

İLAÇLAR/ANTİBİYOTİKLER NE KADAR MASUM ?

Mine Sibel GÜRÜN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, BURSA
sgurun@uludag.edu.tr

ÖZET

Advers ilaç reaksiyonları (ADR) günümüzde hastaların zarar görmesine neden olan en önemli iatrojenik olay olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre ADR'na bağlı ölümler ABD'de 4 ila 6. sıradadır ve bu sıralamaya göre pnömone ve diyabete bağlı görülen ölümlerden daha fazla sıklıkta ölüme neden olmaktadır. Hastaların hastanede yattıkları sırada ADR ile karşılaşma oranının % 1.5 - % 35 arasında değiştiği, ayrıca hastaların hastaneye başvurma nedenleri arasında % 7.9 - % 17 oranı ile ADR'nın geldiği bilinmektedir. Bununla birlikte meydana gelen bütün ADR'larının % 20 - % 70'i önlenbilir kabul edilmektedir. ADR ile ilgili artan sayıdaki raporlar, hastaları ADR'dan korumada şu andaki mevcut sistemin yeterli olmadığını ve bu konuda daha fazla dikkat ve önlemin gerektiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: *advers ilaç etkisi (ADR), farmakovijilans, ilaç güvenliliği, ilaçla tedavi hataları*

SUMMARY

How Innocent Are Drugs/Antibiotics ?

It is well recognized that adverse drugs reactions (ADR) are the most common iatrogenic causes of patient injury. Recent epidemiologic studies have been suggested that ADR were between the 4th and 6th leading cause of death in the USA ahead of pneumonia and diabetes. The percentage of patients experiencing an ADR during hospitalization has been reported to range from 1.5 % to 35 %. Also, the reported frequencies of hospital admissions attributed to ADR vary from 7.9 % to 17 %. However, of the reported ADR, 20 % - 70 % have been accepted to be preventable. This growing number of serious reports about ADR show that existing system is not adequately protecting patients and the goal should be to increase ADR awareness.

Keywords: *advers drug reactions (ADR), drug safety, medication error, pharmacovigilance*

Primum, non nocere (önce zarar verme), Hipokrat tarafından söylenmiş bu ilke yaklaşık 25 yüzyıldır tıp uygulamalarında klavuzluk etmiştir. Bugünlerde ise artan güvenliliklerine rağmen yine de ilaçların potansiyel olarak zararlı olabileceğini ve advers ilaç reaksiyonlarının (Ters ilaç reaksiyonu; ADR) günümüzde en önemli iatrojenik olay olduğunu bilmek hekimlik mesleği açısından bakıldığında oldukça düşündürücüdür. Gerçekten de yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, ilaçların neden oldukları problemler, morbidite ve mortaliteye yol açabilmeleri nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir^(13,20). ABD Gıda ve İlaç Otoritesine (FDA) 1998-2005 yılları arasında rapor edilen ADR sayısında yaklaşık 2.7 katlık bir artış olduğu saptanmıştır. Söz konusu

rapora göre 1998 yılında 34,966 olan ADR olgu sayısının 2005 yılında 89,842'ye ulaştığı görülmektedir. Ayrıca ölümlerle sonuçlanan ADR olgusu 1998 yılında 5519 iken 2005 yılında % 2.7 katlık bir artış göstererek 15,107 rakamına ulaşmıştır. Aynı raporda ciddi morbidite (kalıcı sakatlık, doğum defektleri) sayısının 2851'den 5695'e, diğer ciddi klinik sonuçların (hastanede yatma, tıbbi müdahale gerekliliği vd) sayısının ise 26,596'dan 69,040'a ulaştığı belirtilmiştir^(13,18).

