



ABD'DE İSTENMEYEN İLAÇ ETKİLERİNİN İZLENMESİ

ABD Besin ve İlaç Dairesi (FDA), ruhsatlandırılmış ilaçlarla ilgili olarak istenmeyen etkilerin bildirildiği bir programı uzun bir süreden beri yürütmektedir. Bu yazının amacı, istenmeyen ilaç etkilerinin gerisindeki mantığı gözden geçirmek, uygulanmakta olan programı anlatmak ve programa katılmayı özendirme-
tir. Program 1950'li yılların sonlarında Amerikan Tıp Birliği'nin saptadığı kloramfenikole bağlı aplastik anemi olaylarının kayıtlanmasıyla başlamıştır. Bu program Besin ve İlaç Yasası'nda 1962'de yapılan bir değişiklikle, ilaç sanayinin istenmeyen ilaç etkilerini FDA'ya bildirmesi gerekli kılınca, büyük ölçüde genişlemiştir. 1969'dan beri programdan elde edilen veriler bir bilgisayara aktarılmış olup, 280.000'den fazla bildirim veri tabanında birikmiş bulunmaktadır. Son yıllarda zomepirak ve benoksaprofen olaylarında olduğu gibi önemli güvenlik sorunlarının ortaya konulmasıyla dikkatler ilaçların istenmeyen etkilerinin izlenmesine yönelmiştir.

TEMEL BİLGİ

Eczacılık ürünleri üzerinde satışa çıkarılmadan önce geniş ve masraflı testler ve incelemeler yapılır. Pazarlama onayı (ruhsat), ilacın etkinliğini ve güvenliğini ortaya koyacak iyi denetlenmiş klinik deneylerin yapılmasına öncelikle bağlıdır. Bu nedenle bir ilacın satışına başlandığında; bunun yararlı olduğu ve kabulü mümkün olmayan zararlı sonuçlara yol açmayacağı hususunda önemli kanıtlar zaten mevcuttur.

Bununla birlikte ruhsat öncesi testlerin, bütün etkiler ya da emniyet hakkında tam bilgi ve güvenlik sağlayamayacağı kabul edilmelidir. Bunun nedeni, insanlar üzerinde yapılan deneylerin, uygulanmadan gelen bir takım kısıtlamalarının bu

bulunmasıdır. Bu gibi deneylerde, 2000'den fazla hasta ele alınması ve üç yıldan daha uzun süre nadiren söz konusudur. Bu nedenle denemelerde nadiren ortaya çıkan yan etkiler (örneğin Zomepirak anaflaksisi) ve uzun süreli ilaç kullanımının gecikmiş etkileri (örneğin oral kontraseptiflere bağlı serviks kanseri) belirlenemeyebilir. Pazarlamadan sonra görülen istenmeyen önemli etkiler, 10.000 reçetede 1 oranında (örneğin linkomisin kullanımına bağlı psödomembranoz kolit) veya daha az olabilir. Klinik denemelerin yapıldığı hastaların çoğunun nisbeten komplike olmayan hastalıkları vardır ve sınırlı yaş gruplarından seçilmişlerdir. Bu nedenle, ruhsat öncesi verileri çoğu zaman hamile kadınlar, çocuklar, yaşlı kişiler ve birden çok ilaçla tedavi edilmesi gereken komplike hastalıklı kimselerle ilgili değildir. Bununla birlikte, pazarlama başladıktan sonra bu gruplara pekala ilaç uygulanabilir.

Klinik deneylerin ruhsat öncesindeki kısıtlılıkları nedeniyle, pazarlama sonrası denetimi; ilacın onaylanmasından önce gerçekçi biçimde toplanamayan güvenlik bilgilerinin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

İlaçların istenmeyen etkileriyle ilgili bildirimlerin toplanması ve analizi önemlidir, çünkü bunlar, daha önce ortaya konulmamış ciddi ilaç riskleri konusunda erken uyarıların yapılmasını sağlamaktadır.

