

# İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişimi yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor

## A new era begins in risk communication regarding drug use in pregnancy: Changes in FDA pregnancy risk categories

Yusuf Cem Kaplan<sup>1</sup>, Hüseyin Can<sup>2</sup>, Ömer Demir<sup>3</sup>, Barış Karadaş<sup>4</sup>, İsmail Yılmaz<sup>5</sup>, Tijen Kaya Temiz<sup>6</sup>

### Özet

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), gebelik risk kategorilerinin geliştirilmesi ve kullanıma sunulmasından 29 yıl sonra, mevcut risk kategorizasyonunun gebelikteki ilaç kullanımına dair riskleri tanımlamakta ve iletmede yeterli olmadığına karar vermiştir. 29 Mayıs 2008'de Amerikan Resmi Gazetesi'nde yayınladığı yönetmelikle, FDA, ilaçların gebelik ve emzirme dönemindeki risklerine dair yeni bir anlatım metoduna geçileceğini, bu anlatımın "öyküleştirilmiş" şekilde olacağını, metnin risk özeti, klinik olarak göz önüne alınması gereken durumlar ve veriler gibi alanlara ayrılacağını duyurmuştur. Bu yazı ile aile hekimlerinin bu konudaki bilgi ve farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** USFDA, gebelik, ilaç kullanımı, risk, teratojenite.

### Summary

Twenty nine years after the introduction of Pregnancy Risk Categories, U.S. Food and Drug Administration (FDA) concluded that categories were not successful at conveying the possible risks of drug use in pregnancy. FDA announced its second generation approach to labeling drugs for use in pregnancy and lactation with the publication of Proposed Rule for Pregnancy and Lactation Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products on May 29, 2008. The proposed rule is designed as a narrative text containing elements such as fetal risk summary, clinical considerations and data. This manuscript aims to increase information and awareness of family practitioners on this subject.

**Keywords:** USFDA, pregnancy, drug use, risk, teratology.

Gebelik, mümkün olan en sağlıklı şekilde geçirilmesi gereken bir dönem olarak algılandıkça, sadece sağlıklı kadınlar tarafından yaşanan bir süreç değildir. Anne adayında daha önceden bulunan kronik rahatsızlıklar ya da gebelik döneminde ilk defa teşhis edilen bir hastalık gebelikte ilaç kullanımını gerekli kılabilir. Gebelikte ilaç kullanımını sıklıkla giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda ülkelere göre değişmekle birlikte gebelerin %80-90'ının en az bir reçeteli ya da tezgah üstü satılan ilaç kullandıkları bilinmektedir.<sup>[1,2]</sup> Gebelerin kullandıkları ilaç çeşidi de geçen yıllar içinde artmıştır. Gebelikte herhangi bir dönemde kullanılan ilaç çeşidi 1976-78 yıllarında ortalama 2,5 iken, 2006-2008 yıllarında bu oran 4,2'ye yükselmiştir.<sup>[2]</sup>

20. yüzyılın sağlık alanındaki en büyük facialarından biri kuşkusuz "Talidomid Faciası"dır.<sup>[3]</sup> 1954'te CIBA tarafından sentezlenen 1957 yılında piyasaya sürülen talidomid, aralarında İngiltere ve Kanada gibi ülkelerin de bulunduğu 50'den fazla ülkede gebeler tarafından sedatif ve antiemetik etkinliği nedeni ile yaygın şekilde kullanılmış ve 10.000'den fazla bebeğin başta ekstremitelerdeki defektleri olmak üzere çeşitli konjenital malformasyonlarla doğmasına neden olmuştur.<sup>[4]</sup> Avrupa'da 1961 yılında, Kanada'da ise 1962 yılında piyasadan çekilmiştir. 1965'te bir Eritema Nodosum Leprosum (ENL) olgusunda etkinliği fark edilen Talidomid, FDA tarafından 1998'de ENL tedavisinde, 2006 yılında ise Multipl Myelom tedavisinde kullanılmak üzere, fetal maruz kalımı engelleyecek sıkı önlemler

1) İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, Doç. Dr., İzmir

2) İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yrd. Doç. Dr., İzmir

3) Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr., İzmir

4) İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yrd. Doç. Dr., İzmir

5) İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, Uzm. Dr., İzmir

6) İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, Prof. Dr., İzmir

alınması şartıyla onay almıştır.<sup>[5]</sup> Şu anda aralarında ülkemizin dahil olduğu birçok ülkede ENL, deri hastalıkları ve çeşitli kanser tiplerinde kullanılmak üzere onaylı bir ilaçtır.

