

# PEDİYATRİK HASTALARDA İLAÇ ARAŞTIRMALARI

**B**irçok ilaç için pediyatrik etiketlemesi ve dozaj uygulaması mevcut değildir (1). Bunlar olmadan, hekimler ve eczacılar etik ikilemlerle karşı karşıya kalır. Genelde, ilaç seçimi ve pediyatrik hastalara verilecek doz yetişkinlerin verilerine bakarak tahmin edilir. Buna ek olarak, pediyatrik hastalara verilecek doz yetişkin dozajıyla onanma yoluyla hazırlanmalıdır (örneğin, bileşimlerle). Pediatrik hastalarda test edilmemiş ilaç ve dozaj kullanımı istenmeyen sonuçlar doğma ihtimalini arttırr (2). Pediatrik karışımının olmadığı durumlarda, eczacı hemen uygun bir ürün hazırlamalıdır. Bu genellikle güvenli bir yolur; ancak karışımın ve dozun söz konusu pediyatrik hasta için uygun olmasına özen gösterilmelidir.

Pediatrik hastalar da, yetişkin hastalar kadar etkili ilaçlara erişmeyi hak eder. Pediatrik hastaların klinik ilaç denemelerinin dışında tutulması genelde çocukların deney riskle-

rinden korumak fikrine dayandırılsa da, pediyatrik hastalar üzerinde ispatlanmamış ilaç ve doz uygulamalarına da deney gözüyle bakılmalıdır (3,4). Pediyatrik çalışmalarının olmaması kabul edilemez seçeneklere yol açar; ya pediatrik hastaların hastalıkları için ilaç verilmez ya da yoğun çalışmalarдан yararlanmamış ilaçlar kullanılır (3). Pediyatrik hastalar için önemli olası tedavi geliştirme ihtiyacıyla, pediyatrik hastaların yarıda bırakılan ilaç geliştirme süreçlerindeki gereksiz ilaç denemelerinden korunma ihtiyacı dengelenmelidir (5,6) .

Bebeklerde, çocuklarda ve gençlerde eczacılık çalışması, ilaç düzeni ve farmakodinamiklerde gelişime ait farklılıklar, pediyatriye özgü ilaçlarda zehirlenme olasılığı ve çalışma hastalarında güvenilir bir şekilde ölçülebilecek olan onaylanmış son noktaların birleştirilmesi için akıcı bir araştırma tasarılanması bilgi gerektirir. Birçok ilaçın pediyatrik hastalar üzerindeki klinik çalışmaları, söz konusu ilaçların zehirlenme verilerine sahip olduktan ve içerdikleri maddelerin yetişkinler üzerindeki etkilerinin kanıtlanmasıının ardından gerçekleştirilmelidir (3,5,6,7,8,9). Araştırma yöntemleri, hastaların katılımı da dahil olmak üzere şeffaf olmalıdır.

Daha fazla ulusal kuruluş, pediyatrik ilaç çalışmalarına gerek duyduğunca, bu çalışmalara katılacak çocukların sayısı da artacaktır. Birçok araştırmacı, bir çocuğun araştırma değeri olarak hizmet vermesi için anne veya babasının (veya hukuki velisinin) onay vermesi gerektiğini yasal hakkını tanısı da, bazıları zorlama olmaksızın bir çocuğun onay vermeye hakkı olduğunu savunmaktadır (11,12,13, 14, 15). Onay, bir çocuğun araştırmaya katılmaya olumlu ya-

nıt vermesidir. İtiraz etmemesi onay değildir. Tıpkı rızasını verme durumundaki gibi onay verme durumunda da, ebeveynlerin, soruşturmacıların ve herhangi bir kurumun gözden geçirme kurulunun söz konusu çocuğun sağlığının böyle bir çalışmaya katılımıyla zarar görebileceği durumlarda onay geçersiz sayılır. Hem rıza hem de onay, kendi kendine karar verme hakkına doğuştan sahip olan bir bireyin onuruna saygı duyulmasına bağlıdır. Bu da bireyi gereksiz risklerden korumak, araştırmancının yüklerinin ve faydalalarının adil dağılımı ve hangi yaşıta olursa olsun söz konusu bireyin o araştırmancın sonuçlarıyla yaşamak zorunda olduğu gerçeğinin tanınması yükümlülüğüdür (3,16). Genellikle, aklı başında bir çocuğun, bu da 7 yaş üzeri olarak kabul edilir, onay vermek için gerekli olan bilgileri anlayabileceğii kabul edilir. İlaç araştırmalarının olası hastaları olan çocuklardan onay almak için gereken ahlaki ve muhtemelen de denetimle ilgili koşulların yanısıra, onay tıbbi faydalarla sonuçlanabilir.

## Öneriler

*Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı FIP aşağıdakileri önerir:*

1. Olası pediyatrik kullanımına sahip ilaçların çoğu için, pediyatrik çalışmaların hazırlık planlaması yetişkin çalışmalarıyla aynı zamanda başlamalıdır. Fakat, pediyatrik çalışmalar genellikle yetişkinlerde güvenirlilik ve etki açısından kanıtlar olmadan başlamamalıdır. Pediatrik çalışmalar iyi tasarılmış olmalıdır; ölçülebilir fayda veya bilimsel iletmeyle sonuçlanma ihtimali olmayan iyi tasarılmamış çalışmalarla çocukları dahil etmek kabul edilemez.

