

Türkiye’de Diyabetik Retinopati Tanısında Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

Off-Label Drug Use in Diagnosis of Diabetic Retinopathy in Turkey

Hanife Rahmanlar¹, Cemile Üçgül Atılgan², Mehmet Çıtırık²,
İbrahim M. Yaradılmış¹, Hakkı Gürsöz¹

¹ Türkiye Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu Başkanlığı

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Cemile Üçgül Atılgan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No:59 06250 Altındağ/Ankara

T: +90 505 795 81 19 E-mail: cemileucgul@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 24.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 16.08.2019

Orcid:

Cemile Üçgül Atılgan: <https://orcid.org/0000-0002-8875-1567>

Hanife Rahmanlar: <https://orcid.org/0000-0002-4990-1008>

Mehmet Çıtırık: <https://orcid.org/0000-0002-0558-5576>

İbrahim M. Yaradılmış: <https://orcid.org/0000-0001-7817-5984>

Hakkı Gürbüz: <https://orcid.org/0000-0002-4175-6432>

Öz

Amaç	Türkiye’de diyabetik retinopati (DRP) olan hastalarda endikasyon dışı ilaç kullanımı için yapılan başvuruların demografik özelliklerini değerlendirmek. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):499-505)
Gereç ve Yöntemler	1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına Türkiye genelindeki hastanelerden DRP tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımı (bevacizumab, ranibizumab, dexametazon implant, aflibercept) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Olguların dosyaları demografik veriler, önceki tedavi rejimleri, başvuru gerekçeleri, ilacın istenilen doz ve kullanımı açısından değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmaya DRP tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu kabul edilen 320 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63,05 ± 9,32 yılı ve % 51,9’u erkek, % 48,1’i kadındı. Bu başvuruların % 95,31’ini dexametazon implant, % 4,06’sını ranibizumab, % 0,63’ünü bevacizumab oluşturmaktaydı. Aflibercept için başvuru yapılmadığı görüldü. Başvuruların bölgelere göre dağılımında ilk üç sırada: Ege (%28,75), İç Anadolu (%26,69) ve Marmara Bölgesi (%21,56) yer almaktaydı. Başvuru yapan hastanelerin dağılımında ise % 55,9 oranıyla devlet üniversitesi birinci sırada, %22,2 oranıyla vakıf üniversitesi ikinci sırada, % 21,3 oranıyla eğitim ve araştırma hastanesi ise üçüncü sırada bulunmaktaydı. Başvuru yapan hastaların %9,7’si (31 kişi) önceden aldığı tedavi rejimi olmayan naif hastalardan oluşmaktaydı.
Sonuç	Ülkemizde sık görülen DRP’nin tedavisinde endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru bilgilerinin değerlendirilmesi, literatüre katkısının yanı sıra, Türkiye’deki tedavi seçeneklerimizi belirleme açısından yol gösterici olacaktır.
Anahtar Kelimeler	Diyabetik maküla ödemi; diyabetik retinopati; endikasyon dışı ilaç

Abstract

Objective	To evaluate the demographic characteristics of the applications for off-label drug usage in patients with diabetic retinopathy (DRP) in Turkey. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):499-505).
Materials and Methods	The applications for off-label drug use in patients with DRP (bevacizumab, ranibizumab, dexamethasone implant, aflibercept) from hospitals in Turkey to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency from January to December 2013 were examined retrospectively. The files of the cases were evaluated in terms of demographic data, previous treatment regimens, reasons for application, dosage and usage of the drug.
Results	This study was enrolled 320 patients who were admitted for off-label drug use for DRP. The mean age of all patients was 63.05 ± 9.32 years and % 51.9 of patients was male, % 48.1 was female. Of these applications, 95.31% was dexamethasone implant, 4.06% was ranibizumab, 0.63% was bevacizumab. There appeared no applications for aflibercept. The first three places in the distribution of the applications were Central Anatolia (26.69%), Ege (28.75%) and Marmara Regions (21.56%). In the distribution of the referring hospitals, the state universities were seen first rank with a rate of 55.9%, the foundation universities were second rank with a rate of 22.2%, and the education and research hospitals were third rank with a ratio of 21.3%. Of patients, thirty nine (9.7%) were naïve patients with no previous treatment regimen.
Conclusion	In our country, the evaluation of off-label drug use in the treatment of DRP will guide us in determining the treatment options in Turkey as well as its contribution to the literature.
Keywords	Diabetic macular edema; diabetic retinopathy; off-label drug.

