

Doç. Dr. Esra Arun Özer
TC Sağlık Bakanlığı
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenidoğan Kliniği

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA RUHSAT DIŞI (OFF-LABEL) İLAÇ KULLANIMI

Çocukluk yaş grubunda önemli miktarda ilaç tüketimi olduğu ve çocuklarda ilaçlara bağlı çok sayıda sorunların geliştiği ve bu sorunların önemli bir kısmının önlenabilir durumlar olduğu bildirilmektedir (1-4). Çocukluk çağında gerek hastanede, gerekse birinci basamak sağlık hizmeti sırasında, reçete edilen ilaçların sıklıkla ruhsat dışı (“off-label”) ve/veya lisanssız (“unlicensed”) olarak uygulandığı bir gerçektir. Ruhsat dışı ilaç kullanımı; bir ilacın yasal otoriteler tarafından onaylanmamış endikasyonda, yaş grubunda, dozda ya da uygulanma şeklinde (veriliş yolunda) reçete edilmemesi anlamını taşır (5). Lisanssız ilaçlar ise ilaç üretim izni olmaksızın üretilen ürünleri ifade eder (6). Bununla beraber ruhsatsız ve lisanssız ilaç tanımlamaları için kesin bir fikir birliği yoktur (7). İlaç ürün bilgisinde, belirli yaş gruplarında doz bildirilmeyen ilaçları lisanssız kabul eden görüşler olduğu gibi, bu ilaçları ruhsatsız olarak kabul eden görüşler de bulunmaktadır (8-10).

İlaçların ruhsat almasının önemi, ilaç güvenliliğinin, etkililiğinin ve kalitesinin artırılması anlamına gelmektedir. Tüm dünyada çocukluk çağında ruhsatsız ilaç kullanım sıklığının %11-79 arasında değiştiği bildirilmektedir (11-14). Araştırmalarda yer alan çocukların yaş grubuna göre ruhsatsız ilaç kullanım sıklığı değişmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ruhsatsız ilaç kullanım oranlarının %90’a vardığı rapor edilmektedir (15). İlaç endüstrisi çocukluk çağında ilaç kullanımı için, ayrıca ruhsatlandırma başvurusunda bulunmaktan kaçındığından, yenidoğan döneminde ruhsatsız ilaç kullanımı adeta bir kural haline gelmiştir. Bu durum yenidoğan bebekleri büyük çocuklara göre daha da riskli bir duruma sokmaktadır.

Çocuklarda ruhsatsız olduğu halde yaygın olarak kullanılan bazı ilaçların zararlı olduğuna dair kanıtlar çok azdır. Bu ilaç tedavileri standart tedavi yaklaşımı olarak da kabul edilmektedir. Örneğin albuterol, çocuklarda ruhsatsız olmasına rağmen, 27 yıl gibi uzun bir süre yaygın olarak kullanılmış, ancak 2008 yılında ruhsat alabilmiştir. Bazı ilaçlar ise önceden ruhsatsız olarak çocuklarda yaygın olarak kullanılmış olsa da, daha sonra etkisiz olduğu ya da ciddi yan etkileri olduğu görülerek kullanımlarından vazgeçilmiştir. Örneğin yenidoğan ve çocuklarda gastrik motiliteyi arttırmak için yaygın olarak kullanılmış olan bir ilaç

("cisapride"), yaşamı tehdit eden aritmilere neden olduğu saptandığından piyasadan çekilmiştir (16).

İlaçların metabolizması, dağılımı ve atılımı çocuklarda erişkinlerden farklı olduğu gibi, farklı yaş grubundaki çocuklarda da önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Örneğin yenidoğan bebekler ve 6 aydan küçük süt çocuklarında mide boşalma zamanı daha uzundur. Safra fonksiyonları yenidoğan döneminde yetersizdir. Glomerüler filtrasyon oranı yenidoğan bebekte yaklaşık 2-4 ml/dakika/1,73 m² iken, prematüre bebeklerde 0,6-0,8 ml/dakika/1,73 m² kadar düşük düzeyde olabilir. Yaşamın ilk iki haftasında glomerular filtrasyon oranı hızla artar ve 8-12. ayda erişkin seviyesine ulaşır (17). İlaç metabolizmasındaki farklılıklardan dolayı, çocuklarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarına ve ilaç toksisitesine daha sıklıkla rastlanılır. Etkililiği ve güvenliliği test edilmeden ruhsatsız olarak kullanılan ilaçların, çocuklarda daha sıklıkla istenmeyen ilaç reaksiyonlarına ve ilaç toksisitesine neden olacağı aşıkardır.