“Talidomid Faciası” birçok ülkede ilaçların piyasaya sunulmadan önce teratojenik potansiyellerinin yeterli şekilde test edilip edilmediği konusunda önemli bir ilgi ve farkındalık ortaya çıkarmıştır. Birçok ülkede sağlık otoriteleri ilaçların piyasaya sürülmeden önceki testlerin gerekliliklerinin neler olması gerektiğini tekrar değerlendirerek düzenlemeler yapmıştır.<sup>[6]</sup> Bu düzenlemelerle prelinik deneysel hayvan çalışmalarının ve gebelerdeki maruziyetlerle ilgili çalışmaların sayısında önemli bir artış olmuştur. 1970’lere gelindiğinde klinisyenler, kalitesi çalışmadan çalışmaya değişen ciddi bir bilgi yükü ile karşı karşıya kalmışlardır.<sup>[6,7]</sup>

FDA gebelik risk kategorileri (1979) tam da bu noktada ilaçların gebelikteki etkilerine dair gerçekleştirilmiş olan deneysel hayvan ve insan çalışmalarının sunulma biçimine bir standardizasyon getirme çabası olarak ortaya çıkmıştır.<sup>[6,8]</sup> Üreticilerin sistemik olarak emilime uğramayan ya da fetüs üzerine olumsuz etkileri olmadığı kesinlikle bilinen tüm ilaçlar dışındaki ilaçlar için prospektüste FDA gebelik risk kategorileri bulundurmaları zorunlu tutulmuştur.<sup>[9]</sup> (Tablo 1)

1990’lı yılların ortalarına doğru FDA gebelik risk kategorilerinin önemli eksiklikleri olduğu Teratoloji Derneği üyeleri ve klinisyenler tarafından vurgulanmaya başlamıştır. Teratoloji Derneği’nin önemli çabaları ile FDA yetkilileri söz konusu eksiklikleri tartışmak için 1997 Eylül’ünde bir forum

düzenlemiştir. Forumda aşağıdaki eleştiri ve değerlendirmeler yapılmıştır.<sup>[6,8,9]</sup>

- Kategoriler, fazlasıyla basitleştirilmiş bir risk anlatımı nedeni ile riski iletmede yetersiz kalmaktadır.
- Kategoriler A’dan X’e gidildikçe riskin arttığı gibi bir algı ortaya çıkarmaktadır.
- Kategoriler aynı kategoride yer alan ilaçların teratojenik etki potansiyellerinin benzer olduğuna dair yanlış bir algıya neden olmaktadır.
- Kategoriler olası istenmeyen etkileri, etkinin şiddeti, insidans ya da maruziyet dozu, süresi, sıklığı, kullanım yolu, maruziyet zamanı ya da etki tipi açısından ayırt ettirici değildir.
- Kategoriler, gebeliğin farkında olmadan ilaç kullanımına dair riskleri tanımlamakta yetersizdir ve planlanmış gebeliklerde kullanılacak ilaçların seçimine odaklanmaktadır.
- Kategoriler hayvan ve insan verileri arasında ayırt ettirici bir vurgu yapmakta yetersizdir.

Bu eleştiri ve geri bildirimleri dikkate alan FDA yeni bir anlatım tarzı oluşturmak için bir çok disiplinden farklı uzmanların yer aldığı bir çalışma grubu kurmuştur. Bu grup kanıta dayalı bir çalışmanın ardından kategori sisteminin gebelikteki ilaç kullanımına dair riskleri karakterize etmekte ve iletmede yeterli olmadığına ve mevcut hayvan ve insan verilerini temel alan “öyküleştireilmiş” tarzda düzenlenmiş bir anlatımın bu tür bir amaç için daha uygun olduğuna karar vermiştir. Bu fikirler temel alınarak risk özeti, klinik yönetim ve veriler başlıklarının yer aldığı üç bölümlü bir anlatım çerçevesi oluşturulmuş ve aralarında kadın hastalıkları ve doğum hekimleri, aile hekimleri ve ebelerin

**Tablo 1. FDA gebelik risk kategorileri**

<b>A</b>	Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda (ilk trimesterde) fetüste teratojenik etki riskinin olmadığını göstermiştir.
<b>B</b>	Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunmamıştır.
<b>C</b>	Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır.
<b>D</b>	Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılamaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilecek ilaçlardır.
<b>X</b>	Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

olduğu odak grupları ile (Tablo 2) ayrıntılı şekilde çalışılarak sonuçlandırılmıştır. Yeni anlatım modelinin duyurusu 29 Mayıs 2008'de Amerikan Resmi Gazetesi'nde yayınlanan yönetmelik ile yapılmıştır.<sup>[8,9]</sup>

