

# ANTİBİYOTİĞİN EMNİYETİ VE GÜVENİRLİLİĞİNİN KLİNİĞE YANSIMALARI

Onur URAL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Konya

Antibiyotiklerin kullanımındaki temel özelliklerden ikisi emniyet ve güvenilirliktir. Bu iki özellik antibiyotik geliştirme aşamalarında da önemlidir.

Bu nedenle antibiyotığın emniyet ve güvenilirliğinin kliniğe yansımaları iki aşamada inceleyebiliriz;

1. Antibiyotığın geliştirilmesi aşaması (Ruhsatlandırma öncesi)
2. Antibiyotığın klinik kullanıma sunumu (Ruhsatlandırma sonrası)

## 1-ANTİBİYOTİĞİN GELİŞTİRİLMESİ AŞAMASI

Bu aşama klinik öncesi ve klinik deneme dönemlerine ayrılır:

a. Klinik öncesi değerlendirme

b. Klinik denemeler dönemi

b<sub>1</sub>-Birinci dönem(Faz-I)

b<sub>2</sub>-İkinci dönem(Faz-II)

b<sub>3</sub>-Üçüncü dönem(Faz-III)

b<sub>4</sub>-Dördüncü dönem(Faz-IV) ayrılır.

### a-KLİNİK ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Yeni ilaç bulunması ve geliştirilmesi ile uğraşan kurumlarda yılda binlerce kimyasal madde sentezlenir ve bunların büyük bir kısmı klinik öncesi denemeler sonucunda elimine edilir. Genellikle birkaç tane klinik denemeye tabi tutulmaya değer bulunur.

Yeni sentez edilen maddeler, genellikle toksite deneylerine tabi tutulmadan önce TARAMA TESTLERİNE tabi tutulur.

### TARAMA TESTLERİ

Öngörülen etkiye göre çok çeşitli tarama testleri vardır. Tarama testlerinin ortak özellikleri şunlardır:

1. Basit olmalı, kısa sürede orta derecede eğitim görmüş teknisyenler tarafından yapılabilmesi
2. Ucuza çıkmalı
3. İnsanda kullanılacağı durumla ilgili etki için özgül olmalı ve bu etkiyi **güvenilir bir şekilde** ortaya çıkarmalıdır.
  - İlacın farmakolojik etki profili saptanır,
  - Doz bağımlı yan etkileri,
  - Toksik etkileri incelenir,
  - İlacın etki etmesi istenen organ veya sistem dışındaki organ ve sistemler üzerindeki (özellikle yaşamsal önemi olanlar) etkileri araştırılır.

### TOKSİSİTE DENEYLERİ

Bu basamakta deney hayvanlarında ilaç adayı bileşiklerin farmakolojik ve toksik etkilerinin doz ile ilişkili olarak bir profili ortaya çıkartılır.

Bulunan toksik etki öngörülen farmakolojik etkinin bir "uzantısı" ise yani onun doza bağlı olarak artmış şekli ise, bu durum ilaç için bir sakınca sayılmayabilir. Ancak incelenen madde, farmakolojik etki-

si ile ilişkisi olmayan ve özellikle ufak dozlarda ortaya çıkan toksik etkiler gösteriyorsa, bu durum insanda kullanılma şansını azaltır.

Toksiste incelemeleri 3 şekilde olur:

### 1-Akut toksisite deneyleri:

İlacın belirli tek dozlarından sonra çabuk ortaya çıkan toksisiteyi ve bundan en fazla etkilenen organları saptamayı hedefler.

### 2-Subakut ve kronik toksisite deneyleri:

Uzun süre tekrarlanan şekilde verilen ilacın dayanç gösterilen dozu saptamayı ve toksisite halinde en fazla etkilenen organları belirlemeyi amaçlar. Kronik toksisite deneyleri için en az 3 aylık bir süre önerilmektedir.

### 3-Özel toksisite çalışmaları

- a. Reprodüktif toksisite (teratojenitesi dahil)
- b. Mutajenik etki (genotoksiste)
- c. Kanserojenik etki.

Hayvanlardaki toksisite verilerinin insanlarda öngörülen değerin kısıtlı olduğu unutulmamalıdır.