İSTENMEYEN ETKİLERİN İZLENMESİ PROGRAMININ YAPISI

FDA'nın istenmeyen etkileri izlemesi doktorların kendiliklerinden yaptıkları bildirimlere yani normal tıp uygulamaları sırasında gözlemlerden doğan (biçimsel bir incelemeden elde edilme-
miş olan) bildirimlere dayanmaktadır. Kendili-



ğinden yapılan bildirimler FDA'ya ya ilaç yapımcıları aracılığıyla ya da doğrudan doktorlar tarafından ulaşır. Doktor yapımcıya olası bir etkiyi bildirdiği zaman kanun ve yönetmelikler yapımcının bu gözlemi FDA'ya bildirmesini gerekli kılmaktadır, doğrudan bildirme, ABD'deki doktorların hemen hemen hepsine FDA Drug Bulletin içinde yılda birkaç kez postayla yollanan bir bildirim formu dağıtılarak özendirilmektedir.

İstenmeyen etki bildirimlerinin yorumlanabilir nitelikte olması için etkilerin tanımlarını, ilaçtan etkilenmeyi, ilaçtan etkilenme ve tepki arasındaki zaman bağıntısını ve söz konusu hastalığı içermelidir. Bildiri FDA'nın eline geçince standart terimlerle etkinin tanımı yapılır ve bildirim bilgisayar veri tabanına aktarılır. Doktorlardan gelen her doğrudan bildirim ve beklenmeyen ciddi etkiler hakkında yapımcılardan gelen tüm bildirimler tek tek incelenir. Bu inceleme, etkinin ilaç kutusu içindeki prospektüste yazılı olup olmadığının kontrolünü, etki şiddetinin bir değerlendirmesini ve etkinin ilacın kullanımına bağlı olma olasılığının bir ön değerlendirmesini içerir. Ciddi etki, öteki etkilerden ayırmak amacıyla, genellikle ölüme veya hastaneye yatırılmaya yol açan etki diye kabul edilir. Etki ciddi görülür ve böyle bir etkinin kutudaki prospektüste yazılı olmayıp ilacın kullanımına bağlı olabileceği düşünülürse, benzer etkiler için bilgisayar kütüğü araştırılır. Epidemiolog, farmakolog ve diğerlerine danışıldıktan sonra izlemenin şiddet derecesi hakkında karar verilir.

Önemli ve önceden bilinmeyen riskler gösteren etkiler üzerinde ayrıntılı analizler yapılır. Epidemiyolojik veri tabanları kullanılarak yapılan bu analizler, söz konusu ilacın bildirilen bütün etkilerinin bir profilinin geliştirilmesini, ilacın kullanımıyla ilgili bildirim oranlarının hesaplanması, aynı terapötik sınıfta bulunan öteki ilaçların istenmeyen etki profilleriyle karşılaştırmalarını, pazarlama öncesi istenmeyen etki verilerinin gözden geçirilmesini ve ilacın etkiyle olan bağıntısının nicel olarak değerlendirilmesini içerir.

Bireysel bildirimlerin incelenmesine ek olarak, yeni ruhsatlandırılmış ilaçlar ile şüphe kaynağı olan ilaçlarla ilgili üç aylık ve yıllık çizelge-

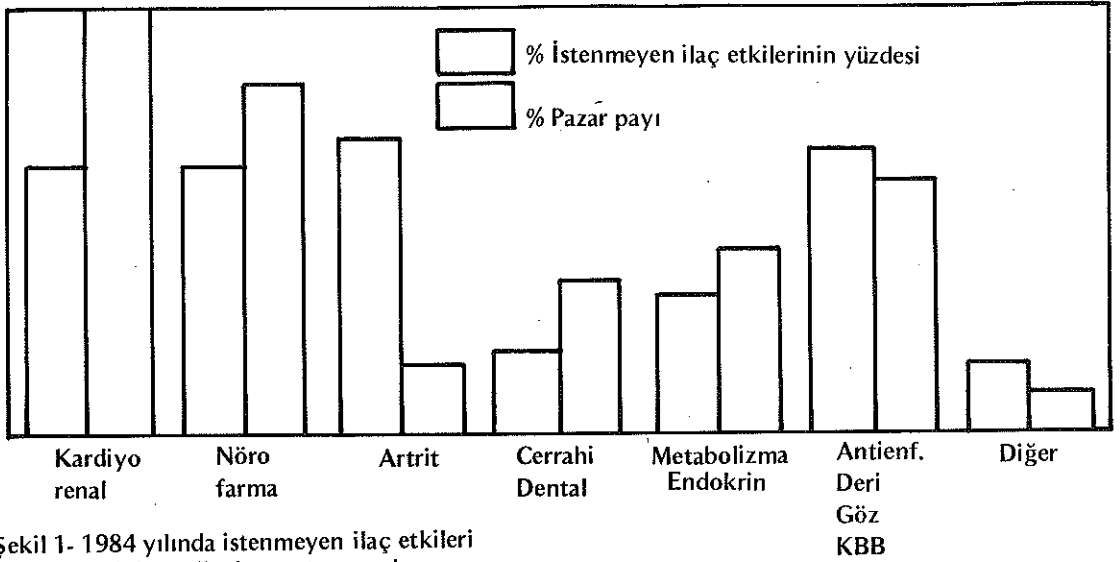
ler hazırlanır.