Sadece ABD'de meydana gelen her bir milyon ADR olgusunun yaklaşık 180 bini ölümlerle sonuçlanmaktadır⁽¹¹⁾. ADR'ları aynı zamanda büyük bir ekonomik yük de getirmektedir. Diğer hastalıklar ile karşılaştırıldığında örneğin obezite tedavisi için 45.8 milyar dolar, diyabet ve ilişkili hastalıkların tedavisinde yaklaşık 45.2

milyar dolar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için ise yaklaşık 135 milyar dolar harcanırken, ADR tedavisi için harcanan para 76 ile 177 milyar dolar arasında değişmektedir⁽¹⁸⁾. Öte yandan 1997-2007 yılları arasında piyasadan çekilen ilaç sayısı 20'nin üzerindedir ve uzun yıllar piyasada "iyi ilaç" olarak yer alan ürünlerin önemli riskleri nedeniyle geri çekilişi, hastaların da ilaca olan güvenlerini azaltmaktadır. Oysa ADR'lerin yaklaşık % 20-70'i önlenbilir kabul edilmektedir^(5, 6,9,11,16).

Ciddi ADR'na sıklıkla yol açan ilaçların değerlendirildiği çalışmalarda, antikuagülan ilaçların, diüretiklerin, non-steroid antiinflamatuarların, opioid analjeziklerin, antiepileptiklerin ve antibiyotiklerin en fazla ADR'na yol açan ilaçlar oldukları saptanmıştır^(2,4,9,12,21). İngiltere'de yapılan bir meta-analizde antibiyotikler 1998-2005 yılları arasında bildirilen bütün ADR'lerin % 12'sine neden olmuştur⁽¹⁵⁾. Yapılan başka bir çalışmada bir üniversite hastanesinin enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalar 9 ay boyunca takip edilmiş ve meydana gelen ADR olguları tespit edilmiştir. Buna göre antibiyotiklerin ADR'na yol açma sıklığı yaklaşık olarak % 8.2 bulunmuştur. Aynı çalışmada antifungal ve antitüberküloz ajanların ADR'na en çok yol açan antibiyotik grubu olduğu saptanmıştır⁽⁸⁾. Bir başka retrospektif çalışmada 1994-1999 yılları arasında hastaneye başvuran çocukluk çağındaki hastalar değerlendirilmiş, buna göre hastaneye başvuran 65,864 hastanın 565'inin sadece ADR nedeni ile hastaneye başvurduğu saptanmıştır. Bu analizde de en sık ADR'na yol açan ilaç grubunun ise opioidler, antiepileptikler ve antibiyotikler olduğu saptanmıştır⁽¹⁸⁾.

ADR: tanımı, tipleri ve izlenmesi

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) tanımına göre ADR, ilaçların profilaksi, tanı ya da tedavi amacı ile kullanıldıkları dozlarda ortaya çıkan, hedeflenmemiş ve zararlı etkiler olarak tanımlanmaktadır. Ciddi ADR ise ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatışa, hastanede kalış süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa, iş göremezliğe, doğumsal anomaliye yol açan advers etkilerdir. İlaç yan etkisini, ADR ile karış-

tırmamak gerekir. Yan etki, ilacın özellikleri arasında olan ama hedeflenmemiş etkileri ifade etmek için kullanılmaktadır^(3,11).

ADR'lerin bilimsel önemi olan 4 ana tipi bulunmaktadır. Bunlar A tipi, B tipi, C tipi ve D tipi advers reaksiyonlardır^(3,10).

A tipi reaksiyonlar, öngörülebilir veya beklenir niteliktedir, doza-bağımlıdır ve bu reaksiyonlardan kaçınılması mümkündür. Tüm ADR'ler içindeki yeri % 80-90'dır ve görülme sıklığı yaklaşık % 0.1 oranındadır.

B tipi reaksiyonlar ise öngörülemeyen, doza bağımlı olmayan, olağan-dışı olan ve potansiyel olarak daha ciddi reaksiyonlardır. Çok daha az sıklıkta meydana gelir ve kaçınılması çok mümkün olmayan reaksiyonlardır.

