



TERS İLAÇ REAKSİYONLARI



Ralph Edwards

- Giriş • Arkaplan • Ters İlaç Reaksiyonlarının Farmakolojisi
- Tedavide Fayda ve Risk • Ters İlaç Reaksiyonlarının Teşhisi ve Yönetimi • Yönetime Yaklaşım
- Tedavi • Ters İlaç Reaksiyonlarını Raporlama • Farmakoepidemioloji
- İlaçların Faydalarının Değerlendirilmesi • Bilgi İletişimi

GİRİŞ

Ters İlaç Reaksiyonları (TİR) bazı durumlarda ölümle de sonuçlanabilen önemli bir maraziyet teşkil ederler. Tüm hastaneye yatma vakalarının %6'sı TİR ile ilgilidir ve bunların yaklaşık yarısı önlenabilir cinstendir (Leape v.d. 1991, Leape 1994, 1995; Lazarou v.d. 1998). Ayrıca önemli bir teşhis sorunu mevcuttur; zira vücudun patofizyolojik olarak verebileceği tepkiler sınırlıdır. Bu demek ki TİR çoğu zaman kendini başka hastalıklar şeklinde gizler. Tablo 14.1'da sıkça rapor edilen TİR'ler sıralanmıştır.

Bazı vakalarda TİR daha spesifik şekilde ilaç veya kimyasal maruz kalma ile ilgilidir. Bununla ilgili bazı örnekler Tablo 14.2'de bulunabilir. Bu tabloda görülebileceği üzere bazı çok sık rastlanan problemlerin ilaç ilgili olma oranları daha düşüktür. Ancak bunlar aynı zamanda halk açısından sayıca daha yüksek sağlık riski taşımaktadır.

Bu değerlendirmenin işaret ettiği nokta, klinisyen hekim TİR'ı her zaman klinik teşhislerinin bir parçası olarak görmeleri gerektiğidir. Diferansiyel teşhis sırasında bir ilacın klinik bir vakayla olan nedensel ilişkisini diğer hastalık adaylarından ayırmak çok da kolay olmayabilir. Ancak herhangi bir doktorun re-

çete yazarken gözönüne alabileceği genel noktalar bulunmaktadır:

Tedavinin hüneri riskleri öngörerek ilaç kullanımında bunları minimize edebilmektir.

- İlaçların temel biyolojik süreçleri çok ciddi biçimde değiştirme kapasitesi vardır ve kullanımları ters ilaç reaksiyonları ile bağlantılıdır.
- Her zaman her ilacın risklerini ve faydalarını değerlendirin. O ilacın tüm bedellerini de gözönüne alın. Bunu diğerleri ile aynı açıdan karşılaştırın. Bundan sonra hangisinin o hususi hasta için en uygunu olduğuna karar verin.
- Hastanın ilaçtan faydalanacağı ölçüde ilacın risklerine de maruz kalacağını aklınızda tutun. Hem hastanız hem ilaç hakkındaki uzmanlığınız olabildiğince tam olarak paylaşılmalıdır.
- Tüm ilaç etkileri ilaç, hasta ve hastalık arasındaki karmaşık interaksiyon sonucu ortaya çıkar. Dış faktörler de ilaca tepkiyi değiştirebilir.
- Önemli genel açıklayıcı faktörler arasında kişiselleştirilmemiş dozaj uygulaması sonucu aşırı ilaç kullanımı, yaş aşırılıkları, hastanın alerji veya ilaçlara tepki geçmişi.

- Hamilelik ve doğum da ilaçlara verilen tepkinin değişeceği dönemlerdir: fetus da ters ilaç reaksiyonlarına karşı hassas olabilir. Bazılarına da immün olabilir –ilaçların plasentayı aşamadığı durumlarda olduğu gibi.
- Ters ilaç reaksiyonları vakaları ilaç sayısı ile birlikte artar. Sadece birkaç ters ilaç etkisi ilaçlar arası etkileşimden kaynaklanır, ancak bazı önemli reaksiyonlar önceden görülebilir ve başka ilaçlarla tedavi yerine önlenebilir!
- Klinisyen hekimin ters ilaç reaksiyonlarının varlığını tanıma ve önemli ters ilaç reaksiyonlarını bir komiteye veya kayıt birimine rapor etme sorumluluğu vardır. Bu komite veya kayıt kuruluşu da ilaç formüllerine (yerel veya ulusal) karar vermekle ve tedavi için tavsiyede bulunmakla sorumludur.

Tablo 14.1 Dünya Sağlık Örgütü veritabanında en sık rapor edilen ters reaksiyonlar

Ters reaksiyon terimi	Sistem organ sınıfı	Rapor sayısı	Toplamın yüzdesi
Kızamıklık	Deri ve uzuv bozuklukları	147.663	4.2
Kaşınıtı (Pruritus)	Deri ve uzuv bozuklukları	96.636	2.7
Urtiker /Kurdeşen	Deri ve uzuv bozuklukları	93.843	2.6
Yüksek Ateş	Vücudun tamamı – genel bozukluklar	87.509	2.5
Mide bulantısı	Gastrointestinal sistem bozuklukları	83.740	2.4
Baş ağrısı	Merkezi ve periferel sinir sistemi bozuklukları	71.225	2.0
Kusma	Gastrointestinal sistem bozuklukları	70.801	2.0
Kızamıklık	Deri ve uzuv bozuklukları	61.089	1.7
Baş dönmesi	Merkezi ve periferel sinir sistemi bozuklukları	59.166	1.7
İshal	Gastrointestinal sistem bozuklukları	50.822	1.4
Kızamıklık, Makül /Leke	Deri ve uzuv bozuklukları	47.919	1.4
Abdominal ağrı	Gastrointestinal sistem bozuklukları	46.305	1.3
Dispne	Solumun yolu sistemi bozuklukları	45.622	1.3
Ölüm	Vücudun tamamı – genel bozukluklar	39.713	1.1
Ağrı	Vücudun tamamı – genel bozukluklar	35.276	1.0
Düşük Tansiyon	Kardiyovasküler bozukluklar, genel	33.972	1.0
Enjeksiyon bölgesi	Uygulama bölgesi bozuklukları	31.302	0.9
Uyku hali	Psikiyatrik bozukluklar	31.189	0.9
Parastezi	Merkezi ve periferel sinir sistemi bozuklukları	30.744	0.9
Yüz ödemi	Üriner sistem bozuklukları	30.403	0.9
Trombositopeni	Platelet, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları	28.971	0.8
Zihin karışıklığı(Confusion)	Psikiyatrik bozukluklar	28.168	0.8
Halsizlik	Vücudun tamamı – genel bozukluklar	28.013	0.8
Hepatik fonksiyon	Karaciğer ve safra sistemi bozuklukları	27.769	0.8
Konvulziyonlar	Merkezi ve periferel sinir sistemi bozuklukları	27.370	0.8
Alerjik reaksiyon	Vücudun tamamı – genel bozukluklar	25.093	0.7
Taşikardi	Kalp atış hızı ve ritim bozuklukları	24.783	0.7
Görüş abnormalitesi	Görme bozuklukları	23.997	0.7
Titreme	Merkezi ve periferel sinir sistemi bozuklukları	23.630	0.7
Kırıklık, keyifsizlik	Merkezi ve periferel sinir sistemi bozuklukları	22.362	0.6

Tablo 14.2 İlaç ile ilgili yüzdeleri yüksek olan bazı hastalıklar

Hastalık (ya da travma)	Toplam yıllık insidans (/10 ⁵)	İlaçla ilgili yüzde (%) [*]
Toksik epidermal nekroliz	0.04-0.012	80
Aplastik anemi	0.2	20
Agranulositosis	0.35	70
Multiform ksüdatif eritem	0.12-0.6	50
Anafilaksis	1	45
Üremi (kronik)	10	10
Gastrointestinal kanama	50	30
Pankreas iltihabı (akut)	50-150	<10
Trafik kazaları (hastaneye kaldırılan)	77	2-6
Düşmeler (medikal tedavi gerektiren)	2700	7
Astım	5000	10

^{*} Bu tablo gerçek sayılar hakkında sadece bir fikir vermektedir.

II. ARKAPLAN

Bir ilaç ilk defa piyasaya sürülmeden önce, farmakolojisinin ve etkinliğinin araştırılmış olması yanısıra geniş kapsamlı ve ayrıntılı toksikolojik ve güvenlik testlerinden geçmiştir. Öte yandan piyasaya sürüm öncesi insan üzerinde deneyler tipik olarak 3000 ila 5000 gönüllü ve hasta ile sınırlıdır. Bazen bu sayı ilaç tipine bağlı olarak daha da az olabilir. İstatistiksel olarak bu çok şiddetli bir reaksiyonun 1000 hasta arasında 1'den az görülme durumlarının tesbiti için bile yeterli değildir. Ayrıca anlaşılacağı üzere tek bir vaka tesbiti klinisyen hekime şiddetin aralığı, reaksiyonun sonucu ve nasıl yönetilmesi gerektiğine dair çok da kullanılabilir bir veri sağlayamaz. Bu tip bilgiye ancak önemli miktarda piyasaya sürüm sonrası deneyim, büyük klinik deneyler, meta-analizler ve klinisyen hekimlerin ters reaksiyonlarla ilgili ulusal ve uluslararası veritabanlarına verdikleri raporlar biraraya getirilerek ulaşılabilir.

Ulusal ve uluslararası ajanslar ve birtakım hastane bazlı programlar reaksiyon hadiselerini gözlemle-

mek, datayı birleştirmek ve doktorlara bilgi sağlamak ve uyarılarda bulunmak için kurulmuşlardır. Burada amaç olası tüm tedavi alanlarında ters reaksiyonlar konusunda farkındalığı arttırmak ve reaksiyonların erken tesbitinde yardımcı olmaktır.