GİRİŞ

Endikasyon terimi “ilacın kullanım alanı, etkili olduğu durum” olarak tanımlanmakta iken, endikasyon dışı kullanım (off-label) ise ruhsatlandırılmış bir ilacın ruhsatında belirtilen kullanım alanları ve şartları dışındaki koşullarda kullanılması olarak tanımlanmaktadır.^{1,2} Ülkemizde ilacın ruhsatlandırma aşaması zorlu bir süreç olduğu için ilaç firmaları, ilacın etkili olduğu durumların hepsinden ziyade en önemli ve faydalı gördükleri kullanım alanlarına yönelik başvuruda bulunmayı tercih ederler. Ancak pratikte, ilacın ruhsat başvuru kapsamı dışındaki etkili olduğu hastalıklarda kullanımı oldukça yaygındır.^{3,4}

Etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmasına rağmen yeni endikasyonların ilacın ruhsat kapsamına dahil edilme sürecinin uzaması veya dahil edilmemesi hekimleri endikasyon dışı ilaç kullanımına yönlendirmektedir. Ayrıca o hastalığa yönelik alternatif tedavilerin maliyetinin çok oluşu, bu tedavilere erişimin zor olması ve alternatif tedavilerle benzer etkinlikleri göstermesi gibi sebepler de endikasyon dışı ilaç kullanımını birçok alanda olduğu gibi oftalmoloji pratiğinde de yaygın hale getirmiştir.

Diyabetes Mellitus (DM) Türkiye’de önemli bir halk sağlığı sorunu olup, sıklığı katlanarak artmaktadır.⁵ Diyabetik retinopati (DRP), DM’nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışan yaş grubunda ciddi görme kaybına neden olur.⁶ DRP neticesinde oluşan hipoksiye ikincil salınan vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEBF) ve interlökin (IL)-6 gibi inflamatuvar mediatörler damar geçirgenliğini artırarak diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ve yeni damar oluşumuna yol açıp görme keskinliğinde azalmaya neden olmaktadır.⁷ DRP’ye bağlı görme kaybının tedavisinde VEBF inhibitörleri ve deksametazon implantın intravitreal uygulanması önemli tedavi seçenekleri arasındadır.

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA, USA), VEBF’nin tüm alt tiplerine bağlanarak yeni da-

mar oluşumunu engelleyen bir insan antikorudur. Sadece kolon kanserinin sistemik kullanımı için ruhsatlı bir ilaç olmasına rağmen birçok retinal vasküler patolojide maküla ödemi geriletmesi ile yeni damar oluşumunun ortadan kaldırılması ve koroid neovaskülarizasyonunun tedavisi için tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴ En sık kullanıldığı hastalıkları DRP, retinal ven tıkanıklığı ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu oluşturmaktadır.⁸ Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA), anti-VEBF antikorunun antijen bağlayan parçasından ‘fragment of antigen-binding antibody’ (Fab) oluşur ve VEBF-A’nın biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eder. DMÖ’deki etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır.^{9,10} Türkiye’de DMÖ için 2011 yılında ruhsatlandırılmıştır. Aflibercept (Eylea; Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya), VEBF’in hücre dışı kısımlarına benzeyen bir füzyon proteinidir. VEBF-A’nın tüm izoformlarına ek olarak VEBF-B ve plasental büyüme faktörünü de inhibe ederek etkili olduğu bildirilmektedir. Türkiye’de DMÖ için 2015 yılında ruhsatlandırılmıştır.¹¹ Yavaş salımlı deksametazon implant (Ozurdex, Allergan Inc, Irvine CA) ise güçlü bir kortikosteroiddir. Retinal ven oklüzyonu ve üveite ikincil maküler ödemin tedavisinde 2009 yılında FDA (Food and Drug administration) onayını alırken, 2014 yılında DMÖ için FDA onayını almıştır.^{12,13}

Bu çalışmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) başkanlığına DRP tedavisi için endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusu yapılan olguların demografik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu klinik araştırmada 1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında TİTCK başkanlığına, Türkiye genelindeki hastanelerden DRP’ye bağlı endikasyon dışı ilaç kullanımı (bevacizumab, ranibizumab, deksametazon implant, aflibercept) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Retrospektif ve tanımlayıcı bir araştırma olan bu çalışma için TİTCK başkanlığından yazılı izin alındıktan

sonra, Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul izni alındı. Çalışma sürecinde Helsinki deklarasyonunda kabul edilen prensiplere bağlı kalındı.