C tipi reaksiyonlar, uzun süreli tedavi sonucu ortaya çıkan istenmeyen etkilerdir (uzun süreli steroid kullanımının osteoporozu yol açması gibi).

D tipi reaksiyonlar ise gecikmiş tipdeki ADR'lerdir. Bu reaksiyon tipi, kullanılan bir ilaca bağlı geliştiği düşünülen teratogenesis ve karsinogenesisi ifade etmektedir.

Günümüzde ilaçların terapötik etkililik ve güvenlilik çalışmaları ruhsat öncesi dönemde ve Faz I-II-III çalışmaları ile değerlendirilmektedir. Bu çalışmalar genel olarak 500 ila 3000 gönüllü üzerinde yapılmaktadır. Bu nedenle daha az sıklıkta görülen advers ilaç etkilerini saptamak son derece güçtür. Örneğin 1/100 sıklıkta görülen advers ilaç etkileri bu dönemde saptanırken, 1/1000 oranında görülenler saptanamayacaktır^(17,19). Bu dönemde saptanan ADR'ı genellikle A tipidir. Ayrıca klinik çalışmalarda kullanılan hastalar son derece kontrollü ve standardize edilmiş koşullarda bu çalışmalara katılmış hastalardır. Gerçek hayatta kişilerin yaşam koşulları daha farklı olabilmektedir ve yaş faktörü, beslenme, gebelik, organ disfonksiyonları ve ilaç etkileşimleri gibi farklı ama ilaç tedavisini ve sonuçlarını etkileyen durumlarla karşı karşıya kalılabilmektedir. Bu nedenle ilaçların güvenliliği ile ilgili daha kapsamlı ve gerçekçi bilgiler ilacın ruhsat almasından ve pazarlanmasından sonra yapılan Faz IV çalışmaları, farmakoepidemiolojik araştırmalar ve spontan raporlamalar ile elde edilmektedir⁽¹⁷⁾. Yapılan

farmakoepidemiolojik çalışmalar da ayrıca ADR'lerin yaşlılarda, çocuklarda, kadınlarda, çoklu ilaç kullananlarda, birden çok hastalığı olanlarda, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ve hastanede yatan hastalarda daha fazla sıklıkta görüldüğünü ortaya çıkarmıştır^(2,5,12,15,21).

Farmakovijilans, kelime anlamı olarak, ilaç güvenliliği ile ilgili sorunların saptanması, izlenmesi, önlenmesi ya da en aza indirilmesi ile uğraşan, farmakoloji, toksikoloji ve epidemioloji başta olmak üzere, ilgi alanında ilacın bulunduğu bütün bilim dalları ile, endüstri ile, resmi otoriteyle ve ilgili diğer kuruluşlar ile yakın ilişki içerisinde olan, multidisipliner bir çalışma alanıdır. Farmakovijilans ve ilişkili çalışmalar, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre 1950'li yıllardan itibaren hızla gündeme getirilmeye başlanmış ama bu konu ile ilgili çalışmaların önemi, 1960'lı yılların başında başta Avrupa ülkeleri olmak üzere bütün dünyada yaşanan "talidomid" faciasından sonra anlaşılmıştır. Bu olaydan sonra başta ABD (1962) ve İngiltere (1964) olmak üzere ülkeler ilaçlarda güvenlik sorununa yönelik hukuki düzenlemeler yapmaya başlamışlardır. DSÖ'nün 1963'de başlayan girişimleri 1968'de Uppsala'da Uluslararası İlaç İzleme Merkezi'nin kurulması noktasına gelmiştir. Günümüzde bu merkezde veri tabanına kayıtlı 3.5 milyon olgu raporu bulunmakta ve 79 asil, 19 "associated" ülke üye olarak yer almaktadır. Ülkemizde ise başarısız TADMER (Türkiye advers etki izleme merkezi) deneyiminden sonra 22 Mart 2005'de yayımlanan "Beşeri ve Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" 30 Haziran 2005'de yürürlüğe girmiştir ve TÜFAM (Türkiye Farmakovijilans Merkezi) kurulmuştur. Ulusal farmakovijilans sisteminin öncelikli görevi; ADR'nin sistematik bir şekilde izlenmesi, bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması, ADR'nin yol açabileceği zararın en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınmasıdır^(7,10). Buna göre yeni ruhsatlandırılmış ya da ciddi advers etkileri ile tartışma konusu olan ilaçlar başta olmak üzere, tüm ilaçların advers etkileri ile ilgili veri toplamak ve konu ile