Dökümantasyon ve reaksiyon verilerinin yorumlanması (farmakoepidemiolojinin bir parçası) yanısıra ters ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasına yol açan süreçlerin anlaşılması (klinik toksikoloji) önemlidir. Yukarıda anlatılanlardan anlaşılacağı üzere ilaç güvenliği ile bilgiler değişebilir –bu özellikle piyasaya yeni sürülmüş ilaçlar için geçerlidir. Reçete yazanlar bu yüzden ilaç güvenliği ile ilgili gelişmeleri yakından takip etmeli ve tereddütte kaldıkları noktalarda ilaç bilgi servislerini kullanmalıdır. Bu tür otoriteler tarafından yayınlanan ilaç güvenliği ile ilgili bültenler dikkatli okunmalı ve üzerlerinde düşünülmelidir.

İlaçların kötüye kullanımı (terapi sırasındaki kullanımından kaynaklanan bağımlılık durumları hariç), kazara veya intihar eğilimli ve cinayet aleti olarak kullanımları "ters ilaç reaksiyonu" başlığı altına girmez. Ancak akıllı bir klinisyen hekim bunları da gözönüne alır. Bunların haricinde, yukarıda belirtildiği gibi, belirli bir hasta için uygun olmayan ilaç yazma durumları ters ilaç tepkisi başlığına dahildir.

II.a. Tanımlar

İlaç güvenlik jargonunun anlaşılmasına yardımcı olacak bazı tanımlar vardır. Bu liste, 1991 yılının Eylül ayında WHO (Dünya Sağlık Örgütü) İzleme Programı'na katılan ulusal merkezler tarafından kullanılanlardan oluşturulmuştur. Maalesef başka liste-

lerde bazıları önemsiz bazıları önemli olmak üzere farklılıklar vardır. Tanımlar zaman içinde değişmektedirler ancak aşağıdakiler uluslararası boyutta yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Yan etki: Farmasötik bir ürünün, farmakolojik özelliklerine uygun olarak bir insanda kullanılabileceği normal dozlarda istenmeden ortaya çıkan etkiler.

- **Ters (advers) olay / ters (advers) deneyim:** Bir farmasötik ürün ile yapılan tedavi sırasında ortaya çıkan olumsuz, ters medikal durum. Ancak bu durum ilaçtan kaynaklanmak zorunda değildir.
- **Sinyal:** Ters bir olay ile bir ilaç arasında olması muhtemel nedensellik ilişkisi üzerine raporlanmış bilgi. Bu ilişki daha öncesinde bilinmemektedir veya yeterli şekilde belgelenmemiştir. Çoğu zaman birden fazla rapor olduğu zaman bir sinyal oluşur. Bu sayı, olayın ciddiyetine göre ve bilginin kalitesine / içeriğine göre değişir.
- **Ters reaksiyon:** Bir ilaca karşı gelişen istenmeyen ve zararlı tepki. Bu normalde profilaksis, teşhis veya tedavi sırasında, veya fizyolojik fonksiyonların değiştirilmesi için uygulanan doz kullanımı sırasında ortaya çıkar.
- **Beklenmedik ters reaksiyon:** Lokal etiketleme veya piyasa ruhsatına uygun düşmeyen veya ilacın özelliklerinden dolayı beklenmeyecek bir doğada veya şiddette oluşan ters reaksiyon.

II.b. Şüphelenilen Ters Reaksiyonun Nedensellik Değerlendirmesi

- **Mutlak:** Laboratuvar test anormallikleri de dahil ilaç kullanımına makul bir zaman diliminde ilişkilendirilebilen ve eşzamanlı başka

hastalık veya kimyasallarla açıklanamayan klinik vaka. İlaç kullanımının kesilmesi sonucunda verilecek tepki (dechallenge) klinik açıdan makul olmalıdır. Olay farmakolojik olarak ya da fenomenolojik olarak –gerekirse yeterli derecede farklı prosedürler kullanarak – kesin olmalıdır.

- **Muhtemel:** Laboratuvar test anormallikleri de dahil ilaç kullanımına makul bir zaman diliminde ilişkilendirilebilen ve eşzamanlı başka hastalık veya kimyasallarla açıklanamayan ve ilaç kesildikten sonra (dechallenge) klinik olarak mantıklı bir tepki alındıktan klinik vaka. Bu tanımın geçerli olması için *rechallenge* bilgisine gerek yoktur.
- **Mümkün:** Laboratuvar test anormallikleri de dahil, ilaç kullanımına makul bir zaman diliminde ilişkilendirilebilen, ancak eşzamanlı başka hastalık veya kimyasal veya ilaçlarla da açıklanabilecek olan klinik vaka. İlaç kesimi ile ilgili bilgi ya yoktur ya da yeteri kadar kesin değildir.
- **Muhtemel olmayan:** Laboratuvar test anormallikleri de dahil, ilaç kullanımı ile geçici ilişkisi olduğu için nedensellik ilişkisi bulunmayan ve diğer hastalıklar, ilaçlar ya da kimyasalların makul açıklama sağladığı klinik vakalar
- **Şarta bağlı / sınıflandırılmayan:** Laboratuvar test anormallikleri de dahil, ters reaksiyon olarak rapor edilen, ancak düzgün bir değerlendirme için hakkında daha fazla dataya gerek olan veya bu ek datanın incelemede olduğu klinik vaka.
- **Değerlendirilemeyen / sınıflandırlamayan:** Ters bir reaksiyonu bahis eden ancak bilgi yetersizliği, ek bilgi bulunamaması, bilgi çelişkileri veya kanıt eksikliğinden dolayı hakkında karar verilemeyen rapor.

- Bu açıklamaların yanısıra bir reaksiyonun ciddiyeti ve şiddetinin tanımı konusunda da yaygın kabul vardır:

Aşağıdaki sonuçlara yol açan, herhangi bir dozda meydana gelen tatsız medikal olaylar:

- * ölüm
- * hastanın hastaneye yatırılması veya hastanede kalma durumunun uzaması
- * kalıcı veya önemli sakatlık ya da güçsüzlük

Herhangi bir kanser veya konjenital anormallikler veya doğuştan sakatlıklar da ciddi olarak adlandırılabilirler.

Akut tedaviye cevap vermeyen medikal vakalar da ciddi olarak değerlendirilmelidirler.

"Şiddetli" terimi çoğunlukla medikal bir vakanın yoğunluğunu (şiddetini) sınıflandırmak için kullanılır: "hafif," "orta/ılımlı," "şiddetli". Yani "şiddetli" bir cilt reaksiyonu çoğunluklar "ciddi" değildir.

Ters reaksiyonlar o ilacın farmakolojisinden dolayı beklenebilir ve uygun, ancak fazla şiddetli (A tipi) durumlar olabilir. Ancak birçok ters reaksiyon alerjik veya idiyopatik kaynaklı ve temel olarak öngörülemez cinstendir (B Tipi).

III. TERS İLAÇ REAKSİYONLARI'NIN

[TİR] FARMAKOLOJİSİ

Ters reaksiyonlar ilacın bilinen farmakolojisi ile bağlantılı ama öngörülmemiş şiddette (A tipi) olabilir. Ancak birçoğu alerjik veya idiyopatik kaynaklı (B tipi) ve önceden tahmin edilmez (Rawlins & Thomas 1998). Bazıları ilacın gerçekten sitotoksik etkisinden veya aktif metabolitten kaynaklanır. Bazıları bu iki kategoriye rahatça yerleştirilemez ama kanser, konjenital malformasyonlar doğumda sakatlıklara ve hatta ikinci jenerasyon etkilere yolaçan

genetik etkiler yaratırlar. Diğer reaksiyonlar ürünün farmakolojik formundan dolayı olabilir — katı tabletten kaynaklanan özofagal zarar gibi.

Pratisyen tedavisinde bireysel hasta ve onun hastalığına odaklanılmalıdır. İlacın farmakolojik özellikleri ile ilgili bilgi donanımı (yani çalışma biçimi, fizyokimyasal ve farmakinetik özellikleri) ve bireysel hastaya özel oluşabilecek hassasiyetleri anlamak birçok ters ilaç reaksiyonunu önleyebilir ya da en azından azaltabilir.

Bütün dikkate rağmen tedavide teşhisi zor bazı ters reaksiyonlar oluşabilir. Bunun olmasının sebebi çoğu zaman hastayı iyi takibe almamak ve bahsedilen ilaç konusunda yeteri kadar bilgi sahibi olmamaktır. Eşzamanlı birçok tedavi sözkonusu olduğunda hangi ilacın ters reaksiyonu yarattığı sorusunun üstüne ilaçlar arası etkileşimin durumu yaratma veya kötüleştirme ihtimali de biner.

Çoğu ilaç şaşırtıcı derecede toksik değildir. Ancak bazen ciddi ve hatta yaşamsal tehdit oluşturan reaksiyonlar oluşabilir. Az sayıda ilacın etkin ve toksik dozları arasında çok az bir marj sözkonusudur. Bu tür "düşük tedavi oranı"na sahip ilaçların kullanımları çok makul bir şekilde belirtilmelidir.

Bazı ters reaksiyonlar ilacın temel farmakolojik özellikleri ile ilgili bilgiden tahmin edilebilir. Bunun örnekleri şu şekilde sıralanabilir:

Tek bir hastaya mahsus aşırı doz kullanımı. Ters reaksiyonlar ilacın toplumun genetik alt-kümelerinde nasıl metabolize edildiklerine bakılarak açıklanabilir. Bazı ilaçların karaciğer mikrozomal enzimler (başka yerde açıklanmış olan) yoluyla metabolize edilmesinde farklılıklar vardır. Bunlar ilacın kinetiğini ve metabolitlerini değiştirir. Bu tür ilaçların kullanılmasında özellikle dikkatli olunmalıdır.