Hastaların dosyaları demografik veriler ve başvurudaki göz muayene bulguları açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm olguların önceki tedavi rejimleri, başvuru gerekçeleri, başvuru bölgesi, başvuru hastanesi, başvuru sonuçları kayıt altına alındı.

Veriler Statistical Package for the Social Sciences sürüm 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı.

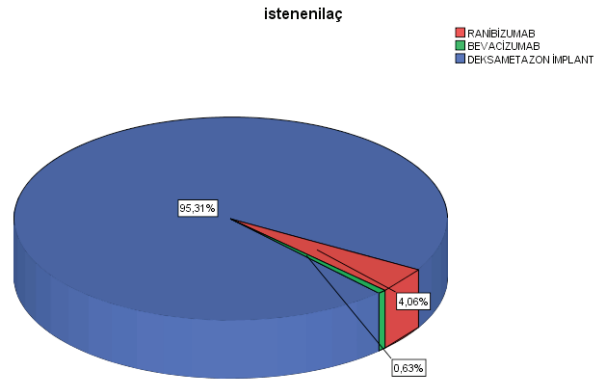
SONUÇLAR

Çalışmamızda DRP tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımını başvurusu yapan 320 hastanın dosyası geriye yönelik incelendi. Olguların % 51,9'u erkek, % 48,1'i kadındı. Tüm hastaların ortalama yaşı $63,05 \pm 9,32$ (20-80) yıl olup, bevacizumab grubunda $66,0 \pm 11,31$, ranibizumab grubunda $59,0 \pm 13,07$ ve deksametazon implant grubunda ise $63,21 \pm 9,12$ yılı. Demografik veriler Tablo 1'de gösterilmektedir. 320 hastanın 315'i DRP tanısı ile kalan 5 hasta ise DRP'ye ek olarak neovasküler glokom (NVG) tanısı ile başvuru yapmıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri			
Değişkenler	Deksametazon İmplant n=305	Ranibizumab n=13	Bevacizumab n=2
Yaş (yıl)(aralık) EKD-EBD	63.21 ± 9.12 (20-89)	59.00 ± 13.07 (30-72)	66.00 ± 11.31 (58-74)
Cinsiyet (K/E) N (%)	151 (49.5) / 154(50.5)	2 (15.4) / 11(84.6)	1 (50) / 1(50)
EİDGK (Snellen) Sağ (EKD-EBD)	0.30 ± 0.28 (0-1)	0.25 ± 0.31 (0.001-1)	0.05 ± 0.07 (0-0.1)
Sol (EKD-EBD)	0.29 ± 0.25 (0-1)	0.32 ± 0.28 (0.001-1)	0.05 ± 0.07 (0-0.1)
Göz içi basıncı (mmHg) (Ort \pm SS)	16 ± 0.35	15 ± 0.40	13 ± 0.50

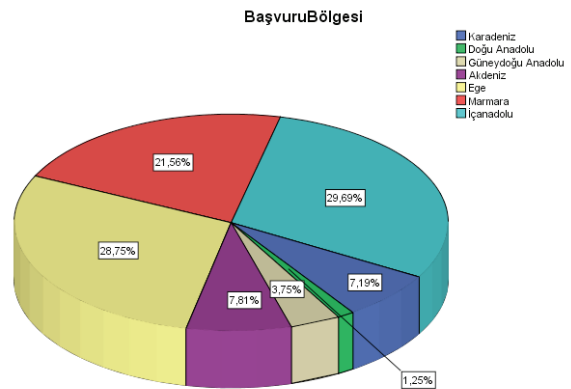
SS: Standart Sapma, K: Kadın, E: Erkek, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği EKD: En küçük değer EBD: En büyük değer

Başvuruların % 95,31'ini oluşturan deksametazon implant 1. sırayı alırken bunu, % 4,06 oranıyla ranibizumab, % 0,63 ile bevacizumab takip etmekteydi. Aflibersept için ise o dönemde yapılmış endikasyon dışı ilaç kullanımını başvuru-su belirlenemedi (Grafik 1).