### b-KLİNİK DENEMELER DÖNEMİ

Klinik denemelerin amacı, yeni ilacın

- 1- Öngörülen tıbbi kullanılış yerindeki etkinliğini (Efikasitesinin) kanıtlanması
- 2- İnsandaki istenmeyen yan etkilerini yani **GÜVENLİLİĞİNİ** belirlemek
- 3- Aynı amaçla kullanılan ilaçlara göre etkinliğini, yarar/zarar oranını kıyaslamaktır.

Yeni araştırma ilaçlarının klinik denemeleri üç dönemde (fazda) yapılır. Birinci dönem (Faz-I) denemeleri:

Bu dönemde ilacın insana ilk olarak uygulanması söz konusudur. Bu döneme ait çalışmaların başlıca 3 amacı vardır.

- 1- İnsanın ilaca karşı dayanımı saptamak, özellikle kullanılacak dozun üst sınırını belirlemek (MTD: Maksimum tolere edilebilir doz)
- 2- İlacın vücuttaki yazgısını, yani farmakokinetik özellikleri saptamak
- 3- İlacın istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmak.

Faz-I denemelerine başlamadan önce ilk aşama, **insana verilecek ilk dozun saptanmasıdır**. İlk dozun belirlenmesinde klinik öncesi deney verileri, klinik farmakolojik deneyim önemli rol oynar.

Öznelde ilacın güvenliliği ve tolere edilebilirliği ile ilgili olarak yaşamsal fizyolojik parametreler (EKG ve EEG dahil), hematolojik (koagülasyon dahil) laboratuvar incelemeleri, karaciğer, böbrek, pankreas fonksiyonları, kas enzimleri ve metabolizma ile ilgili testler yapılır.

İkinci dönem (Faz-II) denemeleri:

Genellikle sağlam öznelere saptanan tolere edilebilir dozla ve varsa yerini tutucu farmakolojik etki ile ilgili verilere göre, kısıtlı sayıda (genellikle birkaç yüz kadar) hasta üzerinde, **ilacın klinik etkinliği ni ve güvenliliğini** kanıtlamak için temel araştırmalar yapılır.

Bu döneme bazı kaynaklarda **etkililik ve güvenlilik inceleme dönemi** de denir.

Faz-I'de tolere edilebilir doz tespit edilirler (gönüllülerde).

Faz-II'de terapötik doz aralığı bulunur (hastalarda).

Faz-II'deki kontrollü denemelerdeki amaç; esas olarak ilacın **etkililik ve güvenliliğinin**, çok fazla yatırım ve emek gerektiren Faz-III denemelerinin yapılabilirliğini, verimliliğini ve haklılığını, kısaca yapmaya değer olduğunu kanıtlamaktır.

Faz-II'nin hastalarda etkili dozu ve doz aralığını bulmaya yönelik bölümüne (Faz-IIa) denir. Bu periyotta saptanan dozlarla yeterli deneyim kazanmak ve etkinliği pekiştirmek için kontrollü denemelerin yapıldığı bölümüne Faz-IIb denir.

Üçüncü dönem (Faz-III) denemeleri:

Çok sayıda hasta ile yapılır.

- İlacın terapötik etkinliğinin, yan tesirleri ve yarar/zarar oranı gibi güvenlikle ilgili parametrelerinin saptanmasına, etkililik ve güvenlilik bakımından diğer ilaçlarla kıyaslanmasına yöneliktir.
- Bu döneme **karşılaştırmalı tedavi ve güvenlilik inceleme dönemi** adı da verilir.

Deneme süresi Faz-II'den uzundur. Süreyi kısa tutmak ve fazla sayıda hastada uygulamak için, ilaç aynı protokole göre ve aynı zamanda çok sayıda hastanede başlanır (Çok merkezli çalışma).