- İlaç yok etme yetisinde azalma. Karaciğer ve böbrek hastalıkları özellikle önemlidir. Bu hastalıkları taşıyan hastalar ilacın metabolizması ve kinetiği tam anlamıyla bilinmeden güvenli bir şekilde tedavi edilemezler.
- İlacın etkisini arttıran veya klirensi azaltan ilaç-besin-kimyasal etkileşimleri. Birden fazla ilaç kullanımı etkileşim şansını artırır. Hastanelerde kullanılan reçeteli ilaçların yaklaşık %4-5'i etkileşim potansiyeline sahiptirler. TIR'ın %7'si etkileşimden kaynaklanabilir. Ayrıca hastaneye yatırılma durumlarının da %1'i etkileşimden kaynaklanabilir. İlaç sayısı arttıkça, etkileşim ihtimali de artar. Beş ilaca kadar, bu ihtimal %4 iken, 16-20 ilaç aralığında bu yüzde 54'e çıkar.
- İlacın hareketinin önemli ölçüde olmasına ya da problemlili olmasına yol açabilecek başka bir durum başka bir hastalığın varlığıdır. Örneğin, edinilmiş bağışıklık sistemi bozukluğu olan (AIDS) hastaları alerjik ters reaksiyon göstermeye eğilimlidirler. Kalp hastaları kan basıncını değiştiren ilaçları tolere edemeyebilirler çünkü kardiyak rezervleri zayıftır.
- Yeni klinik veya çevresel koşullardan dolayı ilacın etkisinin ya da yan etkisinin artması. Fazla sıcak bir ortamda hipertansiyona karşı alınan bir ilaç düşük tansiyon etkisi yaratabilir. Bazı kimyasal maruz kalmalar hepatik enzim indiktörü veya inhibitörü olabilirler ve varfarin gibi ilaçların etkisini değiştirebilirler. Mono-amin içeren bazı besinler, monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) verilen hastalarda reaksiyonlar yaratır: greyfurt suyu, terfenadin ve bazı diğer ilaçlarla etkileşime geçebilir.
- Özel risk altında olan gruplar. Bir örnek hamilelik sırasında verilen varfarindir. İlk trimesterde fetus gelişimsel bozukluklar riskine açıktır.

Bundan sonra, özellikle hamileliğin sonlarında fetus serebral/serebellar kanamalara hastadır. Hamilelik boyunca plasentada kanama riski vardır.

- Bu yukarıdaki örnekler ters reaksiyonların oluşabileceği çok çeşitli durumları göstermektedir. Buradan çıkan çok net bir mesaj vardır: kullandığınız ilaçları anlamalısınız, bunların farmakolojisini bilmeli ve belirli hastalık/hastalıkları olan, kendine özgü sosyal koşulları olan, belirli bir meslekte çalışan ve diğer kişisel ayırdedici özellikleri olan hastanız üzerinde yaratacağı etkiyi düşünmelisiniz.

IV. TEDAVİDE FAYDA VE RİSK

Yukarıda anlatılanlardan çıkan bir sonuç her hastanın tedavisi kendi içinde bir deneydir. Bunun anlamı ilaç hakkında genel bilgi bireysel olarak bir hastanın durumunu kapsamak için yeterli olmayabilir. Bu yüzden ne zaman bir ilaç verilirse, reçeteyi yazan kişi ilacın neyi başarmasının beklendiği, başarı ihtimali ve zarar verme ihtimalleri konusunda net bir fikre sahip olmalı ve bunları dengeleyebilmelidir. Alternatif yönetim varsa bunlar da gözönüne alınmalıdır. Vurgulamamız gereken bir başka nokta da, bu bilgilerin hastanın ne kadar süre takip edileceğine karar vermede de kullanılması gerektiğidir.

İlaçların yararları ve zararları mevcut olan ilaç literatürüne göre ve üreticinin yazdığı kullanım kılavuzuna göre genel olarak tespit edilir. Aşağıdaki soruları yanıtlamaya çalışmak faydalıdır:

Yarar için:

Hastalığın ciddiyeti nedir? İlaç bu ciddiyeti ne kadar azaltabilir?

Hastalık ne kadar sürecek? İlaçtan ne kadar azaltma bekleyebilirim?

Profilaksi durumunda, hastalık ne kadar yaygın ve ne kadar azalma bekleyebiliriz?

Risk için:

Ters reaksiyon (lar) ne kadar ciddi?

Ters reaksiyon (lar) ne kadar sürüyor / sürecek?

Sıklık (ları) nedir?

Görüleceği üzere, ciddiyeti belirleyen faktörler, zaman uzunluğu ve sıklık, fayda-risk dengesinin her iki tarafı için de geçerlidir. Bu ilaç hakkında karar vermede kolaylık sağlar ancak ters reaksiyonlarla ilgili bir sorun, farklı seviyede ciddiyetlerde oluşabilmeleridir. Belki de en ciddi ve en sık rastlanılan durumlar gözönüne alarak özetlenmeli ve ilacın faydası ile karşılaştırılmalıdır (Edwards v.d. 1996).

Bu analizi tedavi etmek istediğiniz durum için, tüm bilinen mevcut yöntemler için tekrarlamalı ve bunların avantajlarını ve dezavantajlarını karşılaştırmalısınız. Son olarak, bu bilgiyi hastaya uygulamalısınız. Hastayı gözönüne alırken, sadece klinik meseleler değil, hastanın bilgi altyapısı, kişiliği, risk deneyimi ve algılayış biçimi, hatta hastanın takip edilme konusundaki isteği veya takip edilebilme imkanı gibi lojistik faktörler de önemlidir.

Birçok yerde tedavi kılavuzları seçenekleri sınırlandırabilir ve bazı seçenekleri daha netleştirebilir çünkü uzun deneyim sahibi ve iyi kanıtlar kullanan klinisyen hekimler tarafından hazırlanmışlardır. Öte yandan, kılavuzlar kusursuz değildirler ve onları kullanırken eleştirel düşünmek gerekir.

V. TERS İLAÇ REAKSİYONLARININ TESHİSİ

VE YÖNETİMİ

V.a. Teshise yaklaşım

Her klinik teshiste olduğu gibi, iyi bir hasta öyküsü ve muayene vazgeçilmez önkoşullardır. Bu öykü-

yü oluştururken hastanın o güne kadar kullanmış olduğu *tiim* ilaçlar ve onlar hakkındaki ayrıntılar tespit edilmelidir. Hastaları çoğu zaman bir hastalık için reçete ile verilmemiş ilaçları unutmaya eğilimindedirler. Bunlara reçetesiz satılan ilaçlar, bitkisel veya başa geleneksel ilaçlar, aşılar, doğum kontrol hapları, vitaminler ve başka "besin tamamlayıcıları" ve uzun vadeli reçeteli ilaçlar dahil edilebilir. Bir hastanın kanun dışı ilaçları kullandığını itiraf etmesi ihtimali daha da düşüktür (narkotik veya doping ilaçları gibi). Bir doktor, hastayla ne kadar güvenli bir ilişki kurabilirse o kadar daha fazla bilgi edinme şansına sahip olacaktır. İlaç kullanımı ile ilgili bilgi edinmede, bunları hastanın klinik öyküsündeki diğer olaylar bağlamında sormak, çoğu zaman ayrıca bir "ilaç öyküsü" oluşturmaya çalışmaktan daha iyi sonuç verir. Emptati kullanın: kendinizi hastanızın yerine koymaya ve aynı durumda sizin ne yapacağınızı hayal etmeye çalışın.

Bütün ilaçları öğrendikten sonra bunların miktarlarını ve kullanma kılavuzlarını öğrenmeniz gerekecektir. İlaç kutusunda yazılı olan veya içine konmuş olan kılavuzu kontrol etmek herhangi bir kafa karışıklığına yol açmamak için en iyi çözümdür. İlaç dozajlarının tablet büyüklüğüne göre değişiklik gösterdiği durumlarda "iki tablet"ın belli bir miligrama eşit olduğuna dikkat etmeme konusunda dikkatli olun. Hatta, gerekli olmadıkça varsayım da bulunmayın —her zaman kontrol edin! Bu sayede doğru ilacın doğru miktarda yazılı yazılmadığını ve hastanın reçeteyi takip edip etmediğini öğrenebilirsiniz. Reçetede verilen miktar, reçete tarihi, tablet sayısı, kutuda kalan tablet sayısı da hastanın riayeti, tedavinin zamanlaması ve uzunluğu konusunda bilgi verebilir.

V.b. Ters İlaç Reaksiyonlarının Teshisi

Tedavilerin, semptomlar ve işaretlere bağlı olarak başlangıç zamanları ve kesilme anları teshis için vaz-

geçilmez yardım sağlar. Bir ilacı kestikten iki-üç gün sonra lösemi başlaması çok mümkün değildir. Hemen başlayan bir kızarıklık genelde acil hipersensitivite/ürtiker (ilacı daha önce kullanıp kullanmadığına bakın) demektir. Ama on gün civarında başlayan bir kızarıklığın bir serum hastalığı reaksiyonuna bağlı olma ihtimali daha fazladır. Başka semptomlar ve işaretler aranmalıdır. Zamansal ilişkiler özellikle etkileşimler sözkonusuysa tabii ki yardımcı olurlar.

Aşağıdakileri düşünün:

- İlaç hastalıktan önce mi?
- İlaç ve reaksiyonun zamanlaması?
Bu ilaç için kinetik denge durumu
İlacın bırakılmış olması ile ilgili bir reaksiyon mu?
- Alerjik reaksiyon
Önceden kullanım?
Alerjik reaksiyonun tipi?
- Hamilelik
Hamileliğin hangi dönemi ve ilaç kullanımı?
- Neoplazi
Neoplastik sürecin kinetiği?

Örnekler yardımcı olacaktır:

Üç çocuklu bir kadın hasta yorgunluktan şikayet etmektedir. Yüzü solgundur ve demir eksikliği anemisi bulunmaktadır. Hamileliklerinin aralığını ve beslenmesinin nasıl olduğunu soracaksınız. Adetleri ile ilgili bilgi almak isteyeceksiniz. Ama size sürekli endişeli ve tansiyon kaynaklı baş ağrıları olduğunu söylerse, aspirin kullanımı ile ilgili soru sorma fırsatını kaçırmayın! Soru sormayı burada bırakmayın. Hastalar çoğu zaman aspirin almadıklarını söylerler çünkü baş ağrısı için kullandıkları ağrı kesicide aspirin bulunup bulunmadığını bilmemezler. Onlardan (veya yakınlarından) tabletlerin isimlerini öğrenin ve mümkünse tabletleri veya şişeyi getirmelerini isteyin.