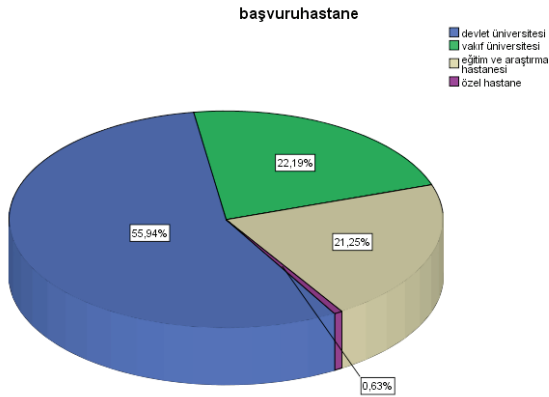
Grafik 1. Türkiye'de diyabetik retinopati hastalığında başvuru yapılan endikasyon dışı ilaçların dağılımı

Başvuruların bölgelere göre dağılımında ilk üç sırayı; Ege (%28,75), İç Anadolu (%26,69) ve Marmara Bölgesi (%21,56) oluşturmaktaydı. Karadeniz, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri benzer oranlarda başvuru dilimine sahipken, %1,25 oranıyla Doğu Anadolu Bölgesi en az başvuruda bulunan bölge idi (Grafik 2).



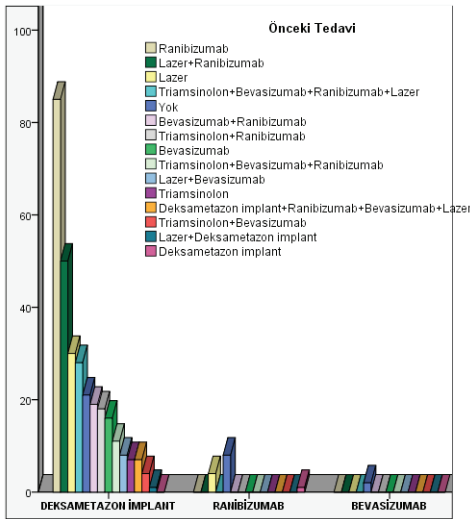
Grafik 2. Türkiye'de diyabetik retinopati tanısı için yapılan endikasyon dışı başvuruların yedi bölgeye göre dağılımı yüzdesi

Başvuru yapan hastaneler incelendiğinde ise %55,9 oranıyla devlet üniversitesi 1. sırada, % 22,2 oranıyla vakıf üniversitesi 2. sırada ve % 21,3 oranıyla eğitim ve araştırma hastanesi 3. sırada yer almaktaydı. En az başvuru ise (% 0.63) özel hastanelere aitti (Grafik 3).



Grafik 3. Türkiye’de diyabetik retinopati hastalığında endikasyon dışı ilaç başvurusu yapan hastanelerin dağılımı

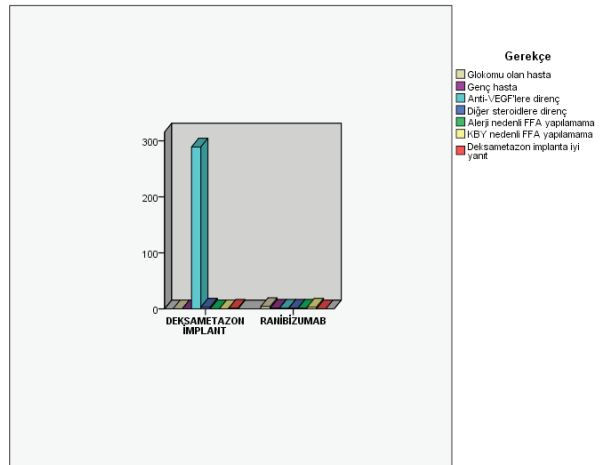
Hastaların başvuru öncesindeki tedavi rejimleri Grafik 4’de görülmektedir.