ilgili bilimsel araştırmalar yapmak ya da yaptırmak, risk altındaki topluluğu belirlemek, ADR ile ilgili veri değerlendirilmesi sonunda geri bildirimleri yapmak bu kurumun görevleri arasındadır. Sonuç olarak bu kurumun görevi, klinik kullanımda olan bütün ilaçların risk/yarar oranlarının bireysel ve toplumsal düzeyde mümkün olabilecek en iyi duruma getirilmesini sağlamaktır^(7,10).

ADR: nasıl önlenir?

Yukarıda da bahsedildiği gibi ADR'nin yaklaşık % 20 - % 70'i önlenir kabul edilmektedir^(6,9,11). Ancak ADR'yi belirlemek o kadar da kolay değildir. ADR'nin hastalıkların klinik tablosunu taklit edebildiklerinden, ilaç almakta olan bir hastada ortaya çıkan bir patolojik bulgu veya semptomun ilaca mı, tedavi edilen hastalığın kendisine mi, yoksa araya giren başka bir klinik olaya mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi önemlidir⁽¹⁾. Gözlemlenen bozukluk ilaca bağlı düşünülüyorsa, ilacı kesmek ya da dozunu azaltmak gerekebilir ama bu yaklaşım her zaman doğru olmayabilir. Bu nedenle ilaç ve ortaya çıkan klinik tablo arasında mutlaka nedensel ilişki kurulması gerekir. Bu nedenle ilaçla ilgili şu sorular sorulmalı ve yanıtları aranmalıdır: "Hasta daha önce ilacı kullanmış mı? Zaman süreci ADR için uygun mu? İlacı bırakınca reaksiyon kayboluyor mu? ADR için başka bir neden var mı? Ortaya çıkan etki öngörülen bir etki mi? Reaksiyon söz konusu ilaç için tipik mi?". Bu sorulara verilen yanıtla göre halen ADR kuşkusu sürüyorsa sağlık çalışanları 15 gün içinde buldukları ya bulunduğu kurumdaki farmakovijilans irtibat noktasına ya da doğrudan TÜFAM'a bildirmelidir. TÜFAM da gerekli değerlendirmeleri yaparak konuyu DSÖ'nün Uppsala'daki merkezine bildirir. Toplumun ADR'dan korumak için bu bildirimlerin büyük önemi bulunmaktadır^(1,7).

Bununla birlikte ADR'nin araştırıldığı çalışmalarda otoriteler farklı önlemlerin de üzerinde durmaktadırlar:

1. Bunlardan ilki ilaçlarla ilgili "koşullu ruhsatlandırma" (conditional approval) döneminden sonra ilaçlara kesin ruhsat onayının (full approval) verilmesi önerisidir. Çünkü, yu-

karıda da belirtildiği gibi ilacın ruhsat almasından önceki dönemde yapılan çalışmalar sınırlı bir dönemi kapsamaktadır. Koşullu ruhsatlandırma sayesinde ilacın kesin yaklaşık 30,000 ila 300,000 hastada denenmiş olacağı öngörülmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalar göstermiştir ki, ilaçların yaklaşık % 51'i ruhsat aldıktan sonra prospektüs değişikliğine uğramaktadır, % 20'nin etiketlerine uyarı ifadeleri konulmaktadır ve yaklaşık % 3-4 oranında da bir süre sonra piyasadan çekilmektedirler⁽¹⁷⁾.