Bir hasta neredeyse bütün vücudunu kapsayan birinci derece gibi gözüken yanıklarla hastaneye kaldırılmıştır. Bunlar hasta tatildeyken oluşmuştur. Güneş yanığı olarak teşhis koyarsınız ve hasta ile güneşlenirken dikkatli olması gerektiği konusunda bir tartışmaya girişirsiniz ve hasta hep dikkatli olduğunu söyleyerek kendini savunur. Bu tartışma yüzünden hastanın uçakta kapıldığı bir kulak enfeksiyonunun yarattığı ağrıdan dolayı yerel bir doktora gittiği ve tetrasiklin kullandığını öğrenme fırsatınız olmaz. Tetrasiklin ışığa karşı duyarlılığı artırıcılığı bilinen bir maddedir.

Uçaktasınız ve kabin ekibi 65 yaşındaki bir hastaya bakmanızı ister. Adam oturmaktadır, bilincini yitirmiştir, yüzü solgundur, terlemektedir ve nabızı düzensiz atmaktadır. Çok endişeli olan eşi 4 hafta önce miyokardiyal enfarktüs geçirdiğini ve bundan beri ilk defa dışarı çıkmış olduğunu söyler. Eşine daha fazla ayrıntı sorarsınız ve hastaya koridora düz biçimde yatmasını rica edersiniz. Hikayenin sadece birinci kısmını duymuş olan bir başka doktor bu şekilde hastayı öldüreceğini çünkü hastada açıkca sol ventriküler yetmezlik olduğunu iddia eder. Siz doğru olduğunu düşündüğünüz şekilde hareket edersiniz ve hasta birkaç dakika içinde kendine gelir. Bu kararı verebilmişsinizdir çünkü:

- Hasta hastanede kaldığı sürede anti-hipertansiyon tedavisine başlatılmış ve hastanede çıktığından beri kontrol edilmemiş;
- Hasta uçakta servisi yeni yapılmış yemek sırasında oldukça alkol tüketmiş;
- Kabin çok sıcaktır.

Bütün bu faktörler postural düşük tansiyon ihtimalini doğurur. Ayrıca, hasta yatay pozisyonda olduğu takdirde onu daha rahat muayene edebilirsiniz.

Sol ventriküler yetmezlik çoğunlukla hızla ölümlerle sonuçlanmaz çünkü hasta bir süre için yatar pozisyonundadır –dik oturduklarında daha rahat hissetmeler bile.

Hasta muayenesi teşhisin eşit derecede önemli bir parçasıdır. Bazı ters reaksiyonların fiziksel belirgin biçimleri tabii ki bazı hastalıklarınkilere benzer. Ancak bazen bir ilaç fiziksel belirtilerin en sık nedeni olabilir. Ateşli agranuloktosiz, gastrointestinal (ağız dahil olmak üzere) ülser ve enfeksiyon buna örnek olabilecek bir durumdur. Buna mukabil bilindik morbilliform kızamıklığı da birçok teşhise kanıt oluşturabilir, örneğin kızamık!

İyi bir dedektif olun ve özellikle klinik işaretlerin çok da tipik olmadığı durumlarda özellikle ilaç reaksiyonu ihtimaline karşı uyanık olun. Gene bazı örnekler yardımcı olabilir:

75 yaşında bir kadın hasta, miyokardiyal enfarktüs nedeniyle hastaneye kaldırılmıştır; hastaneden taburcu olduktan bir ay sonra rutin muayene için geri gelmiştir. Hastaneden hastanın orada kalışı ile ve tedavisinin yönetimi ile ilgili bir bilgi gelmemiştir. Hasta genel olarak iyi görünmektedir ama ellerinde bir santim boyutunda yuvarlak purpurik lezyonlar vardır. Doktor bunları yaşlılık purpurası olarak algılar. Ancak daha sonra bunlarda her iki bacakta da mevcut olduğunu farkeder. Bu ikisinin hem yaşlılık purpurasından çok daha fazla olduğunu hem de pek görülmeyen bir bölgede rastlandığını düşünür. Hastaya herhangi bir sakatlık geçirip geçirmediğini sorar ve hasta olumsuz cevap verir. Hastaneyi aradığında hastanın çok derin bir venöz tromboz geçirmiş olduğunu öğrenir ve hastane bu bilgiyi daha önce doktora geçmedikleri için özür diler!

75 yaşında bir hasta felç olduktan bir ay sonra rutin muayeneye tabi tutulmaktadır. Hasta yataktadır ve hareketsizdir. Topuğunda çok ağrı olduğundan şikayet etmektedir. Topuğunda inflamasyon ve küçük bir nekrotik merkez vardır. Basıda ortaya çıkan bir yara farkedilir ve bunu kontrol altına alma yöntemleri başlatılır. Bir hafta sonra diğer ayakta daha fazla lezyonlar oluşmuştur ancak bunlar ayağın arka tarafında ve alt bacaklardır. Bunlar bası nekrozu ile kolayca açıklanamaz ve hakikaten de daha yakından muayene vaskülit ihtimaline işaret eder. Bunun nedeni kalp krizi sırasında hafif bir kalp yetmezliği için verilen furosemiddir. “Bariz” olanı kabul etmek dikkatli bir muayene yapılmazsa çok kolaydır.

28 yaşında iki çocuğu olan bir anne sarılık olmuştur. Hepatit nedeni olabilecek bir durum yoktur. İncelemeler hepatiti işaret etmektedir ama viral bir neden yoktur. Hastanın öyküsü incelendiğinde doğum kontrol hapı aldığı ortaya çıkar ki bu, sarılığın sık rastlanmasa da sebebi olabilir. Bunun keşfine kadar hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır bu biyopsi tipik bir histoloji göstermemiştir. Son olarak, uzun sorular ve düşünce sonucu hepatitin ortaya çıkmasından üç hafta önce hastanın kısa bir süre için fluoksailin kullandığı ortaya çıkar. Bu antibiyotik nadiren çok sık rastlanmayan histolojili gec hepatite yol açar. Bu vaka bir kere daha özellikle başka ilaçların da kullanıldığı durumlarda bir teşhise ulaşma konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Ancak bazı özel durumlar ilaç veya kimyevi nedenselliğe işaret ederler. Hepatit bunlardan biridir. Kolayca görülebileceği gibi böyle bir durumda karaciğer metabolizması, konjugasyonu ve kimyaların atılımından dolayı kolay bir hedef haline gelir. Böbrek sadece bir atılım organı olarak çok daha az risk

altındadır. Yine de ilaçların böbrekte renal hasar yaratması kalbe ya da akciğere göre çok daha sıktır.

Kemik iliği hızlı devri olan bir dokudur ve tümden aplasiya yolaçan ilaçlardan veya agranulosis ve trombositopeni gibi tek hücre hasarlarından zarar görebilir. Bu sonucu aynı zamanda plateletlerin bağışıklık reaksiyonu sırasında sirkülasyondan hızla çıkarılması sonucu da oluşabilir.

Bir başka hızlı devri olan doku da bağırsaktır. Gastrointestinal reaksiyonlara –ishal ve kusma gibi- da çok sık rastlanır. Bunların bazı peptik ülser gibi hayati tehlike de oluşturabilir.

Deri de çok sık olarak ilaçlara alerjik reaksiyon verebilir –bunlara nadir olsa da hayati tehlikesi olan Stevens-Johnson sendromu da dahildir.

Sık rastlanan ters reaksiyonların listesi 14.1 numaralı tabloda mevcuttur. Bunların arasından en sık ilaçlarla nedensellik ilişkisi olanlar da 14.2’de verilmiştir.

VI. YÖNETİME YAKLAŞIM

Görüldüğü üzere ters ilaç reaksiyon teşhisinde şüphelenilebilir ama nedenselliği kurmak kolay değildir. Bu ancak özel bir araştırmanın sonucu çok belirginse mümkün olabilir. Bu yüzden ilaca reaksiyon verdiğinden şüphelenen bir hastanın durumu nasıl yönetilmelidir?

İlk prensip elemedir. Başka nedenleri araştırın ve onların varlığını ya da yokluğunu kanıtlayan araştırmalar yapın. Eğer bir ilaç üzerinde şüphelenen kuvvetliyse veya hastanın durumu ciddiye, şüphelenilen ilacın kullanılması durdurulabilir. Böylece hastanın durumunun iyileşip iyileşmediğini bu durumdan beklediğiniz şekilde gerçekleşip gerçekleşmediğini gözlemleyebilirsiniz. Bu sürecin adı satışmayı

kaldırmadır (de-challenge). Bunu yaparken şunları gözönüne alın:

- Hastanın durumunun ilaç kaynaklı olmasının ihtimaline karar verin:

İlaç ile hastanın geçmişine bakarak frekans karşılaştırması yapın

- Dikkatli bir klinik fayda-risk analizinden sonra sözkonusu ilaç (lar) ın kullanımı kesmeye karar verin?

- Şunları gözönüne alın:

Bilinen farmakoloji

- Tek ilaç için

- İlacın ait olduğu sınıf için

Bilinen özel durum

- Tek ilaç için

- İlaç sınıfı için

De-challenge dikkatli düşünülmelidir. Öncelikle, ilacı kesmenin riskleri nelerdir? Eğer ilaç hastanın iyiliği için vazgeçilmez ise yine de bir süre için keşilabilirsiniz ama hastanın durumundaki değişikliği tekrar başlamak zorunda olduğunuz noktaya kadar gözlemleyip gözlemleyemeyeceğiniz konusunda değerlendirme yapmalısınız.