Uzun yıllar çocuklarda ilaç çalışmalarının yapılmasına dair etik ve yasal engellerden dolayı, ilaç araştırmalarının yapılamamış olması, çocuklar için uygun dozda, etkili ve güvenli ilaçlara erişimi engellemiştir. Gerek Amerika Birleşik Devletleri, gerekse Avrupa Birliği ülkelerinde 2000'li yıllardan sonra çocuklar üzerinde yapılacak araştırmalarla ilgili kuralların yeniden gözden geçirilmesi, etik kurallar çerçevesinde çocuklarda güvenli ve etkili ilaçların geliştirilmesi için araştırmaların desteklenmesi görüşü benimsenmiştir (18, 19). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 24 Aralık 2010 tarihinde yayınlanan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda ve 19 Ağustos 2011 tarihinde yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'te, çocukluk yaş grubunda yürütülecek klinik araştırmalarda aranması gerekli koşullar, etik yaklaşımlar belirtilmiştir.

Çocuklarda uygulanacak ilaç araştırmalarını düzenlemeye yönelik kılavuz ve kuralların başlıca amaçları şunlardır:

1. Çocuklarda kullanılacak ilaç geliştirilmesini kolaylaştırmak, ilaçların kalitesini sağlamak,
2. İlaçların çocuklarda kullanımının etik olarak araştırılması ve uygun şekilde yetki alınmasını sağlamak,
3. Çocuklarda kullanılan ilaçlar ile ilgili gereksiz araştırmaları önlemek,
4. Erişkinlerde kullanılan ve yararı gözlenen ilaçların çocuklarda kullanılmasında gecikmeyi önlemek,
5. Prematüre bebekler gibi özel hasta gruplarında uygun ilaç kullanımının geliştirilmesini ve uygun dozların tespitini sağlamak.

Erişkinler için üretilen, ancak çocuk hastalarda ruhsatsız olarak kullanılmakta olan çok sayıda ilacın önemli sorunlarından birisi de, ilaçların çocuklara uygun farmasötik formulasyonda üretilmemesi, bu nedenle de çocuk hastalarda uygulama zorlukları ve doz ayarlamasında sorunlara yol açmasıdır. Erişkinler için üretilmiş formülasyonlar çocuklara uygulanırken, dilüsyon hazırlanması sırasında oluşabilecek hatalar gibi nedenlerden dolayı, ilaçlar etkili dozda alınamayabilir ya da doz aşımına bağlı zehirlenme durumları ortaya çıkabilir. Özellikle yenidoğan bebekler gibi küçük yaş gruplarında bu tür hatalı ilaç uygulamaları daha sıklıkla görülmektedir.

Çocukların ilaçlara maruziyeti fetal dönemde başlamaktadır. Gebelerin %92-100'ü reçeteli olarak, %65-80'i kendileri tercih ederek ilaç kullanmaktadır (20). Gebelikte alınan ilaçların önemli bir kısmının fetus üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır. Ayrıca bu ilaçların, çocukların ileri yaşlarında sorunlara yol açıp açmadığı da genellikle iyi bilinmemektedir. Çocuklarda olduğu gibi, fetus üzerinde de ilaç araştırmalarının yapılması, etik ve tıbbi açıdan son derece güçtür.

Sonuç olarak iyi düzenlenmiş, güvenli ve etik ilaç araştırmalarının çocuklarda gerçekleştirilmesi ve çocukluk çağında kullanılacak ilaçların da geliştirilmesi ve ruhsatlandırılmasına önem verilmesi, gelecekte ilaç ile ilgili çalışmaların önceliklerinden biri olmalıdır. Bu sayede çocuklarda ruhsatsız ilaç kullanımının önüne geçilebileceği gibi; çocuklar için kaliteli, etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin de ortaya konulması sağlanabilecektir.

Kaynaklar

1. Madsen H, Andersen M, Hallas J. Drug prescribing among Danish children: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 159-165.
2. Ufer M, Rane A, Karlsson A, Kimland E, Bergman U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 779-783.
3. Easton LK, Colin BC, Brien JE. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 611-615.
4. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi A, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:77-83.

5. Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358:1427-1429.
6. Kimland E, Bergamn U, Lindemalm S, Böttiger Y. Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 527-532.
7. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Research* 2008; 58: 316-322.
8. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Prescription of drugs not appropriate for children in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Rio J* 2003; 79 : 397-402.
9. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr* 2000; 7: 143-7.
10. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries. European network for drug investigation in children. *BMJ* 2000; 2: 595-7.
11. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.
12. Shah S, Hall M, Goodman D, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 282-290.
13. Chalumeau M, Treluyer J, Salanave B, et al. Off label and unlicensed drug use among French Office based pediatricians . *Arch Dis Child* 2000; 83: 502-505.
14. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care : a retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:349-353.
15. Jacqz-Aigrain E. Drug policy in Europe Research and funding in neonates: Current challenges, future perspectives, new opportunities. *Early Hum Dev* 2011; 87 : S27-30.
16. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965-968.
17. Kearns G, Abdel-Rahman S, Alander S, Blowey D, Leeder J, Kauffman R. Developmental pharmacology-drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349:1157-67.

18. American Academy of Pediatrics Committee on drugs. Uses of drugs not described in the package insert (Off-label uses). *Pediatr* 2002; 110: 181-183.
19. The Paediatric Regulation. <http://eur-lex.europa.eu>
20. Kacew S. Effect of over-the counter drugs on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 1999; 1: 75-80.