2. Bir diğer önlem de ruhsat alma prosedürlerinde farmakoepidemiolojik çalışmaların zorunlu tutulması olabilir. Böylece ilacın tıbbi, toplumsal ve ekonomik sonuçlarını ortaya çıkarmak mümkün olabilir^(16,17).

3. İlaç tedavisinde istenen etkinliğe ulaşmak veya istenmeyen ilaç etkisinden korunmak için farmakogenetik önlemlerin önemi kavranmalı ve bu önlemler kliniğe yansıtılmalıdır⁽¹⁷⁾.

4. Farmakovijilans sistemlerinde kapsamlı yapılanmalar önerilmektedir. Örneğin ADR bilgisinin erken dönemde sağlmasına katkıda bulunan kompüterli erken uyarı sistemleri bazı ülkelerde kullanıma girmiştir^(17,19).

Sonuç olarak, yukarıda da bahsedildiği gibi henüz %100 güvenli olan bir ilaç yoktur. Bu nedenle hastalarımızı olası ADR'den korumak için konuya gereken önemi vermeliyiz. Bu bağlamda ADR konusu sürekli gündemde tutulmalı ve konu ile ilgili bütün sağlık çalışanları her fırsatta bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aydınkarahaliloğlu D, Kayaalp O: Farmakovijilans etkinliklerinde nedensellik ilişkisinin nicel olarak değerlendirilmesi, *IKU Derg* 2007;18:26-9.
2. Bordet R, Gautier S, Le Louet H et al: Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients, *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56(12): 935-41.
3. Calvey N: Adverse drug reactions, *Pharmacol* 2005;6(7):245-9.
4. Carleton BJ, Smith MA, Gelin MN et al: Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions, *Can J Pharmacol* 2007;14(1):45-57.
5. Davies EC, Gren CF, Mottram DR et al: Adverse drug reactions in hospitals: A narrative review, *Curr Drug Safety* 2007;2:79-87.
6. Ducharme MM, Boothby LA: Anaysis of adverse drug reactions for preventability, *Int J Clin Pract* 2006;61(1):157-61.
7. Eroglu L: Antibiyotik tedavisinin istenmeyen etkileri nasıl izlenmeli, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):18-22.
8. Gholami K, Parsa S, Shalviri G, Sharifzadeh M, Assasi N: Anti-infectives-induced adverse drug reactions in hospitalized patients, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(7):501-6.
9. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S et al: Which drugs cause preventable admissions to hospital ? A systematic review, *Br J Clin Pharmacol* 2006;63(2):136-47.
10. Kayaalp O: Farmakovijilans "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler" kitabında s.269-302, Hacettepe-Taş yayınevi, Ankara (2005).
11. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies, *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
12. Moore N, Lecointre D, Noblet C et al: Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine, *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(3):301-8.
13. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD: Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005, *Arch Intern Med* 2007;167(16):1752-9.
14. Patel H, Bell D, Molokhia M et al: Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005, *BMC Clin Pharmacol* 2007;7(9): 1-11.
15. Sardaş S, Akıcı A: Advers ilaç reaksiyonlarında farmakogenomiğin kliniğe yansımaları, *IKU Derg* 2007;18:34-8.
16. Strom BL: How the US drug safety system should be changed, *JAMA* 2006;295(17):2072-4.
17. Temple, ME, Robinson RF, Miller JC et al: Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients, *Drug Safety* 2004;27(11): 819-29.
18. Trontel A: Expecting the unexpected-drug safety, pharmacovigilance and the prepared mind, *N Engl J Med* 2004;341(14):1385-7.
19. Wysowski DK, Swartz L: Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions, *Arch Intern Med* 2005;165(12):

1363-9.
20. Zhang M, Holman CDJ, Preen D et al: Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in ol-

der Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003, Br J Clin Pharmacol 2006; 63(2):163-70.