Ayrıca alternatif tedavi yöntemlerini ve bunların fayda-risk profilini düşünmelisiniz. Buna çapraz sensitivite ve bir tedavi grubunun ortak hassasiyetlerini de dahil etmelisiniz. Yerine yeni ilaç kullanmak en iyi yöntem olabilir ancak teşhisi çapraz aktivite ile karıştırmamaya dikkat edin. Şöyle yöntemler denebilirsiniz:

- Gerekli olmayan ilaçları kesin;
- Dozaj azaltma eğer uygunsu onu düşünün;
- Etkileşimleri gözönüne alın.

Ciddi reaksiyonlara yol açma ihtimali yüksek olanlar ve fayda-risk oranları bu durumda iyi olmayanları durdurun.

Hastanın ilaç sonrası izlediği seyir teşhisin doğrulanıp doğrulanmayacağı konusunda önemlidir. Hastanın nasıl takip edileceği konusunda net bir fikriniz olmalıdır. Örneğin klinik bulguları mı yoksa özel araştırmaları mı kullanacağınızı bilmelisiniz. İyileşmeyi ne kadar sürede beklediğiniz konusunda da bir fikriniz olsun. Bu zaman ilişkisi ve ilaca maruz kalma zamanı ve semptomların başlangıç noktası önemli kanıt parçalarıdır. Bunların hiçbirinin değerlendirilmesi kolay değildir. Zira ters reaksiyonlar sık değildir ve bu konulardaki bilgi çoğu zaman az sayıda farklı rapora belli bir ilaç ve reaksiyon hakkında olmak üzere dağılmış bir biçimde mevcuttur.

Çoğu zaman ilacı tamamen kesmek yerine dozunu azaltmak mümkündür. Bu özellikle farmakolojik olarak tetiklenmiş reaksiyonlar için uygundur. Bunu yaparken durumu hastaya açıklamak ve ilaca devam etme konusunda onların güvenini kazanmak özellikle önemlidir.

Bir başka karmaşa yaratan durum da aynı anda birçok ilaç kullanıldığında oluşur. Reaksiyonun kullanılan ilaçlarda göreceli rastlanma sıklığının bilinmesi yardımcı olur. Ancak yine de ilaç literatüründe farklı ilaçlarda oluşan ters reaksiyonlar konusunda çok az yardım mevcuttur. Pratik bir yaklaşım en az gerekli olan ilacı kesmek ve bu işleme önem sırasını takip ederek devam etmektir. Bir çeşit olasılık, şiddet ve hastanın ilaca faydasını içeren bir karşılaştırma düşünülmelidir çünkü çok şiddetli durumlarda muhtemel tüm ilaçları kesmek gerekecektir. Hafif reaksiyonlarda ilaçları teker teker değerlendirmek mümkündür.

Ters reaksiyonlar için kullanılabilen bazı teşhis testleri vardır. Bunların çoğu basitçe, standart testler arasında paternler olup olmadığına bakmayı içerir; örneğin karaciğer fonksiyonları veya belirgin

histoloji gibi. Bazı ilaçlarda kan, plazma ve diğer vücut sıvılarındaki ilacın seviyesinin tedavi edici mi yoksa toksik mi olduğunu izleyebilirsiniz. Bu izleme tedavi ve toksik dozları yakın olan ilaçlar için – “düşük tedavi indeksi” – mümkündür ve farmakolojik olarak ters reaksiyonlarla ilintilidir.

Hastanın bilinen özel durumu ile bağlantılı olan ters reaksiyonlarda, sonuçları daha az kesin olan testler mevcuttur. Bunları sayıları artmaktadır. Deri kan ve idrar testleri akut ve kronik alerjik reaksiyonları tespit edebilir. Genetik testler bireylerin hassasiyetlerini belirleyebilir ve porfiri orak hücreli anemi gibi genel testleri, asetilatör durumu ve oksidatif karaciğer enzim durumu özel ilaç metabolizması testlerini içerir. Bu testler bir sonraki ilaç tedavilerinde olası problemleri önceleme konusunda çok yararlıdır. Bu metodlar ters reaksiyon teşhislerinde kullanılmasına rağmen, nedensellik belirsiz kalabilir. Sonuncu bir test tekrar satışmadır (re-challenge). Bu etik açıdan çoğu zaman meşru olmayabilir. Tabii ki reaksiyonun şiddeti ve reaksiyon konusunda emin olmak önemlidir. **Re-challenge** ancak hasta birinci reaksiyondan tam anlamıyla iyileştikten sonra yapılmalıdır. **Re-challenge**, ters etki yaratmanın gerekli olduğu zaman, aynı ilacın aynı formülasyonda ve aynı hastaya verilmesi demektir. Bunun amacı kontrollü koşullarda aynı etkinin ortaya çıkıp çıkmayacağını tespit etmektir. Bunu tekrar maruz kalmadan ayırt etmek önemlidir. Tekrar maruz kalma kazayla oluşan bir durumdur ve **re-challenge** koşullarının varlığı şüphelidir. Örneğin, bir hastanın amoksisilin sonrasında kızarıklığı varsa ve öyküsünde otuz yıl boyunca penisiline kızarıklık reaksiyonu verdiği gözüküyorsa bunu pozitif **re-challenge** olarak tanımlayamayız –çapraz hassasiyet olma ihtimali yüksek olsa bile. Ayrıca, (hazen çok tehlikeli olabilen) penisilin kullanımı veya bir başka şey kullanımında, alerji testi için yapılan deri testi, farmakovijilans termino-

lojisinde, *re-challenge* olarak değerlendirilemez. Bunun nedeni doz ve ilacın takip ettiği rota, ilacın bir önceki kullanımındaki doz ve rotasıyla aynı değildir. Bu demek değildir ki bu testlerin teşhise faydası yoktur. Ancak bunların yeri sınırlıdır ve farmakolojik *re-challenge* olarak kabul edilemezler.

VII. TEDAVİ

Yukarıdaki açıklamalarda netleştiği gibi ters reaksiyonların tedavisi teşhise bağlıdır, çünkü temel tedavi adını ilacı kesmek ya da dozunu azaltmaktır.

Bu bariz çözüm her zaman yeterli olmayabilir ve hastaların ek tedaviye ihtiyacı olabilir veya bunu isteyebilirler. Tedavi durumlarını üçe ayırabiliriz.

Birincisi, hastanın uzamış bir teşhis sürecinde tedavi istemesidir. Bu zordur, çünkü yeni bir tedavi teşhis sürecine karıştırabilir. Örneğin bir kaşıntı için kısa süreli bir semptomatik tedavi kabul edilebilir. Hayati tehlikesi olan reaksiyonların tedavisinde doğal olarak başka ilaçlar gereklidir ama seçilecek ilaçlarda potansiyel etkileşimler gözönüne alınmalıdır. Her iki durumda da yeni tedavi ilaçları olabildiğince çabuk kesilmelidir. Bazı sık rastlanan ve ciddi olan ters reaksiyonlar ve bunların tedavi yöntemleri Tablo 14.3'de belirtilmiştir.

İkinci olarak, bazen ters bir reaksiyon, tedavi gerektiren uzun dönemli ve hatta kalıcı durumlar yaratabilir. Hastanın durumunun incelenmesi tedavi ilaçlarına gereksiz olarak devam edilmesini engellemek için elzemdir.

Üçüncüsü—ender olsa da—birincil tedavi ilacının ters bir reaksiyonunu engellemek için ikinci bir ilaç kullanmak gereğinin doğmasıdır. Burada vurgulanması gereken nokta, bu tip bir yaklaşımın çok dikkatli ele alınması gerektiği ve mümkün olduğu durumlarda

Tablo 14.3 Sık rastlanan ters reaksiyonlar ve tedavi

Ters reaksiyon	Tedavi	Olması muhtemel problem
Anafilaksi	Adrenalin	β blokajı yüzünden etki azalması
Varfarinden kanama	Protamin	Hiperkoagülabilité ve varfarin etkisizliği
Konvülsiyonlar	Muhtemelen fenitoin (daha iyisi önce benzodiyazepin kullanın!)	Hepatik enzim tetikleyici

alternatif bir tek ilaç kullanımına yönelmesidir.

Ters reaksiyonların tedavisine bazı örnekler şöyle sıralanabilir:

Amoksisilin deri kızarıklığı ve kaşıntı olan bir hasta, kalamın ve fenol solüsyon topikal olarak kullanılarak tedavi edilebilir. Topikal steroid kullanımı da mantıklı bir tedavi biçimidir.

- Bazı ters reaksiyonlar, organ fibrozuna yol açabilir: örneğin akciğerlerde, peritonda veya Stevens-Johnson sendromundaki mukoz membranlarda. Bu durumların tedavi edilmesi için ameliyat bile gerekebilir — idrar borusu tıkanıklığı veya vajinal stenoz düzeltmede olduğu gibi.
- Bu antikanser siklofosfamid, sistite yolaçar. Bu ilaç hasta tedavisinde vazgeçilmez olabilir; bu yüzden bu sık rastlanan reaksiyonu önlemek veya hafifletmek için ikinci bir ilaç her zaman verilir.
- Genel olarak ters reaksiyonları tedavi ederken çok dikkatli olunmalıdır. Hastalar, istenen sonuçların elde edildiğinden emin olmak için takip edilmelidir. Yeni semptomlar, mümkün olduğu zamanlarda (çoğu zaman mümkündür!) tedaviyi tümünden keserek yönetilmeli ve daha sonra yeni bir yaklaşım benimsenmelidir.

yeni ters reaksiyonları tedavi etmek için, üçüncü bir ilaç ve hatta dördüncü bir ilaç ekleme tuzağına düşmeyin!

