sinyal fark edilirse, araştırmalar bu yönde daha tutarlı veri toplamaya yönelik olarak sürdürülür.

Bu nedenle, bu yazıda, ilerleyen sayfalarda tekrarlanacak da olsa, başlarken bazı tanımların yapılmasının yararlı olacağı düşüncesiyle, advers olay/advers etki tanımlarını vererek, karşılaşılan bir advers olayın veya şüpheli advers etkinin gerçekten bir ilaca bağlı bir advers etki olup olmadığını anlayabilmek için nasıl bir değerlendirme yapılması gerektiğini özetlemeye çalışacağım.

Advers (Ters) Olay (AO) (advers deneyim), bir farmasötik ürün uygulanan hastada ya da klinik araştırmaya katılan gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen bir tıbbi olaydır. Advers olayın tedavi ile nedensel ilişkisinin olması şart değildir. Bu nedenle, istenmeyen ya da beklenmeyen herhangi bir belirti (anormal laboratuvar bulguları dahil), semptom veya ilacın kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülün ya da düşünülmesin ortaya çıkan herhangi bir olay da advers olay olarak tanımlanır. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda, AO, araştırma ürünü ile ilişkili kabul edilsin veya edilmesin, klinik araştırma sırasında bir gönüllünün başına gelen istenmeyen bir durum olarak anılır.

İlaç Ters Etkisi (İlaç Advers Etkisi=AE), Farmakovijilans Kılavuzu'nda şöyle tanımlanmıştır: Bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etki. Bu çerçevede advers etki, şüpheli ilaç advers etkisi ile eş anlamlı olarak kabul edilmektedir. Bir etki, bir olayın aksine, ilaçla oluşum arasında nedensel bir ilişki bulunduğu şüphelenilmesi, yani raporlayan veya inceleyen sağlık mesleği mensubu tarafından olası olarak değerlendirilmesi durumuyla tanımlanmaktadır. Raporlayıcı, nedensellik ilişkisi hakkında açıkça olumsuz bir hüküm belirtmemişse, bir etkinin spontan olarak raporlanması, genellikle raporlayıcının olumlu bir hükmü olduğuna işaret eder.

Ciddi Advers (Ters) Olay (CAO)/Etki (CAE), bir farmasötik ürün uygulanan hastada ya da klinik araştırmaya katılan gönüllüde ortaya çıkan, ölüme yol açan, hayatı tehdit eden, hastaneye yatırılma ya da hastanede yatış süresinin uzatılması ile sonuçlanan, sakatlık ya da kalıcı kısıtlılık ile sonuçlanan olay/etkidir.

Beklenmeyen Adverse (Ters) Olay (BAO)/Etki (BAE), bir farmasötik ürünün güncel araştırmacı broşüründe veya prospektüsünde, genel araştırma planında veya başka yerde daha önce, doğası, ciddiyeti veya insidansı bakımından bildirilmemiş bir durumu/etkiyi ifade eder.

ADVERS OLAY / CİDDİ ADVERS OLAY, ŞİDDET VE İLAÇLA NEDENSELLİK İLİŞKİSİ TANIMLARI

Yan sütunda verilen tanımlardan da anlaşılacağı üzere, bir ilacı aldıktan sonra ya da ilacın alınması sırasında yeni bir tıbbi olayın gelişmesi veya önceden bulunan tıbbi bir durumun kötüleşmesi, advers olay olarak adlandırılır. Tıbbi olaylar arasında semptomlar (bulantı veya göğüs ağrısı gibi), belirtiler (döküntü veya karaciğerde büyüme gibi) veya laboratuvar ya da klinik inceleme sonuçlarının anormal olması (kan testleri, grafler, çeşitli "scan"ler) sayılabilir. Bir klinik araştırma sırasında ortaya çıkan tüm anormal laboratuvar test sonuçları advers olay olarak kabul edilir ve normale ya da başlangıçtaki düzeylere dönene veya kabul edilebilir bir düzeye inene kadar, araştırmacı tarafından düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Bir etki, bir olayın aksine, ilaçla oluşum arasında nedensel bir ilişki bulunduğu şüphelenilmesi, yani raporlayan veya inceleyen sağlık mesleği mensubu tarafından olası olarak değerlendirilmesi durumuyla tanımlanmaktadır.

Klinik araştırma kapsamında görülen tüm advers olaylar, protokolde ve Farmakovijilans Kılavuzu'nda tanımlandığı şekilde kaydedilmeli ve raporlanmalıdır. Bunun için olayın tanımı, şiddeti, süresi, yapılan işlem (tedavi ve izlem testleri gibi) ve sonuçla birlikte, araştırmacının görüşüne göre olayla çalışma ilacı arasındaki neden–sonuç ilişkisi de bildirilmelidir. Deneğin durumu ile ilgili bir tanı konduysa, iyi bilinen sendromlarda (ateş, burun akıntısı, öksürük varsa "grip" yazılabilir) advers olay olarak bu tanı yazılmalıdır. Eğer hastanın durumu için bir tanı henüz konmadıysa, ya da semptomlar tek tek çok iyi bilinmiyorlarsa, her bir semptom ayrı ayrı kaydedilmelidir.