## 2-ANTİBİYOTİĞİN KLİNİK KULLANIMA SUNUMU

Bu dönem Faz-IV çalışmaları ile başlayan dönemi ve sonrasını içerir. Bu dönemi 2'ye ayırabiliriz:

- a- Pazarlama sonrası gözetim (surveys) çalışmaları
- b- İlacın yeni kullanım şekilleri için geliştirme çalışmaları
- b<sub>1</sub>-Yeni endikasyon çalışmaları
- b<sub>2</sub>-Yeni veriliş yolu yöntemleri çalışmaları
- b<sub>3</sub>-Yeni hasta popülasyonu çalışmaları (Gebeler, emziren kadınlar)

Faz-IV çalışmaları sırasında;

- İlaç etkileşimleri
- Kombinasyon çalışmaları
- Genişletilmiş güvenlik çalışmaları
- Tohumlama (Seeding) çalışmaları da yapılır.

Pazarlama sonrası surveyans çalışmalarının artması farmakovijilans disiplini geliştirmiştir. Farmakovijilans, ilaçların istenmeyen etkilerini izleme, önleme ve bu etkilerini gerçekten ilacın alınmasıyla nedensel ilişkisinin olup olmadığı, ilişki varsa bunun derecesini araştırma ile uğraşan bir çalışma alanıdır.

İlaçların istenmeyen etkileri için yan tesir de kullanılır. Yan tesir (etki) deyimi, toksik etkileri kapsamaz. Bu amaçla **ters ilaç reaksiyonları ve ters olay deyimleri** kullanılmaktadır.

Ters ilaç reaksiyonları ilacın kullanılma amaçları olan tedavi, profilaksi, tanı veya fizyolojik fonksiyonları değiştirmek için, normal dozlarda verilmesi durumunda insanda ortaya çıkan istenmeyen, çoğu zaman zararlı olan ilaç yanıtlarıdır.

Ters olay: Bir farmasötik ürün verilen hastada ortaya çıkan ve verilen ilaçla mutlaka nedensel ilişki göstermesi gerektirmeyen herhangi bir tıbbi olaydır.

### Ters reaksiyonların 2 ana tipi vardır:

A-tipi ters ilaç reaksiyonları: İlacın normal dozlarda verilmesi ile ortaya çıkan, fakat istenmeyen farmakolojik etkilerine veya istenen

farmakolojik etkisinin aşırı olmasına bağlı olağan sayılan yanıtlardır.

B-tipi reaksiyonlar: İlacın bilinen farmakolojik etki profilinden ve ya toksikoloji profilinden beklenmeyen reaksiyonlardır.

A-tipi reaksiyonlar **öngörülebilir-doza bağımlıdır-kaçınılması mümkündür.**

B-tipi reaksiyonlar **öngörülemez-doza bağımlı olmayan, olağan dışı, daha ciddi reaksiyonlardır.**

Ciddi ters olay veya ciddi ters ilaç reaksiyonu tanımı,

-Herhangi bir dozda meydana gelen

- \* Ölümüne neden olan veya
- \* Yaşamı tehdit eden veya
- \* Hastaneye yatırılmayı gerektiren veya hastanede kalış süresini uzatan veya
- \* Kalıcı veya belirgin yetiyitimi/sakatlık yapan veya
- \* Konjenital anomali, doğuştan sakatlık yapan herhangi bir ters tıbbi olaydır.

İnsanlarda toksisite incelemeleri bakımından Faz-IV çalışmalarının önemi:

Bir çok yeni ilaç ruhsatlandırılıp pazarlanmasından kısa veya uzunca bir süre sonra, ciddi veya yaşamı tehdit eden ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğunun görülmesi, pazarlama sonrası gözetim çalışmaları ile mümkün olmuştur. Bu sayede ilaçlar kullanımdan kaldırılmış veya üreticileri tarafından geri çekilmiştir.

Farmakovijilans sistemlerinin gelişmesi:

Farmakovijilans alanında ilk sistematik çalışmalar ABD'de kloramfenikolün aplastik anemi yaptığının saptanması üzerine Amerikan Tıp Birliği tarafından başlatılmıştır. 1952'de bu kuruluş ilaca bağlı kan diskrazisi olgularını toplamaya, 1960'da da FDA ters ilaç reaksiyonlarına ait bildirimleri toplamaya başlamış.

1961'de Almanya ve bazı Avrupa ülkelerinde bir uyku ilacı olarak gebelerde de kullanılan talidomide bağlı görülen, yüzlerde kongenital anomali, ekstremite sakatlığı, Faz-IV'ün pazarlama sonrası gözetiminin (surveys) ve farmakovijilansın önemini arttırmıştır.