VIII. TERS İLAÇ REAKSİYONLARINI

RAPORLAMA

İlaç güvenliğini sağlamak için, hem piyasaya sürüm öncesi hem sonrası oldukça fazla efor ve para harcanır. Açıkçası, ciddi ve sık rastlanan reaksiyonlar bile ilaç piyasaya sürülmeden önce tespit edilmeyebilir. Bunun sebebi şunlardır:

Hayvan toksikolojisi, çoğu zaman insandaki etkilerine dair iyi bir tahmin olanağı vermez.

- Piyasaya sürüm öncesi insanlarda yapılan deneme ancak 'binde bir' rastlanabilecek frekanstaki olayları tespit edebilecek boyuttadır.
- Tespit edilen olaylar bile eksik olarak ortaya konulacak ve anlaşılacaktır, çünkü sayıları çok azdır.
- Özellikle hassas olan hastaların bu çalışmalara dahil edilme ihtimalleri çok azdır ve başka hastalıklarla veya ilaçlarla etkileşim etkileri çok az değerlendirilecektir.
- İlaçların düzenli kullanımındaki güvenliği ile bilgiler temel olarak doktorların klinik kayguları ile ilgili raporlarından, sağlık profesyonellerinin basılmış vaka raporlarından, piyasaya sürüm sonrası yapılan klinik çalışmalardan, kontrollü geriye veya ileriye dönük çalışmalardan ve vaka analizlerinden elde edilir. Bu çalışmaların temel odaklandıkları bazen güvenlik olabilir, bazen de olmayabilir.

Açıkça görüldüğü üzere farmakovijilansın (klinik ilaç güvenliği çalışmaları ve fayda-risk analizleri) dört amacı olmalıdır: birincisi, yeni ters ilaç reak-

siyonlarını olabildiğince erken tanımak; ikincisi, süphelenilen veya bilinen reaksiyonlarla ilgili bilgiyi arttırmak veya rafine etmek; üçüncüsü, ilaçların yararlılığını farklı tedavilerle karşılaştırmak; ve sonuncusu; bu bilgileri tedaviyi daha iyiye götürecektir şekilde paylaşmak.

İlaçtan kaynaklanması mümkün olan ters reaksiyonların, anında ve sistematik raporlanması İngiltere'de 1964 yılında 'Sarı kart sistemi' ile başladı. Bu sistem, doktorların piyasaya sürülen ilaçlar ile ilgili endişelerini raporlayabilecekleri ortam oluşturdu. Bu da piyasaya sürüm öncesi oluşturulan, sınırlı klinik datayı zenginleştiriyordu. Bugün dünya üzerinde 54 ülkede benzer sistemler vardır. Ters ilaç reaksiyonları ile ilgili uyarılar ve hatta piyasadan çekme kararları bu raporlara dayanarak olmuştur (Rawlins 1995; Edwards 1997).

'Spontane raporlar' bu şekilde adlandırılırlar çünkü bir klinisyen hekimin hastayı normal teşhis için değerlendirmesi sırasında ortaya çıkarlar. Klinisyen hekim bu sırada klinik vakanın nedenselliğinde bir ilacın rol oynadığı çıkarımına varabilir. Her teşhiste olduğu gibi çıkarılan sonucun kesinliği, doktorun yeteneği ve deneyimine, kanıtlayıcı testlerin sonuçlarının ne olduğuna, klinik vakanın doğal öyküsüne ve başka mümkün açıklamaların var olup olmamasına bağlı olarak değişecektir. Bireysel olarak bir klinisyen hekim için bu durumlarda büyük profesyonel ilgi mevcut olmalıdır. Bu doktor yeni veya az rastlanan bir reaksiyonu görmeye, araştırmaya ve yapabildiği en iyi şekilde kayda geçirmeye ve yayınlamaya profesyonel bir ilgi duymalı ve bunu yeni bir adım olarak görmelidir.

Buna ek olarak, yeni ilaçlarda ortaya çıkan yeni reaksiyonlar söz konusu olduğunda, raporlamanın halk sağlığı açısından önemli bir fonksiyonu vardır.

Birçok ters ilaç reaksiyonu önlenebilir. Bunlar yanlış bir teşhisten kaynaklanabilir (ve bu yüzden yanlış tedavi!); dozu veya doz frekansını belirleyen, seçilen ilacı gösteren reçetede hata olabilir (karar vermede bir hata veya yazımda hata); eczanede ilaç verilirken yapılan bir hata olabilir (yazının hatalı okunması, yanlış etiketlendirme gibi pratik bir hata); veya hastanın verilen tariflere uymaması (tarifleri anlamama, onları okumamış olma, ilaçlarla ilgili yanlış kanılar, örneğin arkadaşlardan başka tavsiyeler, intihar girişimleri) ve intihar anlaşmaları ya da homisid denemeleri gibi tuhaf problemler olabilir. Bu tatsız medikal maceraların çoğu sistematik olmayan problemler şeklinde değerlendirilir. Yani bireysel durum her ne kadar daha uygun bir yöntemle engellenmiş olabileseyde de, bunlar için genel tavsiyeler verilemez. Bundan yapılabilecek çıkarım da raporlanmalarına gerek olmadığıdır. Bu her zaman doğru bir çıkarım değildir: kötü yazı stilinden kaynaklanan yanlış ilaç verilmesi durumlarını düşünün. Birinci olarak, bu konuda genel bir tavsiye oluşturulabilir – açık ve büyük harfler kullanarak yazın. Bunun da ötesinde bazı ticari isimler çok rahat birbirleriyle karıştırılabilir (hatta bazı jenerik isimler bile). Bunların hangi durumlarda olduğunu raporlamak önemli olabilir. Bir başka örnek de kutu üzerindeki, içeriği açıklayan küçük yazı ile doktorun yazısının aynı renk olduğu durumlardır. Tabii deneyimli bir anestezi uzmanının bunun farkında olması gerektiği savunulabilir. Ancak her anestezi uzmanı deneyimli değildir, mükemmel bir görüşü olmayabilir veya acil bir durumda herşeyi aında farkedemeyebilir. (Yazar hakikaten bu duruma işaret eden bir rapora sahiptir ve olayın tehlikelerinden haberdar etmek için, hem doktorlara hem de üreticiye yönelik bir mektup yazmıştır).

Spontane raporlama sisteminde en çok gerektiğinden az raporlama, bilinen reaksiyonların raporlanması ve yanlış neden çıkarımları eleştirilir (Raw-

lins 1995; Edwards 1997; Haramburu v.d. 1997, Meybroom v.d. 1997a, b). Ancak, birçok çalışma, iş yükü, nedensellik ilişkisi ile ilgili şüpheler, veya raporlamanın faydası ile ilgili şüpheler, gerekenden az sayıda raporlama yapmanın temel nedenleridir (Belton v.d. 1995; Belton 1997; Biriell & Edwards 1997). Bunun işaret ettiği, nedensellik çıkarımının herhangi diğer dikkatli klinik teşhisler kadar iyi olduğudur. Zira bunlarda raporlama çoğu zaman diğer hastalık ihtimalleri elendikten sonra yapılır (çünkü doktorların, nedensellik ile ilgili şüpheleri olduğu durumlarda daha az rapor yazma ihtimalleri vardır). Eğer az raporlama iş yükünden kaynaklanıyorsa, rapor gönderme konusunda çok daha gerçek bir motivasyon olmalıdır.

Doktorların neden rapor gönderdikleri ile ilgili açık uçlu bir soruya verilen cevaplarda (Biriell & Edwards 1997), aşağıdakiler temel nedenler olarak ortaya çıkmıştır –sıklık sıralamasına göre:

Medikal bilgi dağarcığına katkıda bulunmak;

- Raporu yazan kişinin daha önce bilmediği bir reaksiyon;
- Yeni ilaca reaksiyon;
- Raporlanmış tüm önemli reaksiyonlar;
- İlaç ile reaksiyon arasında bilinen ilişki;
- Reaksiyonun şiddeti.
- Yani, spontane raporlar bir ilaçla ve şüphelenilen reaksiyonla ilgili gerçek klinik endişeleri yansıtan raporlardır. Bunların hepsi 'sağlam' olarak ele alınmalı ve hatta 'spontane raporlar' yerine 'klinik endişeler' olarak adlandırılmalıdır çünkü bu ikinci adlandırma çok daha açık bir tarif sunar. Raporlamanın sebepleri arasında ayrıca sağlıkla ilgili yasal faktörler ve bir ilaç problemi ile ilgili güncel farkındalık da sıralanmıştır (Biriell & Edwards 1997). Ancak bunların frekansı, anketi yanıtlayan uluslararası rapor yazarları arasında çok daha düşük olmuştur.

55 ülkede doktorların ters ilaç reaksiyonlarını raporlayabilecekleri ulusal bir otorite vardır. Bu ulusal otoritelerin yeni datayı değerlendirme ve hükümetlerine alınacak tedbirler konusunda tavsiye verme sorumlulukları vardır. Çoğu zaman tavsiye edilen hareket ilacın daha güvenli kullanımı ile ilgili daha fazla bilgi vermek olur. Bu bilgiler ilacın etiketine, kutunun içine konulan talimatlara veya ürün özelliklerinin özetlerine (ÜÖÜ) (bu genelde bir ülkedeki düzenleyici otorite ile ilgili ilaç şirketi arasındaki bir anlaşmadır) dahil edilir. Bazen daha acil uyarılar, bireysel sağlık profesyonellerine gönderilen "Sevgili Doktor" mektupları ile iletilebilir. Ve fayda-risk dengesi kabul edilemez olarak karar verilen bir ilaç piyasadan çekilebilir. Bu 55 ülke aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası İlaç İzleme Programı'na üyedirler. Bu programda düzenleyici bilgi değiş-tokuşunda bulunurlar ve ellerindeki her TİR raporu, İsveç Uppsala'daki çok büyük bir databankasına kopyalanır. Bu data bankası data havuzunu yeni, tek bir ülkenin verilerinden tespit edilemeyecek TİR sinyalleri için inceler.