- 2.** Pediatrik farmakokinetik çalışmalarında hastaların yaşı, eğer biliniyorsa ilaçın eliminasyon mekanizmasındaki gelişimsel farklılıklara dayandırılmalıdır. Farmakodinamik çalışmalarında yaş grupları, onaylanmış son noktaların güvenilir bir şekilde ölçülebileceği yaşa dayandırılmalıdır. Yeni doğmuş bebeklerde, hamilelik yaşı (gebe kalmadan itibaren tahmin edilen yaşı) ve kilo gözönüne alınmalıdır.
- 3.** Pediatrik farmakodinamik çalışmalarında kullanılan başlangıç dozu, yetişkinlerin farmakodinamik çalışmalarında edinilen bilgiye ve gelişimsel farmakodinamik ve farmakokinetik arasındaki bilinen farklılıklara dayandırılır.
- 4.** Denetim kurumları arasındaki pediyatrik araştırma gereklilerinin uluslararası düzeyde birbirine uyum sağlamaası, yürütülen pediyatrik çalışmaların tam kullanımını ve çocukların bu çalışmalardan en üst düzeyde fayda sağlamaşını kolaylaştırmak için gereklidir.
- 5.** Pediatrik klinik eczacılık ve farmakoloji programları mevcut olmalı ve pediyatrik hastalarda klinik çalışmalar yürütme konusunda uzman olan araştırmacılar tarafından üstlenilmelidir. Çünkü, bu çalışmalar özel nitelik ve deneyim gerektirir.
- 6.** Çocuk ilaçları ile ilgili araştırmalar yürütülürken, bunların iç salgı bezi, bilişsel gelişimi ve büyümeye üzerindeki olası etkilerinin yanısıra, yetişkinlere ilişkin güvenlik sorunları da göz önüne alınmalıdır. Buna ek olarak, yeterli zamanı kapsayacak uzun süreli izlem çalışmaları tasarısının parçası olmalıdır.
- 7.** Pediatrik klinik deneylerin rolünü de içeren güvenli ve etkili ilaçların geliştirilmesi süreci hakkında bilgi ve anlayış sağlayarak kamuoyunun desteği kazanılmalıdır.
- 8.** Çocuklarının ilaç araştırmalarına katılmalarına rıza göstermeleri için ebeveynlere (veya velilere) yeterli bilgi verilmelidir. Ebeveynler razi olduktan sonra, onayı alınmadan önce araştırmayı anlaması için aklı başında çocuklara (genellikle yedi yaş üzeri) yeterli bilgi verilmesinin de ardından, her iki tarafa istedikleri zaman araştırmadan çekilebilecekleri hatırlatılmalıdır.
- 9.** Çocukların ilaç araştırmalarına katılması için onay ve rıza alma yöntemleri şeffaf olmalıdır.
- 10.** Gözetim uygulama hakkına sahip kuruluşların gözden geçirme kurulları (etik komiteleri), pediyatrik ilaç araştırmalarına katılan anne-baba ve çocukların haklarının korunmasını sağlamak için kurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines, Evaluation Unit London, 30 July 1998 EMEA/27164/98 Rcv.1. Report on the experts' round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997. Available from URL: <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/General/2716498en.pdf>
2. Pons G, Lassale E, Eschwege E et al. Comment mieux développer et utiliser les médicaments en pédiatrie? Therapie 1999;54:423-432.

- 3.** American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995;95:286-94.
- 4.** Tyson JE. Use of unproven therapies in clinical practice and research: how can we better serve our patients and their families? *Semin Perinatol* 1995;19:98-111.
- 5.** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E11: Clinical investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Available from URL: <http://www.ifpma.org/ich5e.html>
- 6.** Draft Guidelines on the "Inclusion of pediatric subjects in clinical trials." Health Canada Therapeutic Products Directorate document 97-023732; Aufust 1997. Available from URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>
- 7.** Proceedings of the Public Meeting on FDA's proposed regulation to increase pediatric use information for drufs and biologis; 1997 Oct; Washington, DC. Available from URL  
<http://www.fda.gov/cder/meeting/transcript/1027/pedi.htm>
- 8.** Proceedings of the United States Pharmacopeia Pediatrics Expert Advisory Panel Meeting; 1999 Mar; Rockville, MD. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/transcript/1027/pedi.htm>
- 9.** Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in paediatric patients: clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:10-29.
- 10.** Effective Communications in Pharmacovigilance, The Erice Report. Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaboritang Centre for Drug Monitoring), Uppsala, Sweden, 1998.
- 11.** Alderson P, Montgomery J. Health care choices:making decisions with children. London, UK: Institute for Public Policy Research (IPPR); 1996.
- 12.** DeRenzo EG. Ethical issues related to providing children and adolescents information about their treatment. In: Proceedings of the United States Pharmacopeia Open Conference on Children and Medicines: Information Isn't Just for Grownups;1996. Rockville.
- 13.** Genevro JL, Andreassen CJ, Bornstein MH. Young children's understanding of routine medical care and strategies for coping with stressful medical experiences. In:Bornstein MC, Genevro JL editors. Child development and behavioral pediatrics. Hillsdale, NJ 1996. Lawrence Erlbaum p.59-83.
- 14.** Lachaux B, Grison-Curinier J, Lachaux A: Aspects legislatifs et ethiques de l'expérimentation des médicaments chez l'enfant et l'adolescent. *Arch Pediatr* 1998;5:425-431.
- 15.** ASHP Guidelines on Clinical Drug Research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:369-76.
- 16.** Shield JPH, Baum JD: Listen to the children: They will have to live with the treatment. *BMJ* 308:1182-1183, 1994.
- 17.** Gevers SJKM: Self-determination of the child in medical decision-making. In Last BF, van Veldhuizen VM, editors. Developments in pediatric psychosocial oncology. Amsterdam: Swers&Zeitlinger;1992.