1. AO Şiddet Derecesinin Tanımlanması:

- Hafif: Rahatsızlık fark edilir, ancak günlük aktiviteyi etkilemez,
- Orta: Rahatsızlık normal günlük aktiviteyi azaltır ya da etkiler,
- Ciddi: Araştırmayı engelleyecek ya da günlük aktiviteleri yerine getirmeyi önleyecek şekilde kısıtlayıcıdır,
- Hayatı tehdit edici: Hayatı tehlike oluşturur.

2. Ciddi Advers Olay Tanımı:

- Ciddi advers olay (CAO), ciddi bir tehlike, kontrendikasyon, yan etki veya tıbbi müdahale durumlarıdır.
- CAO'lar şu tür olayları içerir.
 - Ölümle sonlanma ya da hayati tehlike içermeye,
 - Hastaneye yatışı gerektirme ya da hastanede yatış süresini uzatma,
 - Kalıcı ve ciddi sakatlık/kısıtlılıkla sonuçlanma,
 - Konjenital anomali ya da doğum defekti ortaya çıkması,
 - Tıbben ciddi olan veya yukarıda listelenen sonuçların önlenmesi için müdahale gerekmeye.
- Ayrıca aşağıdakiler de ciddi advers olay tanımına girerler:
 - Çalışma döneminde ya da çalışma tedavisinin son dozundan sonraki 7 gün içinde ortaya çıkan bir advers olaya bağlı olarak görülen herhangi bir ölüm.
 - Denek, advers olay ortaya çıktığı anda o haliyle ölüm riski altında olmalıdır. "Daha şiddetli olsa idi ölüme yol açabilirdi" şeklindeki olaylar bu kapsamın dışındadır (karaciğer yetmezliğine varmadan düzelen, ilaca bağlı hepatit gibi).
 - Hastaneye yatırılmayla ve genellikle hastanede bir geceden fazla kalmayla sonuçlanan herhangi bir advers olay. Hastanede yatış süresinin uzaması, taburcu olma tarihinin önceden planlanan zamana ya da beklenen süreye göre gecikmesidir (genellikle, en az 1 gecelik gecikme). Bu durum, hastanın çalışmaya katılmasından önce var olan ve çalışma ilacını aldıktan sonra klinik seyri değişmeyen bir durumun tedavisi amacıyla elektif cerrahi için hastaneye yatışı kapsamaz.
 - Deneğin vücut işlevleri, yapısı, ya da her ikisinde birden, fizik etkinliklerinde veya yaşam kalitesinde belirgin, kalıcı ya da sebat eden değişiklik, bozukluk, hasar veya harabiyetle sonuçlanan herhangi bir advers olay.
 - Bir vücut işlevinin kalıcı şekilde bozulmasını ya da vücuttaki bir yapının kalıcı şekilde hasara uğramasını önlemek için, tıbbi veya cerrahi bir girişimin yapılmasını gerektiren bir durumla sonlanan herhangi bir advers olay. Buna örnek olarak kan transfüzyonu ya da kateterizasyon sayılabilir. Ancak, çalışma ilacının bırakılması veya olağan ola-

7 gün
1 gece
24 saat

rak reçete edilebilen tedavilerin uygulanması ya da bunların dozlarında değişiklik yapılması tıbbi girişim olarak kabul edilmelidir.

- Ebeveynden herhangi birinin çalışma ilacına maruz kalmasının bir sonraki kuşakta advers bir sonuca yol açtığı yönünde kuşaklar.
- Ciddi advers olaylar 24 saat içinde yerel ve merkezi etik kurula sorumlu araştırmacı tarafından yazılı olarak bildirilecektir. Hızlandırılmış bildirim bunların dışındaki, hayati aniden tehlike altına sokmayan veya ölüme veya hastaneye yatırmaya yol açmayan ama hastayı riske sokan veya yukarıda listelenen sonuçları engellemek için müdahale gerektiren önemli medikal olaylar gibi durumlarda gerekli olup olmadığına karar vermek için tıbbi ve bilimsel yargı kullanılmalıdır.
- Şiddetli terimi yoğunluk ölçüsüdür, bu nedenle "şiddetli" bir olay CAO olmak zorunda değildir. Örneğin saatler süren bulantı şiddetli olarak sınıflandırılabilir, ama klinik olarak ciddi değildir.
- Hastalar araştırmacıya herhangi bir hamileliği derhal bildirmeli ve böyle bir durumda araştırmacı tarafından çalışma ilacını bırakmaları onlara söylenmelidir. Araştırmacı, hastaya danışmanlık etmeli, hamileliğin sürdürülmesinin risklerini ve fetusa olabilecek muhtemel etkileri tartışmalıdır.

3. AO/CAO'nun Kullanılan İlaçla Nedensellik İlişkisi:

Klinik çalışma kapsamında bildirilen advers olayın ilaç veya tedavi ile nedensellik ilişkisi aşağıdaki kriterler kullanılarak, kuvvetli, mümkün, zayıf ve ilişkisiz olmak üzere, genelde 4 kademeli olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma yan sayfada verilen Tablo 1'de görülebilir.