1992'de temofloksasine bağlı hemolitik anemi olgularının sıklığındaki artış ilacın firma tarafından toplatılmasına neden olmuştur.

1999'da travofloksasin, ciddi karaciğer yetmezliğine bağlı 14 olgunun rapor edilmesi üzerine, üretici firma ilacını toplatmıştır.

Antibiyotiklerin kullanıldığı kişilerdeki

- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Gebelik
- Laktasyon emniyet ve güvenliliği etkileyen dönemlerdir. Bu dönemlerde veya durumlarda antibiyotik seçerken veya kullanırken dikkatli olunmalıdır.

### Karaciğer hastalarında antibiyotiklerin emniyet ve güvenlilikle kullanımı:

Karaciğer hastalarında ilaç kullanımı, altta yatan karaciğer hastalığının niteliği ve kullanılacak ilaçlar tarafından belirlenen kompleks bir olaydır. (Hepatosellüler fonksiyon bozukluğu, dolaşım özelliğinin değişmesi, biliyer sekresyonlarda bozukluk, sıvı volümü artışı, hormonal değişiklikler gibi)

İleri derecede karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yerine böbrek yolu ile atılan ilaçlar seçilmelidir.

### Böbrek yetmezliği olan hastalarda antibiyotiklerin emniyet ve güvenlilikle kullanımı:

Böbrek yolu ile atılan antibiyotiklerin çoğunun toksik-terapötik doz aralığı geniştir. Bunlarda doz ayarlaması kreatinin klirensine göre yapılır.

Doz ayarlaması toksik-terapötik doz aralığı dar olan aminoglikozid gibi antibiyotiklerde daha önemlidir.

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması 2 şekilde yapılabilir;  
1-Yükleme ve idame doz:

Böbrek yolu ile atılan antibiyotikler için gerekirse yükleme doz yapılır. İdame doz kreatinin klirensine göre yapılır.

Orta derecede böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi: 40-60 ml/dk) günlük doz yarısı kadar azaltılır, doz aralığı değiştirilmez.

Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi: 10-40 ml/dk) günlük doz yarısı kadar azaltılır, doz aralığı 2 kat uzatılır.

2-Aminoglikozid dozu:

Aminoglikozidlerin toksik-terapötik doz aralığı dar olduğundan ve böbrek toksite potansiyeline sahip olduğundan, böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Günlük doz tek defada verilmelidir.

İdrarda renal tubuler silindir takibi, aminoglikozid toksitesini kreatinin klirensine göre daha duyarlı bir şekilde gösterir.

#### **Gebelik ve laktasyonda antibiyotiklerin emniyet ve güvenlilikle kullanımı:**

Gebelik ve laktasyon döneminde antibiyotik kullanımı olağanüstü dikkat gerektirir. FDA tarafından ilaçların fetal yaşamdaki olumsuz etkilerinin sınıflaması şöyledir:

Kategori A: Kontrollü insan çalışmalarında risk gösterilememiş (Özellikle gebeliğin ilk 3 ayında ve sonraki aylarında fetal risk olduğu gösterilmediği gibi, olasılıkta yoktur.)

Kategori B: İnsanlarda risk kanıtı yok. Bu gruptaki ilaçlar için özellikle ilk trimestire ait kontrollü ve kesin sonuçlar veren insan çalışmaları yoktur. Hayvan deneylerinde risk gösterilmemiştir.

Kategori C: Bu grupta hayvanlarda olumsuz fetal etkiler (teratojenik, embriyosidal) gösterilmiştir. Gebelerde kontrollü araştırma yoktur. Yeterli hayvan ve insan çalışması bulunmamaktadır. Olası yarar, oluşabilecekleri fetal riski dengelediklerinde kullanılmalıdır.

Kategori D: İnsanda fetal risk vardır. Ancak sağlayacağı maternal yarar nedeni ile, taşıdığı fetal riskle rağmen gebelerde kullanılabilir.

Kategori X: İnsan ve hayvan çalışmalarında fetal anomaliler belirlenmiştir.