1984 YILINDA YAPILAN İSTENMEYEN ETKİ BİLDİRİMLERİNİN ÖZETİ

FDA'nın eline 1984 yılında ABD'deki bireylerin ve yapımcıların kendiliklerinden yaptıkları 26.753 ters etki bildirimini geçmiştir. Bu bildirimlerin % 90'ı yapımcılardan ve geri kalanı da doğrudan doğruya sağlık hizmeti verenlerden gelmiştir. Bildirilen etkilerden % 24'ü "ciddi" başlığı altında sınıflandırılmıştır. Çünkü bunlar, hastaneye yatırılmayı (% 18) veya ölümleri (% 6) içermektedir.

1980 ve 1983 yılları arasında "yeni kimyasal madde" olarak sınıflandırılan 41 ilaç satışa ilk kez çıkarılmıştı. 1984'teki 26.753 bildirimden 5230'unda (% 20'sinde) - 41 "yeni kimyasal madde"den bir tanesi şüpheli etken olarak belirlenmişti. Bu 41 yeni ilaç için yaklaşık 85 milyon, öteki ilaçlar için de 1,5 milyar reçete yazılmış bulunduğundan; yeni ilaçların istenmeyen etki bildirim oranı (milyon reçetede 62) öbür ilaçların oranından (milyon reçetede 15) dört kat fazlaydı. Yeni ilaçlara ilişkin bildirimlerde belirtilenlerden çok farklı değildi. Zomepirak ve benoksaprofen, bu analizlerin dışında tutulmuştur. Çünkü, bu etkenler için bildirim kalıpları atipiktir.

İstenmeyen etki bildirimlerinin; şüphelenilen ilacın terapötik sınıfına ve kullanım genişliğinin dağılımına göre analizi, durumu açıklıyordu. FDA'nın yaptığı terapötik sınıf gruplamalarının kullanıldığı bir değerlendirmede istenmeyen etki bildirimleri dağılımının, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar dışında, Milli Reçete Denetimi'nin (National Prescription Audit) değerlendirilmesinden elde edildiği gibi, ilaçların kullanım genişliğiyle kabaca paralellik gösterdiği görülmüştür (Şekil 1; "Artrit" sütunu). İstenmeyen etki bildirimlerinin % 21'inden sorumlu olan bu etkenler, ayakta tedavi gören hasta reçetelerinin sadece % 5'ini oluşturmaktaydı. Bu durum, kısmen, söz konusu terapötik sınıftaki ilaçlarla ilgili yoğun yapımcı denetimi ve bildirimleriyle açıklanabilir.



Şekil 1- 1984 yılında istenmeyen ilaç etkileri bildirimlerinin ve ilaçların pazar paylarının terapötik sınıfa göre yüzde dağılımı.

İSTENMEYEN İLAÇ ETKİLERİNE İLİŞKİN VERİNİN YARARLARI VE KISITLILIKLARI

Kendiliğinden yapılan bildirimlerin izlenmesi sonucunda zaman zaman kullanım tavsiyelerinde ve ilaç sunumunda değişiklikler olmuştur. Genellikle bu gibi durumlarda görülen etkiler, beklenilenden çok daha yüksek oranlarda bildirilen farklı klinik olaylardır. Bunun son örneklerine, izotretinoinin yol açtığı teratojen etki ve primetamin-sulfatoksine bağlı toksik epidermal nekroliz girmektedir. Kendiliğinden yapılan bildirimler yoluyla ortaya çıkarılan istenmeyen etki örneklerine, fenforminin yol açtığı laktik asidoz, oksimetolona bağlı hepatik tümörler ve tikrinafene bağlı hepatik yetmezlik de girmektedir.