Ulusal merkezlerin çalışmalarına ek olarak, çoğu ilaç şirketi de kendi ürünlerini izler. Tüketici grupları da ilaç güvenliğini takip eder, medikal ve genel medya da ilaçlarla ilgili hikayeler konusunda tetiktedir. Bu yüzden gruplar arasında anlaşmazlıklar olması şaşırtıcı değildir. Bu anlaşmazlık sadece bilginin yorumlanması ile ilgili değil, datanın kendisi hakkındadır. Dünya Sağlık Örgütü Programı'nın amacı net biçimde global halk sağlığının yararına hizmet eden tek bir uluslararası veri tabanı yaratmaktır.

IX. FARMAKOEPİDEMİYOLOJİ

İlaçla bağlantısı olduğundan şüphelenilen klinik konular temel olarak hipotez üretici niteliktedirler. Popülasyonun ne kadarının bu ilaca maruz kaldığını bilmeden problemin çapı konusunda gerçekçi bir

bilgi vermek için kullanılamazlar. İlaçla ilgili advers etkilerin insidansını/yaygınlık oranını çıkarmak için genel yöntemler kullanılabilir. Ancak bunların her birinin görevsel üstünlükleri ve zayıflıkları vardır. Bu metotlar aşağıda kısaca anlatılmaktadır:

Olası grup çalışmalarında araştırılan ilacı kullanan popülasyon zaman içinde oluşturulur. Aynı zamanda, ilacı kullanmayan denk gelen kontrol grupları (yaş, cinsiyet, bazen hastalık, iş kolu gibi özellikleri benzer olan) belli bir süre için önceden belirlenmiş TİR sonuçları için izlenir. Çoğu zaman kontrol grubu tedavi grubundan iki ya da üç kat daha fazladır ki çalışmanın gücü artsın. Risk oranı ilacı alan grubun TİR sahibi kısmının ($I_{TİR}/I$), ilacı kullanmayan kontrol grupta aynı klinik son noktaya varan kısma bölünmesidir ($K_{TİR}/K$) veya $(I_{TİR} \times K) / (K_{TİR} \times I)$.

Reçete vakalarının izlenmesi (İngilterede PEM –prescription event monitoring ve Yeni Zelanda'da IMMP –Intensive Medicines Monitoring Programme) (Coulter v.d. 1986; Inman v.d. 1986) seçilmiş ilaçlara maruz kalmış tüm hastaların izlenmesidir. Hastalar veya doktorlarından anketler kullanarak bazı veya seçilmiş olayları kaydetmeleri istenebilir. Bu yaklaşım özellikle yeni ilaçlarda yararlıdır ve zaman içinde geniş gruplar oluşturabilme avantajına sahiptir. Aynı zamanda maruz kalmış hastaların uzun süre takip edilmesine de izin verir. Dezavantajı ise kontrol grupları çoğu zaman, daha önce üzerinde araştırma yapılmış başka ilaçları izlemek için oluşturulmuş gruplardan seçilir. Tabii bu aslında aynı nedenlerle kullanılan ilaçların karşılaştırmalı faydalarının incelenmesini de sağlayabilir. Ayrıca, vakalarla ilgili edinilen bilgiler doktor raporlarından kaynaklanır ve başka hiçbir onaylama yöntemi kapsamlı yazışma olmadan kolay değildir. Bu yöntemin bir güçlü yönü, tedavinin beklenmedik yararlarını tespit etme şansının olmasıdır.

Piyasaya sürüm sonrası yapılan hasta grupları çalışmalarında –ki bunlar çoğunlukla pratisyen hekimler tarafından ilaç şirketlerinin desteği ile oluşturulur– yeni ilaçlarla bağlantılı TİR'leri keşfetmek için de yararlı olabilirler ancak grupların küçüklüğünden ve müdahaleci olmalarından dolayı eleştirilmişlerdir. Bu eleştiriler bazı çalışmaların öyküleri tarafından doğrulanır ama eğer çalışmalar düzgün bir şekilde sonuna kadar götürülmüşse, bu eleştiriler yaklaşımın geçerli olmamasının içsel açıklaması olarak kabul edilemezler.

İlaçlarla veya hastalıklarla ilgili çalışmalarda beklenmedik sonuçlar ortaya çıkabilir. Öte yandan bu tür çalışmalar, çoğunlukla piyasaya sürüm öncesi yapılan çalışmalardan daha büyük değerlerdir ve bu yüzden de daha az rastlanan TİR sinyallerini keşfetme güçleri azdır. Ayrıca, bunlar çoğu zaman dar bir odaklamaya sahiptirler, çok az ilacı içerirler ve zaman açısından sınırlıdır.

Sağlıkla ilgili veritabanları çok geniş olabilir ve aynı anda reçete ile edinilen ilaçlar, indikasyonları, eş-zamanlı hastalıklar ve tedavi sonuçları ile ilgili bilgi verebilir. Veri sistematik olarak toplandığı için veri bağlantıları veya veritabanı bağlantıları yeni TİR sinyallerine işaret edebilir. Bunun rutin sinyal oluşturulmasında kullanılması için, sinyalleri bazı önceden

belirlenmiş koşullara göre tespit edecek bilgisayar programları gerekmektedir.

Vaka-kontrol metodolojisi sinyallerin daha yakından incelenmesi için çok faydalıdır. Bu çalışmalar, çok amaçlı sağlık veritabanlarında 'iç içe çalışmalar' örneğinde olduğu gibi, süreklilik sahibi grup gelişimi içinde yer alabilir. Bir vaka-kontrol çalışmasında, araştırılan sonuçların olduğu vakalar tespit edilir (V_0), sonra büyük bir eş kontrol grubu (K_0), tespit edilir. Belirli bir zaman içinde ilacı kullanan vakaların oranı alınır I_a/K_a ve bu kontrol grubunda ilacı aynı şekilde kullananlarla ilişkilendirilir I_0/K_0 . Risk oranı böylece $(I_a \times K_0) / (K_a \times K_0)$ olur.

Epidemiyolojik çalışmaların, tasarımları ile ilgili, farklı güçlü ve güçsüz yanları vardır. Tablo 14.4'te temel iki muhtemel grup ve geriye dönük vaka-kontrol çalışmalarının güçlü ve zayıf yanlarını listelemektedir.

Bazen, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve insanlar üzerinde mekanik farmakolojik çalışmalar muhtemel yeni TİR'e dikkat çekebilir ama bunlar piyasaya sürüm sonrası ilaç güvenliği sinyalleri olarak çok nadirdir. Sinyal oluşturan son bir ihtimal ilaçların yol açtığı hastalıkları veya önemli halk sağlığı problemlerini izlemektir. Bu fikrin (Wilholm, kişisel iletişim) avantajı bilinen en önemli ilaç morbiditesini sürekli takip etmesidir. Wilholm'un önerisi süre-

Tablo 14.4 Epidemiyolojik çalışmalarda güçlü ve zayıf yönler

Çalışma tipi	Güçlü Yönleri	Zayıflıkları
Muhtemel grup çalışması	Değişkenler üzerinde kontrol sozkonusudur. Birçok sonuca aynı anda bakabilir. İnsidans verebilir. İlişkinin gücünü verebilir.	Pahalıdır Zaman alır Çap ve güç olarak sınırlıdır.
Geriye dönük vaka-kontrol	Çok sayıda maruz kalmayı çalışabilir. İlişkinin gücünü verebilir. En az masraflıdır. Nadir rastlanan olaylarda faydalıdır.	Sadece bir değişken kontrol edilebilir. Geriye gekme ve diğer eğilimler olabilir ve şaşırtabilir. Nedensellik daha az kesindir.

İliği olan bir vaka-kontrol ağını ilgili hastalıklar için kullanmak ve sürekli uygulanan topluluk kontrollerini kullanmaktır. Bu yöntem zaman zaman pahalı gibi gözükebilir de, yaklaşım ilaçla ilgili morbiditelerin çoğunu kapsar, topluluk kontrollerini kullanabilir ve gerçektir ki vaka kontrol çalışmalarında süreklilik çoğu zaman yoktur.

Klinik çalışmalardaki endişelerle ilgili raporları, ters reaksiyon sinyallerini tespit etmek için kullanmada, ters reaksiyonun şiddeti ile bağlantılı olan adımlar izlenebilir. Ters reaksiyonlar, özellikler ciddi veya potansiyel olarak ciddi bir doğaya sahipse ve piyasaya sürüm öncesindeki çalışmalarda tespit edilmişse, raporlama oranları, ilaç satışları ve diğer ilaçlara maruz kalma verileri gözönüne alınarak değerlendirilmelidir. Bundan sonra takip edecek stratejiyi belirlemek mümkün olacaktır.

1/10 000 hastadan bariz olarak daha düşük raporlama oranlarında, risk faktörlerini ve TİR'leri tanımlamak için insidans ve atfedilebilir risk hakkında kesin bir fikir sahibi olmak gerekir. Bu durumlar çoğu zaman acil değildir ve pratisyenlerden özel raporlama isteme uygulanabilecek en iyi yöntemdir. Ancak reaksiyon potansiyel olarak ciddi ise ve nedenler konusunda şüpheler varsa –örneğin klinik vakanın başka nedenlerden kaynaklanma ihtimali yüksekse- vaka-kontrol çalışmaları gerekebilir. Grup çalışmaları, masraf açısından en uygun yöntem değildir çünkü bu kadar nadir rastlanan olayları çalışmak için grup oluşturmak oldukça zaman alır.

Raporlama oranı 1/1000 ile 1/10 000 arasında bir olay frekansına işaret ediyorsa, insidans konusunda genel bir fikir, atfedilebilir risk ve kalitatif olarak risk faktörlerinin tanımları arzulanır. Hangi tür çalışmanın en çok bilgi sağlayacak çalışma olduğu konusunda genelleme yapmak zordur. Ancak bilgisayara

geçirilmiş, 'içiçe' (nested) vaka-kontrol metodu olan veritabanlarının hızlı ve göreceli olarak ekonomik olma avantajları vardır. Bunlar, tabii, veritabanındaki bilgilerin güvenilir ve tam olduğu durumlar için sorulabilecek sorulardır. Çok amaçlı veritabanları çekici seçeneklerdir. Grup çalışmaları, eğer reaksiyon olması şüphelenilen olay popülasyonunda yüksek oranda mevcutsa, faydalı olabilir.