4. Spontan Bildirimi Yapılan Şüpheli

Advers Etkilerin İlaçla Nedensellik İlişkisi:

Spontan bildirim yapılan ilaç advers etkileri için de, yine benzer kriterler kullanılarak, aşağıda açıklanana benzer bir nedensellik sınıflaması yapılır. Esasında, TÜFAM tarafından nedensellik analizi yapılanaya kadar, bildirilen tıbbi olay “advers etki” değildir ve şüpheli advers etki, diğer bir deyişle “advers olay” olarak düşünülmelidir.

- **Kesin/Kuvvetli:** İlacın uygulanması ile AO’ın çıkma zamanı arasında mantıklı bir süre ve sıralama varsa, hasta bilinen klinik durumu, çevresel ve toksik faktörler veya hastaya verilen diğer tür tedaviler ile mantıklı bir şekilde açıklanamıyorsa, ilacın kesilmesi ile yok oluyor ya da azalıyorsa (AO’ın ilacın kesilmesine rağmen kaybolmadığı bazı durumlarda ilaçla ilişki ekarte edilemez), şüphelenilen ilaca uygun ve bilinen bir yanıt paternini izliyorsa, ilaç tekrar uygulanınca (*rechalleng*) tekrarlıyorsa, bu tür AO’lar ilaç ters etkisi olarak değerlendirilir.
- **Olası/Olabilir:** İlacın uygulanması ile AO’ın çıkma zamanı arasında mantıklı bir süre ve sıralama varsa, hasta bilinen klinik durumu, çevresel ve toksik faktörler veya hastaya verilen diğer tür tedaviler ile mantıklı bir şekilde açıklanamıyorsa, ilacın kesilmesi ile yok oluyor ya da azalıyorsa (AO’ın ilacın kesilmesine rağmen kaybolmadığı bazı durumlarda ilaçla ilişki ekarte edilemez), şüphelenilen ilaca uygun ve bilinen bir yanıt paternini izliyorsa, ilaçla nedensellik ilişkisi olasıdır. Burada ilacın tekrar uygulanması söz konusu değildir.
- **Mümkün/Olanaklı:** İlacın uygulanması ile AO’ın ortaya çıkma zamanı arasında mantıklı bir süre ve sıralama varsa, hastanın bilinen klinik durumu, çevresel ve toksik fak-

törler veya hastaya verilen diğer tür tedaviler ile mantıklı bir şekilde açıklanamıyorsa, şüphelenilen ilaca uygun ve bilinen yanıt paternini izleniyorsa, ilaçla AO arasında bir nedensellik ilişkisi olması mümkündür. İlacın kesilmesinden sonra ne olduğuna dair bilgi hiç olmayabilir veya açık değildir.

- **Olasılık dışı:** İlacın uygulanması ile AO’ın ortaya çıkma zamanı arasında, nedensellik ilişkisi olasılık dışı bırakan ve maruz kalınan diğer ilaçlarla veya kimyasallarla ya da altta yatan bir hastalıkla makul şekilde açıklanan bir klinik olay görülüyorsa, ilaçla AO arasında bir nedensellik ilişkisi olması olasılığı yoktur.
- **Koşullu/Sınıflanmamış:** İlaç ters etkisi olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla veri gereken veya hakkındaki ilave veriler halen incelenmekte olan bir klinik olay bu grupta kabul edilir.
- **Değerlendirilemez/Sınıflandırılmaz:** Hakkındaki bilgilerin yetersiz ya da çelişkili olması ve ilave bilgi bulunmaması veya bilgilerin doğrulanmaması nedeniyle üzerinde hüküm verilemeyen bildirimler.

İlgili yönetmelik ve kılavuz gereği olarak, hastalarda beşeri tıbbi ürün kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan şüpheli ürün advers etkilerinin Bakanlığa spontan bildirim, advers etkileri gözlemleyen sağlık mesleği mensubunun mesleki sorumluluğundadır. Sağlık mesleği mensupları, ürün kullanımı ile ortaya çıkan ve ürüne bağlı olabileceği düşünülen ciddi ve beklenmeyen advers etkileri, doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile on beş gün içinde TÜFAM’a bildirirler. Bu nedenle, yukarıda özetlenen bilgilerin, bu yazıyı okuyan spontan bildirim yapacak olan sağlık mesleği mensupları için de yararlı olmasını diliyorum.

Tablo 1. Advers olay ile araştırma ilacı arasındaki nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesi.

	Kuvvetli	Mümkün	Zayıf	İlişkisiz
Kesinlikle dış nedenlere bağlı	-	-	-	+
İlaç uygulaması ile mantıklı bir zaman ilişkisi var	+	+	-	-
Bireyin klinik durumu vb. nedeniyle ortaya çıkabilir	-	-	+	+
Şüphelenilen ilacın bilinen yanıt paterni	+	+	-	-
İlaç kesilince ya da doz azaltılınca kayboluyor	+	-	-	-
Tekrar uygulamayla yeniden ortaya çıkıyor	+	-	-	-