Grafik 4. Hastaların endikasyon dışı başvuru yapmadan önceki tedavi rejimleri

Deksametazon implant grubunda, önceki tedavi rejimleri sırasıyla şu şekildeydi; %27,9 sadece ranibizumab, %16,4 ranibizumab ve lazer fotokoagülasyon, %9,8 sadece lazer fotokoagülasyon, %9,2 lazer fotokoagülasyon+triamsinolon+bevacizumab+ranibizumab kombinasyonu, %6,9 hiç tedavi almamış naif hasta ve %6,2 oranıyla ise bevacizumab+ranibizumab yer almaktaydı. Diğer tedavi rejimleri ise azalan oranlarda grafik 4’de gösterilmiştir. Ranibizumab grubunda ise önceki tedavi rejimlerini %61,5 oranıyla hiç tedavi almamış naif hastalar, %38,8 oranı ile lazer fotokoagülasyon uygulanmış olan hastalar takip etmekteydi. Bevacizumab grubunda bulunan 2 hasta ise tedavi almamış naif hastalardı.

Hastaların başvuru gerekçeleri incelendiğinde deksametazon implant için %94,8 oranıyla anti-VEBF’lere direnç başta gelen neden olarak görülmekteydi. Ranibizumab için başvuru gerekçesinde ise %30,8 oranıyla glokom tanısı olan hasta yer alırken, %23,1 oranıyla kronik böbrek yetmezliği nedeniyle fundus floresein anjiyografi (FFA) yapılamama ikinci sırada görülmekteydi. Hastaların başvuru gerekçeleri Grafik 5’de gösterilmektedir.



Grafik 5: Hastaların endikasyon dışı ilaç başvuru gerekçeleri

TARTIŞMA

Herhangi bir hastalığın tedavisinde hekimin öncelikle yapması gereken uygulama, endikasyon dahilindeki ilaçlarla tedavi yapmasıdır. Etkinliği birçok bilimsel araştırma ile kanıtlanmasına rağmen o hastalık için ruhsatlandırılmayan ilaçların kullanımı, dünyada ruhsatlandırılmış olsalar bile, endikasyon dışı kullanıma girmektedir. Ülkemizde onaylı endikasyon dahilindeki bir ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımının gerekçeleri arasında; hastaların sosyoekonomik durumu, alternatif tedavilerin maliyetli oluşu ve ilaçlar arasında benzer etkinlik görülmesi gibi sebepler ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla hekimler ülkemizde TİTCK'ya endikasyon dışı ilaç kullanımı için başvuru yapabilmektedirler. Başvuru formları TİTCK'deki bilimsel değerlendirme kurulu tarafından incelendikten sonra onaylanması halinde hasta, ilacını endikasyon dahilindeki ilaç gibi temin edebilmekte ve kullanabilmektedir.

Ülkemizde DMÖ tanısında ranibizumab etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 15.02.2011 iken geri ödeme onay tarihi 11.05.2013 tarihidir. Aynı tanıda aflibercept etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 07.08.2015 iken geri ödeme onay tarihi 24.06.2016 tarihidir. Yine aynı tanıda deksametazon implant etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 29.12.2014 iken geri ödeme onay tarihi 26.06.2016 tarihidir.

Oftalmoloji pratiğinde çok sık kullanılan bazı ilaçlar için bakanlık onayına gerek kalmadan direkt kullanım mümkündür. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından oluşturulan Ek-4 listesi mevcuttur. Sadece kolon kanseri için ruhsatlandırılmış olan bevacizumab 18.07.2014 tarihinden itibaren ülkemizde bakanlık onayına gerek kalmadan, proliferatif DRP'de, DMÖ'de ve yaşa bağlı koroid neovaskülarizasyonu gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Bevacizumab ile benzer etkinliği gösteren başka onaylı anti-VEBF'ler olmasına rağmen bu yaygın kullanımı, diğer anti-VEBF'lere nazaran daha ekonomik olması, endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusuna gerek kalmadan kulla-

nilabilmesi ve kolay temin edilebilir oluşuyla açıklanabilir. Ayrıca bevacizumab'ın bakanlık onayına gerek kalmadan kullanılması, bu konu ile ilgili gerçek rakamların TİTCK kayıtlarında bilinmemesine neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da, 2013 yılında DRP'de bevacizumab kullanımı için 320 hastadan sadece 2 hasta başvurusu bulunmaktaydı. Bu konu ile sonraki yıllara ait ilgili gerçek verilerin çok daha fazla olduğu ön görülmektedir.

Endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusunda en kabul edilebilir olanı bir ilacın aynı etkinliğe sahip onaylı alternatif bir tedavisinin olmamasıdır. Güçlü bir kortikosteroid olan yavaş salımlı deksametazon implant ülkemizde 29.12.2014 tarihinde DMÖ için ruhsatlandırılmıştır. DMÖ'in oluşmasında çeşitli mekanizmalar söz konusudur. İnflamatuar ve anjiyojenik yapıdaki değişimler, damar yapısındaki bozulmalar, iskemik nedenler, vitreomaküler yüzey sorunları nedenler arasında sayılabilir.^{13,14,15} DRP'de iskemiye ikincil VEBF miktarında artış ile birlikte inflammatuar mediatörlerin salınımındaki artış, hekimleri anti-inflamatuar tedaviye denemeye yönlendirmiştir. İntravitreal uygulanan deksametazon implantın ilk 2 ay hızlı salınım, sonraki 4 ay yavaş salınım göstererek maksimum 6 ay boyunca etkisini sürdürdüğü bildirilmektedir.^{16,17} Etki süresinin VEBF'lere göre daha uzun olması ve farklı mekanizmaları kullanarak etki göstermesi, özellikle anti-VEBF'lere yanıt alınamayan hastalarda iyi bir alternatif tedavi seçeneği ile hekimleri rahatlatmaktadır. Bu çalışmada 2013 yılında DMÖ için endikasyon kapsamında olmayan deksametazon implant için başvuru oranı % 95,31 olarak saptanmıştır. Bu yüksek oran benzer etkinliğe sahip onaylı bir alternatif steroid tedavi seçeneğinin olmaması ile açıklanabilir. Dekametazon implant için başvuru öncesinde tedavi rejimleri irdelendiğinde ilk üçte yalnız intravitreal ranibizumab (%27,9) kullanımı, ranibizumaba ek olarak lazer fotokoagülasyon uygulanması (%16,4), yalnız lazer fotokoagülasyon (%9,8) gelmektedir. Bu başvuruların %94,8'inde gerekçe olarak anti-VEBF'lere olan yetersiz cevap ifadesi en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Ranibizumab, bevacizumab'a göre daha küçük moleküler

boyutta olup VEBF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden bir anti-VEBF'dir. DMÖ için 2011 yılında FDA onayını almış olup ülkemizde 11.05.2013'de sosyal güvenlik kurumu tarafından geri ödeme kapsamına girmiştir. Bizim çalışmamızda ranibizumab için başvuru oranı % 4,06'dır. Bu oranın deksametazon implanta oranla belirgin az olmakla birlikte belirli aydan sonra geri ödemesi olan bir ilaç için normal olduğu düşünülebilir. Geri ödemesi olan ilaçların temininde hasta raporuna bilgilerin eksiksiz girilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde hasta ilaçlarını temin edememektedir. Örneğin FFA'nin yapılamadığı durumlarda ödemesi olan bir ilaç için bile endikasyon dışı başvuru gerekebilmektedir. Bizim çalışmamızdaki Ranibizumab başvurularında gerekçe olarak %23,1 oranıyla böbrek yetmezliği nedeniyle FFA yapılamama belirtilmiştir.

Aflibercept ise DMÖ için ülkemizde 2015 yılında ruhsatlandırılmış olup 2016'da geri ödemesi alınmıştır. 2013 yılında ilaç Türkiye'de mevcut olmadığı için yurtdışından temin edilmek üzere endikasyon dışı kullanımı başvurusu bulunmamaktadır.