Maruz kalma oranının 1/1000 ile 1/10 000 arasında bir insidans oranına işaret ettiği durumlarla ilgili öneriler 1/1000'den yüksek bir insidansa sahip yeni reaksiyonlarda daha da kuvvetli biçimde geçerlidir. Özenli ve hızlı araştırmalar vazgeçilmezdir.

Yani ilaç güvenliği epidemiyolojisindeki sorunlardan biri, çalışmalar için yüksek sayıda maruz kalmış hastaya ve uygun kontrollere gerek olmasıdır. Bu özellikle bahis konusu olan TİR'e toplulukta sık rastlanıyorsa böyledir. Yaygın olarak kullanılan ilaçlara –steroid içermeyen antiinflamatuvar ilaçlar, antihipertansif gibi- maruz kalmış birey bulmak kolaydır ama bu ülseratif kolit gibi çok daha zor tedavilerde kullanılan ilaçlar için geçerli değildir. Halk sağlığı bakımından, en yaygın biçimde kullanılan ilaçlar hakkında en çok bilgiye sahip olmak önceliklidir. Ancak bireysel hasta perspektifinden bakılırsa, onlar kendi ilaç tedavileri ile daha çok ilgilidirler.

Hastalık veritabanlarının varlığı, yaygın ilaç kaynaklı hastalıkların ve reçete olaylarının izlenmesi hem sayısal değerlendirmelere hem de sinyal oluşturmaya izin verir. Dünya da bunları yapabilen tesisler çok değildir. O yüzden beslenmelidirler. Aynı yorumları, TİR sinyalleri için yapılan ayrıntılı hastane incelemeleri için de söyleyebiliriz. Bunlar, hasta sayıları sınırlı, popülasyondan yapılan seçimler yanlış da olsa, çok değerli olmuşlardır.

Sinyallerin takibi epidemiyolojik çalışmalarla sınırlı bırakılmamalıdır. Varolan farmakolojik ve toksikolojik bilgilerin ayrıntılı biçimde incelenmesi çok şey öğrenilmesine yolaçabilir. Örneğin hayvanlar üzerine yapılan deneyleri, risk veya varsayılan reaksiyonun mekanizmasını daha açıklığa kavuşturmak için laboratuvar veya klinik araştırmalar olup olmadığını anlamak için inceleyebiliriz. Farmakogenetik ve epidemiyolojik ortak çalışmalar disiplinlerarası çalışmalara iyi bir örnek teşkil eder.

Sinyal yaratma yöntemleri kusursuz değildir. Tüm yaratılan sinyaller incelenmez ve incelenenler de çoğu zaman tartışmalarla sonuçlanır ve daha pahalı yeni araştırmalar gerekir. Yine de, farmakoepidemioloji ters reaksiyonlar konusunda daha iyi bir fikir sahibi olmamıza yolaçmıştır. Ayrıca verileri sayılara dökebilmek, meselelere, ilaçlar konusunda daha rasyonel karar alınmasına yol açacak şekilde perspektif getirmiştir.

X. İLAÇLARIN FAYDALARININ

DEĞERLENDİRİLMESİ

İlaç-ters ilaç reaksiyonu bağlantılarını bulmanın ve incelemenin çeşitli bakımlardan zor olduğunu kabul edersek, bu bulguları, ilgili ilacın faydaları (ve maliyeti) bağlamına yerleştirmemiz gerekir. İlacın faydalarının değerlendirmesini hem bireysel hasta bağlamında hem de genel toplum bağlamında yapabiliriz.

Bir ilacın risk-fayda analizi, tedavi edilen hastalığın riskleri ve tedavinin kendisinden kaynaklanan riskler gözönüne alınarak yapılabilir. Risk-fayda analizi ayrıca aynı indikasyonlarda kullanılan iki veya daha fazla tedaviyi karşılaştırabilir ve aynı zamanda bireylere ve topluluğa maliyetlerine bakabilir. Burada açık olan bu değerlendirmelerin tüm açıları içeren

güncel bilgiden yola çıkmaları gerektiğidir. Ayrıca veriler kalitatif ve kantitatif incelemeyi kolaylaştıracak şekilde organize edilmiş olmalıdır.

Bu temel şartların yerine getirildiği durumlarda bile, ilaçların risk yönleri ile ilgili bilgi fayda tesbiti yapmak üzere gerçekleştirilen kontrollü klinik deneylerinden çok, tam olmayan, tartışmalı ve anekdotlara dayanan verileri içerecektir. Bu klinik deneyleri çoğunlukla ilacın piyasaya sürümü için önkoşuldur.

Farklı ilaçların TİR verileri karşılaştırıldığında ve hatta maliyet ve karşılaştırmalı maliyet tahminlerinde kullanıldığında, açıkça görülebileceği gibi hata payı yüksektir. Yapılan yaygın hatalar eski ve yeni ilaçları karşılaştırmaktır (ilaç kullanımı ve TİR bu durumlarda birbirlerinden çok farklı olabilir) ve ilaçların TİR profillerinin sadece bir kısmına bakmaktır. Maliyet-fayda-risk tahminleri bağlamlara bağımlıdır ve bulunan sonuçlar ancak çok dikkatli biçimde 'taşınabilir'. Risk-fayda oranı çok yaygın biçimde kullanılsa bile, terimin kendisi, verinin ve varsayımların izin vermediği ölçüde kulağa kesin gelmektedir.

İlaçların fayda değerlendirmeleri, gittikçe artan bir şekilde, hangi ilaçların yerel veya ulusal olarak var olacaklarına karar vermede kullanılmaktadır.

XI. BİLGİ İLETİSİMİ

Farmakovijilans sonuçları ile en çok ilgilenenler hastalardır. Onlar varolan en etkili ve en güvenli ilacı kullanmak isterler. Birçok hasta kullandıkları reçete ile verilen veya reçetesiz aldıkları ilaçların mutlak olarak güvenli olduğunu düşünmek ister. Birçok hasta profilaksi ve hafif geçirilen hastalık için ilaç isterler ve alırlar. Bu durumlarda hastalığın riskleri açık olmayabilir veya çok uzak ihtimal olarak değerlendirilebilirler ama tedavinin riskleri çok daha yüksek gibi gözükebilir. Tabii ki hastaların risk

anlayışları ciddi farklılıklar gösterir ve hastalıklarına bağlıdır.

Farmakovijilans iki pratik seviyede –düzenleyici ve ilaç endüstrisi- aktiviteye yol açabilir. Bir seviye, basit anlamda mevcut ilaçları kontrol etmektir. İkinci seviye ise bunların güvenli kullanımı ile ilgili bilgi vermektir. Bu bilgi zorunlu tutulabilir veya tavsiye şeklinde olabilir. Farmakovijilans aktivite, sağlık profesyonellerinin okuduğu yayımlarla da sonuçlanabilir, ayrıca, medya da da yansıtılabilir.

Şu an geçerli varsayım çok fazla yan etkisi olan bir ilacın piyasadan kaldırılmasının hasta için en iyisi olduğudur. Eğer doktorların ve hastaların alternatifler arasında bilgili bir seçim yapamayacakları varsayılırsa, bu tip bir yaklaşım meşrudur. Hatta diğer alternatiflerden açıkça daha kalitesiz olan ürünler de piyasanda kaldırılabilir. Öte yandan, bireysel hastaların durumlarındaki ince farklılıklar, herşeyden önce, ilaçların faydaları ve riskleri ile ilgili bilgilerin onlara teker teker yardım edebilmek için ve doktorlarının kişiye özel en iyi tedavi kararlarını vermelerine yardımcı olmaları gerektiğini söyler (Edwards & Hugman 1997).

KAYNAKÇA

- Belton KJ (1997) Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 52 (6), 423-7.
- Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins M (1995) Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol* 39, 223-6.
- Biriell C, Edwards IR (1997) Reasons for reporting adverse drug reactions—some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 6,21-6.
- Coulter DM, Edwards IR, McQueen EG (1986) Post marketing surveillance in the general population—New Zealand. In *Monitoring for Drug Safety*, 2nd Edition. Lancaster, MTP Press Ltd, pp. 119-34.
- Edwards IR (1997) Who cares about pharmacovigilance? *Eur J Clin Pharmacol* 53, 83-8.
- Edwards IR, Hugman B (1997) The challenge of effectively communicating risk-benefit information. *Drug Safety* 17 (4), 216-27.
- Edwards IR, Wilholm B-E, Martinez C (1996) Concepts in risk-benefit assessment. *Drug Safety* 15 (1), 1-7.
- Haramburu F, Begaud B, Moride Y (1997) Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 44 (3), 299-301.
- Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV (1986) Prescription event monitoring. In *Monitoring for Drug Safety*, 2nd edition. Lancaster, MTP Press Ltd, pp. 213-36.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies [see comments]. *JAMA* 279 (15), 1200-5.
- Leape LL (1994) Error in medicine [see comments]. *JAMA* 272 (23), 1851-7.
- Leape LL (1995) Preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 52 (4), 379-82.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N *v.d.* (1991) The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 324 (6), 377-84.

Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, *v.d.* (1997a) Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety* 16 (6), 355-65.

Meyboom RHB, Yechiel A, Hekster YA *v.d.* (1997b) Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 17 (6), 374-89.

Rawlins MD (1995) Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond* 29 (1), 41-9.

[published erratum appears in *J R Coll Physicians Lond* 1995 Mar-Apr; 29 (2), 118.]

Rawlins MD, Thomas SNL (1998) Mechanisms of adverse drug reactions. In *Textbook of Adverse Drug Reactions*, 5th edition, editor Davies DM *v.d.* Oxford, Oxford University Press, pp. 40-63.