Sonuç olarak antibiyotiklerin emniyet ve güvenilirliği, ilacın sentezinden kullanımına kadar olan dönemlerde olduğu gibi, kullanıma sunulduktan sonra da önemini devam ettirmektedir. Böylece antibiyotiklerin daha uygun endikasyonlarda, konağa ait özel durumlarda (karaciğer yetmezliği, gebelik vb) güvenle kullanımı ortaya çıkmaktadır.

Piyasaya sürülmeden ortaya çıkan emniyet ve güvenliliği zedeleyen problemleri, o ilacın ruhsatlandırma aşamasına gelmemesi ile sonuçlanır. Piyasada kullanılan antibiyotiklerin emniyet ve güvenliliği ile ilgili problemler kullananlar için yaşamı tehdit edebilecek olaylara ve sonuçta ilacın piyasadan toplatılmasına neden olmaktadır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Kayaalp SO. Yeni ilaç bulma yolları. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2001. 1-10.

2. Kayaalp SO. İlaç geliştirmede klinik çalışma dönemleri ve farmasötik geliştirme. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2001. 20-39.
3. Kayaalp SO. Klinik öncesi değerlendirme. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2001.11-9.
4. Kayaalp SO. Farmakovijilans. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2001. 238-57.
5. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. Discovery and development of drugs. Clinical Pharmacology. Eight edition, Churchill Livingstone, New York. 1997, 40-6.
6. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. Evaluation of drugs in man. Clinical Pharmacology. Eight edition, Churchill Livingstone, New York. 1997, 47-63.
7. Kuhlmann J. Drug development process. European clinical pharmacology summer school. October.31-November.4, 2001. Antalya. 44-56.
8. Wensing G. First use in man and early evaluation of efficacy and safety. European clinical pharmacology summer school. October.31-November.4, 2001. Antalya.57-66.
9. Thuermann PA. Good clinical practise. European clinical pharmacology summer school. October.31-November.4, 2001. Antalya.75-8.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Method end measurement in pharmacology. Pharmacology. Fourth edition, Churchill Livingstone, Edinburgh. 1999. 47-60.
11. İbrahimoğlu L. Gebelikte antibiyotik kullanımı. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri (Ed. Yalman A). Lugas Yayıncılık, İstanbul, 1993;109-20.
12. Şimşek SA. Antimikrobiklerin böbreğe istenmeyen etkileri. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri (Ed. Yalman A). Lugas Yayıncılık, İstanbul, 1993;196-208.
13. Köksal İ. Antimikrobiklerin karaciğere istenmeyen etkileri. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri (Ed. Yalman A). Lugas Yayıncılık, İstanbul, 1993; 209-17.
14. Eroğlu L. Antimikrobik ilaçların istenmeyen etkilerine genel bakış. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri (Ed. Yalman A). Lugas Yayıncılık, İstanbul, 1993; 156-63.
15. Altıparmak MR, Apaydın S. Böbrek yetersizliğinde antimikrobik tedavi. Günümüzde antimikrobik tedavi. (Editörler, Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A), Em Ofset, İstanbul, 1998, 159-67.
16. Sonsuz A. Karaciğer hastalarında antibiyotik kullanımı. Günümüzde antimikrobik tedavi. (Editörler, Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A), Em Ofset, İstanbul, 1998, 168-71.
17. Çepni İ, İdil HM. Gebelikte ve emzirme döneminde antimikrobik kullanımı. Günümüzde antimikrobik tedavi. (Editörler, Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A), Em Ofset, İstanbul, 1998, 172-86.
18. Akova M. Renal yetmezlik ve antibiyotik kullanımı. Klinik uygulamada antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar. (Ed. Akalın E). Feryal Matbaası, Ankara, 1994; 338-48.
19. Uzun Ö, Akalın HE. Kronik karaciğer yetmezliği ve antibiyotik kullanımı. Klinik uygulamada antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar. (Ed. Akalın E). Feryal Matbaası, Ankara, 1994; 347-54.
20. Uzun Ö, Ünal S. Gebelikte antimikrobiyal tedavi ilkeleri. Klinik uygulamada antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar. (Ed. Akalın E). Feryal Matbaası, Ankara, 1994; 355-64.