Bu yeni anlatım modelinde hekimin klinik pratikte gebe hastaya dair ilaç kullanımı ya da maruziyetine dair daha iyi yol göstereceği düşünülmektedir.<sup>[9]</sup> Ancak bu anlatım sisteminde aşırı ayrıntı-

dan kaçınılması ve hekime anlaşılabilir bir yönlendirme yapılması gerekmektedir. Anlatım sistemindeki bu gelişmelere karşın piyasaya yeni sürülen ilaçların, gebelikte kullanımlarına dair bilgilerimizin çoğu zaman sadece prelinik dönemde yapılmış olan hayvan verilerine dayanması ve bu ilaçların gebelerdeki kullanımına dair bilgilerin ancak yıllar içinde oluşması klinik pratikteki en önemli dezavantajımız olarak kalmaktadır.<sup>[10]</sup>

**Tablo 2. Gebelikte ilaç maruziyetine dair FDA tarafından kabul edilen yeni anlatım modeli**

Başlıklar	Kapsam
<b>Gebelik kayıt sistemi ifadesi</b>	İlacın gebelikteki maruz kalımına dair mevcut bir kayıt sistemi ya da çalışma var ise kaydolmak isteyen gebeler için iletişim bilgileri
<b>Gebeliğe dair bazal risk ifadesi</b>	"Tüm gebeliklerde ilaç kullanımından bağımsız olarak belirli bir oranda doğum defekti, kayıp ya da diğer istenmeyen sonuç riskleri bulunmaktadır. Aşağıdaki fetal risk özeti A ilacının gelişimsel anormallikleri bu bazal riskin ne kadar üzerine çıkarma potansiyeli olduğunu tanımlamaktadır." gibi bir ifade yer alacaktır.
<b>Fetal risk özeti</b>	Bu bölümde mevcut veriler üzerinden ilacın insanlarda gelişimsel anormallikleri ne ölçüde arttırılabileceği karakterize edilecektir. İlaçların hangi yol (sistemik, topikal vb.) ile kullanıldıkları da gözönüne alınacaktır.
<b>Klinik değerlendirmeler</b>	Bu bölümde aşağıdaki konularda bilgiler olacaktır. <ul style="list-style-type: none"> <li>• İstemeden maruz kalım (gebelik henüz öğrenilmeden önceki maruz kalımlar)</li> <li>• Gebelere yönelik reçeteleme kararları <ul style="list-style-type: none"> <li>- İlacın kullanılacağı hastalığın gebe ve fetüs üzerindeki riskleri</li> <li>- Gebelikte doz ayarlanmasına dair bilgiler</li> <li>- Gebelikte sıklığı artan ya da gebeliğe özgü anneye ait istenmeyen etkiler</li> <li>- İlacın maruz kalım dozu, zamanı ve süresinin etkileri</li> <li>- Olası yenidoğan komplikasyonları ve müdahale yöntemleri</li> </ul> </li> <li>• İlacın doğum esnasındaki etkileri</li> </ul>
<b>Veriler</b>	İnsan ve hayvan verileri, insan verileri önce olacak şekilde gösterilecektir. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Çalışmanın tipi, maruz kalıma dair bilgiler (doz, süre, zaman) ve fetüste tanımlanmış herhangi bir gelişimsel anormallik ya da diğer istenmeyen etkiler</li> <li>• Pozitif ve negatif tecrübeleri kapsayan insan verileri, çalışmaya alınan olgu sayısı ve çalışmanın süresi</li> <li>• Çalışılan türleri ve çalışılan dozu insan dozu eşdeğerinde tanımlayan hayvan verileri</li> </ul>

## Kaynaklar

1. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014;17:e004365.
2. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM et al. National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):51.e1-8.
3. G J Annas, S Elias. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. *Am J Public Health* 1999;89:98-101.
4. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004;363:1802-11.
5. Vianna FS, Lopez-Camelo JS, Leite JC et al. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. *PLoS One* 2011;6:e21735.
6. Public Affairs Committee of the Teratology Society. Teratology Public Affairs Committee Position Paper: Pregnancy Labeling for Prescription Drugs: Ten Years Later. *Birth Defects Research (Part A)* 2007;79:627-30.
7. Lachmann PJ. The penumbra of thalidomide, the litigation culture and the licensing of pharmaceuticals. *QJM* 2012;105:1179-89.
8. Frederiksen, MC. The New FDA Pregnancy Labeling Requirements for Drugs. *J Midwifery Womens Health* 2011;56:303-7.
9. Feibus KB. FDA's Proposed Rule for Pregnancy and Lactation Labeling: Improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol* 2008;4:284-8.
10. Doering PL, Boothby LA, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:333-9.

Geliş tarihi: 16.07.2014

Kabul tarihi: 31.08.2014

Çevrimiçi yayın tarihi: 26.12.2014

### Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

### İletişim adresi:

Doç. Dr. Yusuf Cem Kaplan

e-posta: seawise@gmail.com