

İLACA AİT RİSKLER NASIL ORTAYA KONULUR?

Spontan bildirimler, klinik ve farmakoepidemiolojik çalışmalar, dünya literatürü, morbidite ve mortaliteye ait elektronik veri tabanları gibi birçok veri kaynağı farmakovijilans aktiviteleri için bilgi kaynaklarıdır. Kullanılan veri kaynaklarının çok olmasının bir nedeni de advers etkileri net bir şekilde belirlememize imkan verecek tek bir sistemin olmamasıdır. Farmakovijilans aktiviteleri içerisinde tüm bu kaynaklardan gelen bilgiler dikkatli bir şekilde takip edilir. Bu aktivitelerin sonucunda beklenmeyen advers etkiler tanımlanabilir, belirli bazı advers etkilerin önceden sanıldığı aksine daha yaygın bir şekilde ortaya çıktığı öğrenilebilir ya da hasta gruplarının bazı advers etkilere daha duyarlı olduğu ortaya konulabilir. Aşağıda sık kullanılan yöntemlere ait bilgiler verilmiştir.

1. Klinik Çalışmalar: Bir ilaç piyasaya çıkmadan önce yapılan klinik denemeler temelde şu sorulara yanıt arar: İlaç etkili mi, zararlı etkilere sahip mi, hastalığa iyi geliyor mu, faydası zararından fazla mı, eğer zararı varsa bunun ciddiyeti nedir? Klinik denemelerle ortaya konulan ilacın yarar risk oranı yasal açıdan (ruhsatlandırma) ve istatistiksel olarak kabul edilebilir düzeyde olmalıdır. İlacın etkinliği ve güvenliği ile ilgili birçok bilgi bu çalışmalarda ortaya konulsa da ilaca ait birçok risk ve daha az oranda faydalı etki ilaç piyasaya çıktıktan sonra geniş halk kitleleri tarafından kullanılmaya başlanınca ortaya konulabilir. Örneğin fenfluramin ve fenterminin primer pulmoner hipertansiyon ve kalp kapakçıklarında bozukluklara yol açması ilacın piyasaya çıkışı ile birlikte çok sayıda kişide kullanılmasıyla ortaya konulabilmiştir. Bu tür sınırlamalardan dolayı ilacın

kontrollü şartlarda olduğu kadar rutin klinik kullanımında izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Pazarlama sonrası izleme ve farmakoepidemioloji bize bu olanağı tanıyan araçlardır.

2. Farmakoepidemiolojik Metotlar: Farmakoepidemioloji geniş topluluklarda ilacın etkilerinin araştırılmasıdır. Vaka raporları, vaka-kontrol ve kohort çalışmaları ilaca ait riskin ortaya konulmasında sıklıkla kullanılan epidemiyolojik metotlardır. **Vaka raporları** ilacı kullanan tek bir hasta ve o hastada ortaya çıkan advers durumu tanımlar (Ör. temoflaksasin kullanımı sonrası hemolitik anemi ve akut renal yetmezlik bildirimleri). Vaka raporları neden sonuç ilişkisini ortaya koymasa da hipotez üretmek için ideal bir araçtır. Bunun nedeni vaka raporlarının bilinen tüm tiplerde yanlıktan etkilenme potansiyeline sahip olmasıdır. **Vaka kontrol çalışmaları** bir grup vaka (ilgilenilen hastalığa sahip kişiler) ile kontrolleri (bu hastalığa sahip olmayan kişileri) bir araya getirir. Vaka ve kontrollerin maruziyet hikayeleri belirlenilerek, maruziyet ile ilgilenilen hastalık arasındaki ilişki derecesi ortaya konulmaya çalışılır. Vaka kontrol çalışmaları bu şekilde ilgilenilen hastalık için risk faktörlerini belirlemeye çalışır. Dietilstilbestrol ile vajinal kanser, aspirin ile Reye sendromu, NSAİİ ile peptik ülser, oral kontraseptiflerle derin ven trombozu arasındaki ilişki bu metotla ortaya konulmuştur. **Kohort çalışmaları**¹³ çalışmanın başlangıcında hastalığı olmayan bir grup kişiyi bir

¹³ Kohort ortak özelliğe sahip bireylerin oluşturduğu grup anlamına gelmektedir.

araya getirir ve grup içinde her bir kişinin maruziyet durumunu belirler. Daha sonra bu kohort zaman içerisinde ileri (prospektif) veya geri (retrospektif) yönde izlenerek maruz kalan ve kalmayan kişilerde hastalık gelişimi belirlenir. İlaçların advers etki oluşturma insidansı bu yöntemle kestirilebilmesine rağmen nadir görülen olaylar bu yöntemle belirlenemez.

Oldukça değerli bilgiler sunmasına rağmen farmakoepidemiolojik çalışmaların çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Farmakoepidemiolojik çalışmalarla ilaç ile advers etki arasında bir ilişki ortaya konulsa bile her zaman aralarında nedensel bir ilişki olup olmadığı net bir şekilde anlaşılabilir. Advers etkilerin yapısı ve mekanizmasını bu tür çalışmalarla ortaya koymak mümkün değildir.

Elektronik Veritabanları

Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde bilgisayar tabanlı tıbbi verilerin istatistiksel amaçlarla kullanımına oldukça sık rastlanmaktadır. Örneğin, ABD'de fakir hastalara bir yardım programı olan *Medicaid* verilerine göre kalça kırıkları vakalarının uzun dönem psikotropik ilaç kullanımı ile pozitif, uzun dönem tiyazit diüretik kullanımı ile negatif ilişki içerisinde olduğu bulunmuştur. Ülkemizde eczane ve geri ödeme kurumlarında hastanın reçete bilgileri elektronik veritabanlarında bulunmaktadır. Ancak bu veri tabanlarında hastanın klinik durumuna ilişkin bilgiler olmadığı için ilaca ait risk konusunda araştırma yapılmasına olanak tanımamaktadır.

Ad hoc (özel amaçlı) Veri Toplama:

İngiliz Ulusal Sağlık Hizmetleri bünyesinde gerçekleştirilen **Reçete Olay İzleme Programında** aynı anda bir kaç ilacı seçme, bu ilaçların verildiği kişileri tanımlama ve daha sonra gelişen olaylar hakkında reçete yazanlara soru sorabilme imkanı bulunmaktadır. Bu hastalarla diğer ilaçların verildiği hastalar (kontrol grubu) arasındaki istenmeyen olay oranları karşılaştırılmakta ve belirli bir ilacı kullanan hastalarda istenmeyen olayların beklenenden daha sık olup olmadığı belirlenebilmektedir.

3. Spontan Bildirim: Spontan bildirimler farmakovijilans aktivitelerinde önemli bir yere sahip olduğu için ayrı bir bölüm olarak ele alınmıştır.

ADVERS ETKİLERİN ORTAYA ÇIKARILMASINDA BİRÇOK FARKLI METOT KULLANILMAKTADIR.

- Advers etkileri belirleyecek tek bir çalışma sistemi bulunmamaktadır.
- Bütün çalışma sistemlerinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.
- Klinik denemeler gibi araştırmayı kontrol edebildiğimiz çalışmaların genellenebilirliği zayıftır.
- Farmakoepidemiolojik metodlarda ise neden-sonuç ilişkisini kurmak her zaman mümkün değildir.