Dünyada genel olarak endikasyon dışı ilaç kullanım oranı %21 olup, bunların da sadece %27'sinin güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmıştır.¹⁸ Bazı ilaçların bakanlık başvurusuna gerek kalmadan hekimin insiyatifinde kullanılması ciddi veri kaybına yol açmakla birlikte, mevcut başvuruların incelenerek yapıldığı bir çalışma da henüz yoktur. Biz ülkemizde sık görülen DRP için 2013 yılında endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru oranını deksametazon implant için %95,31, ranibizumab için %4,06, bevacizumab için %0,63 olarak saptadık.

Çalışmamızın sonucuna göre DRP için 20'den 89 yaşına kadar geniş bir aralıkta başvuru görülmektedir. Kadın ve erkek oranı hemen hemen eşittir. Her iki göz için başvuru oranı daha yüksektir. Çalışmamızda 320 hastanın 315'inde DRP nedeniyle başvuru yapılmış iken geride kalan 5 hastada DRP'ye ek NVG tanısı ile başvuru yapılmıştır. Bu 5 hastada da başvuru yapılan ilaç ranibizumab'dır. Hepsinde

gerekçe olarak göz içi basınç yüksekliği gösterilmiştir.

Çalışmamızda başvuruların büyük çoğunluğu Ege, İç Anadolu ve Marmara bölgelerinden yapılmış olup hemen hemen yarısı devlet üniversitelerinden olmaktadır. Bölgeler arasındaki farklılık, nüfus yoğunluğunun, daha detaylı takip ve tedaviyi yapacak retina uzmanlarının bulunduğu üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinin dağılımındaki farklılıklarla açıklanabilir. Doğu Anadolu Bölgesi'nin en az başvuru oranına sahip olmasının nedeni ise bu bölgelerden sevklı hastaların daha çok İç Anadolu Bölgesi'ne yönlendirilmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri arasında, geriye dönük bir çalışma olması, sadece 2013 yılındaki endikasyon dışı başvuruların değerlendirilmiş olması ve deksametazon implantın günümüzde DMÖ için artık endikasyon dahilinde olması sayılabilir.

Sonuç olarak endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının demografik bilgilerinin değerlendirildiği bu çalışmada ülkemizde 2013 yılında DRP'nin tedavisinde endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru bilgilerinin değerlendirilmesi, literatüre katkısının yanı sıra, Türkiye'deki tedavi seçeneklerimizi belirleme açısından yol gösterici olmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: TCSB SBU Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 49/12 karar numarası ile 16.04.2018 tarihinde onaylanmıştır.

Onay

Tüm dosya incelemeleri için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığından onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Özcan Büyüktanır BG, Karaosmanoğlu DO. Endikasyon Dışı (off-label) İlaç Kullanımından Doğan Zararlardan İlaç Üreticisinin ve Hekimin Hukuki Sorumluluğu. İnönü Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi 2017; 8: 153-198.
2. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric patients. Aust J Hosp Pharm 1999;29:265-268.
3. 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.
4. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004;3:391-400.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalayca S, Gedik S, Dincçag N et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-180.
6. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes 2008;26(2):77-82.
7. Scholl S, Augustin A, Loewentein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. Eur J Ophthalmol 2011;21:10-9.
8. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:1860-67.
9. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M et al. Safety and efficacy of ranibizumab in patients with diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care 2010;33:2399-405.
10. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118:615-25.
11. Moradi A, Sepah YJ, Sadiq MA, Nasir H, Kherani S, Sophie R et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye (Aflibercept) for the management of diabetic macular edema. World J Diabetes 2013;4(6):303-9.
12. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:80-86.
13. Lowenstein A. Update on corticosteroids for treatment of DME. Retina Today 2011;6:68-71.
14. Boyer D. The pathophysiology of Macular Edema, Retina today September 2011 Supplement.
15. Kaynak S. Diyabetik Maküler Ödem ve Kanita Dayalı Tedavi Seçenekleri. Ret-Vit 2012;20:157-175.
16. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DW, Chou C et al. Dexamethasone DDS phase II Study Group. Ranibizumab controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2010;128:289-296.
17. Haller JA, Bondella F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010;117:1134-1146.
18. Jung K, LePendu P, Chen WS, Iyer SV, Readhead B, Dudley JT, et al. Automated detection of off-label drug use. PLoS One 2014; 9: e89324.