İstenmeyen etkilerin izlenmesiyle, bir ilaç veya bir grup ilacın kullanımı nedeniyle ortaya çıkabilen etkilerin tiplerinin bir profili de elde edilebilir. Örneğin, steroid olmayan antienflamatuar ilaç bildirimlerinin analizleri oksifenbutazon ve fenilbutazonun hematolojik etki oranlarının, bunlara benzeyen öteki ilaçlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde, steroid olmayan antienflamatuar ilaçların yol açtığı anafilaktik etkiler, en yüksek oranda benoksapofen ve zomepirakla ortaya çıkar.

İstenmeyen ilaç etkilerine ilişkin verilerin üçüncü bir kullanım alanı, hasta risk faktörleriyle ilgili bilgi sağlanmasıdır. Örneğin, aplastik anemiyi fenilbutazona bağlayan bildirimlerin çoğu yaşlı kadınları içermektedir ki bu bağlantı epidemiyolojik bir incelemede doğrulanmıştır.

Yararlı olmalarına karşın, bir veya hatta birçok istenmeyen etki bildirimini bir ilacın etkiye yol açtığını doğrulayacak yeterli bilgiyi çoğu zaman sağlamaz. Bir etkinin nedeni şüphelenilen ilaç, hastanın aldığı başka bir ilaç veya ilacın verildiği hastalık olabilir; hatta bu etki bütünüyle tesadüfi de olabilir. Buna göre, istenmeyen etkilerin izlenmesi, öncelikle olası problemlerin tanınmasının bir aracı olarak düşünülmelidir.

İstenmeyen etki verilerinin kullanımındaki bir başka kısıtlılık, etkilerin eksik bildiriminden ve bildirim etkilleyen çeşitli "yanlıklar"dan doğmaktadır. Tıp çevrelerindeki veya yığın haberleşme araçlarındaki yönelimler, bildirimleri çarpıtacak biçimde yönlendirebilir. Ayrıca, istenmeyen etkilerden bazılarının ilaçlarla bilinen bağlantıları dolayısıyla, tanınma ve bildirilme olasılıkları ötekilerden daha fazladır. Bu nedenler-

den bildirim oranlarının mutlaka görülme oranlarını yansıtmadığını hatırlamak gerekir. Sonuç olarak, güvenilir risk tahminlerinin sadece kendiliğinden bildirilen istenmeyen etki verilerine dayandırılması, genellikle mümkün değildir.

İstenmeyen etkilerin pazarlamadan sonra izlenmesi, "farmakoepidemioloji"nin bir bileşeni olarak düşünülmelidir. İstenmeyen etki verilerinin yorumlanmasında, öteki epidemiolojik bilgilerin yorumlanmasında olduğu gibi, ilaç kullanım oranları ile işe karışması olası bulunan etkenler göz önüne alınmalıdır.

İSTENMEYEN İLAÇ ETKİ BİLDİRİMİNİN ETKİSİ

İstenmeyen ilaç etkileriyle ilgili bilgiler gerçekte nasıl kullanılmaktadır? Yeterli kanıt toplandıktan sonra, reçete yazma uygulamalarını değiştirecek birkaç mekanizmadan yararlanılır. Sağlık hizmeti verenleri yönlendirmek amacıyla,

ürün paketi içindeki prospektüse yeni bilgiler eklenebilir. Başka durumlarda, ürünün sunumu, ya isteyerek pazardan geri çekilmesi (zomepirakta görüldüğü gibi) veya toplatılması (fenforminde olduğu gibi) nedeniyle sınırlanabilir. Yeni güvenlik bilgilerinin yaygınlaştırılması, FDA Drug Bulletin ve tıbbi literatür yoluyla da sağlanabilir.

İlaç güvenliğinin düzenlenmesi için değişmez formüller yoktur. Çünkü, riskler her zaman yararlarla karşılaştırılmalıdır. Tedavi edilen hastalığın şiddeti ve alternatif tedavinin olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, izotretinoin uygulamasında, çirkinleştirici akne ve buna bağlı psikolojik etkiler karşısındaki teratojen riski nasıl tartılmalıdır? Bunlar, kolayca çözümlenen sorunlar değildir, ama başlangıç noktası da riskler ve yararlarla ilgili verilerin toplanmasıdır. FDA bu verileri analiz etmek ve yapılacak uygun işlemi kararlaştırmak için kendi personel ve danışma komitelerinden yararlanır.

Kısaltarak Çeviren: Ecz. Öğr. Selen YEĞENOĞLU
Kaynak: The New England Journal of Medicine, 314, 1589-92, June 12, 1986.

