

Tıbbi cihazların endikasyon dışı (*off-label*) kullanımından kaynaklanan etik ve yasal sorunlar ve çözüm önerileri

Ethical and legal problems arising from off-label use of medical devices and some solution recommendations

 Dr. Perihan Elif Ekmekçi,¹  Dr. Berna Arda²

¹Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Tıbbi cihazların endikasyon dışı (*off-label*) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İlaçların endikasyon dışı kullanımının yasal ve etik açıdan kurallara bağlanmış olmasına rağmen benzer düzenlemeler tıbbi cihazlar alanında bulunmamaktadır. Alandaki yasal boşluklar ve hekime tanınmış geniş insiyatif alanı, uygulamada sorunlar yaşanmasına yol açmakta ve hekimi bu tür uygulamalar sonucunda ortaya çıkabilecek cezai yaptırımlar karşısında savunmasız bırakmaktadır. Bu tür kullanımların bilimsel olarak kanıtlanmış bilgiye dayalı olarak yapılmaması, yarar sağlamaya dayalı iyi niyetle çıkılan yolda yeterli risk değerlendirmesi yapılamaması nedeniyle ciddi zararlara yol açma potansiyeli önemli etik sorunlar yaratmaktadır. Ayrıca endikasyon dışı tıbbi cihaz uygulamalarında hastadan aydınlatılmış onam alınması sürecinde hekimin ciddi yükümlülükleri bulunmaktadır. Özellikle, hassasiyetle korunması gereken incinebilir hasta gruplarında hekimin etik sorumlulukları daha da artmakta ve hekimin yanı sıra hasta yerine karar veren aileye de bazı sorumluluklar getirmektedir. Bu alandaki yasal düzenlemeler ile etik norm ve rehberlerin geliştirilmesi, karar verme sürecinde etik kurulların etkin rol alması hastalar, bilim insanları, sivil toplum kuruluşları, tıbbi cihaz sektöründe etkinlik gösteren firmalar, etik alanında çalışan uzmanlar ve yasal otorite gibi tüm paydaşların bir arada çalışması sorunun çözümüne ilişkin yol almada önemli olacaktır.

ABSTRACT

The off-label use of medical devices is becoming increasingly widespread. Though the off-label use of drugs has been controlled with the establishment of legal and ethical rules, similar regulations have not been implemented for medical devices. Legal gaps in this field, and the broad initiative granted to physicians have led to the emergence of problems in practice, and physicians are vulnerable to potential criminal sanctions that may emerge as a consequence of these off-label applications. Since the off-label use of medical devices cannot rely on scientifically proven, evidence-based information, evaluation of the risks creates critically important ethical problems that may have serious deleterious effects, despite the good intent of a physician trying to be helpful. During the process of obtaining informed consent from the patient for the off-label use of a device, the physician has crucial responsibilities. The ethical responsibilities of physicians particularly increase in vulnerable patient groups that should be protected from harm. In addition to the physician, the family members who make decisions on behalf of the patient also assume some responsibilities. The development of ethical norms and guidelines enforced by legal regulations concerning this issue, an effective role for ethics committees in the decision-making process, and collaboration between patients, scientists, non-governmental organizations, medical device companies, specialists in the field of medical ethics, and legal authorities will be important in solving this problem.

Avrupa Birliği İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*) bir tıbbi ürünün onaylanmış endikasyonları dışındaki tıbbi durumda, onaylanmış yaş

grubu, dozu veya verilme şekli dışında kullanılmasını endikasyon dışı (*off-label*) kullanım olarak tanımlamıştır.^[1]

Geliş tarihi: 19.02.2018 Kabul tarihi: 22.02.2018

Yazışma adresi: Dr. Berna Arda. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, 06100 Ankara, Turkey.

Tel: +90 312 - 595 81 61 e-posta: arda@medicine.ankara.edu.tr

© 2018 Türk Kardiyoloji Derneği



Araştırma süreci günümüzde uluslararası düzeyde etik açıdan ayrıntılı bir biçimde ele alınmaktadır.^[2] Endikasyon dışı kullanım öncelikle ilaçlar için tanımlanmıştır. İlaçlar piyasaya çıkmadan önce kuralları son derece kesin çizgilerle belirlenmiş bir ruhsat sürecine tabidir. Bu süreçte yapılan klinik araştırmalarla ilacın hangi endikasyonlarda, hangi dozlarda, hangi hasta gruplarında güvenli ve etkili olarak kullanılabileceği bilimsel olarak ortaya konur. İlacın piyasaya arzı ancak ruhsatta belirtilen koşullarda kullanılmak üzere yapılabilir.

İlaçta endikasyon dışı kullanım akademik literatürde de ele alınmış ve neden olabileceği etik sorunlar tartışılmıştır.^[3] Ülkemizde de konu ile ilgili yasal açıdan gerekli düzenlemeler yapılmıştır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TITCK) 2012 yılında endikasyon dışı kullanılan ilaçların bilimsel veriler doğrultusunda tıbbi, etik, hukukî ve akılcı kullanımını temin etmek ve bu süreçteki usul ve esasları belirlemek amacıyla “endikasyon dışı ilaç kullanımı kılavuzu’nu” yayınlamıştır. Dolayısıyla ilaçlar söz konusu olduğunda endikasyon dışı kullanımın yasal ve etik boyutunun ulusal ve uluslararası düzlemde ele alınarak düzenlendiği söylenebilir.^[4]

İlaçlar gibi, tanı ve tedavide yaygın olarak kullanılan tıbbi cihazlar alanında da endikasyon dışı kullanımı söz konusu olabilmektedir. Son yıllarda gittikçe daha fazla karşımıza çıkan bu sorun, sadece ülkemizde değil, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve Avrupa Birliği (AB) üyesi ülkelerde de belirgin olmaya başlamıştır. Öyle ki bazı durumlarda endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımı standart tedavi yöntemi haline gelmiştir.^[5]

Buna rağmen tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanımına dair sorun alanı ile ilgili yasal ve etik belirlemelerin ilaçlar ile ilgili olanlardan oldukça farklı olduğu görülmektedir. Benzer bir durum tıbbi cihaz ve ilaçların piyasaya arz öncesinde tabi oldukları süreç, piyasaya arz olunuş şekilleri ve arz sonrası izlenmelerinde de karşımıza çıkmaktadır. Bu farklılıklar tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanımı konularında da mevcuttur.

Tıbbi cihaz nedir?

Tıbbi cihaz teriminin oldukça geniş bir kapsamı vardır. Avrupa Birliği mevzuatında ve onunla uyumlu olarak düzenlenen ülkemiz mevzuatında tıbbi cihaz: “İnsanda kullanıldıklarında aslî fonksiyonunu far-

makolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve insan üzerinde;

1) Hastalığın tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi ya da

2) Yaralanma veya sakatlığın tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi ya da

3) Anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konulması veyahut

4) Doğum kontrolü

amacıyla kullanılmak üzere imal edilmiş, tek başına veya birlikte kullanılabilen, imalatçısı tarafından özellikle tanı ve/veya tedavi amaçlı kullanılmak üzere imal edilmiş ve tıbbi cihazın amaçlanan işlevini yerine getirebilmesi için gerekli olan yazılımlar da dahil, her türlü araç, alet, teçhizat, yazılım, aksesuar veya diğer malzemeler” olarak tanımlanmıştır. Ayrıca tıbbi cihazlar kullanım süre esasına, vücut içi ya da dışında kullanımlarına, tekrar kullanılabilirliklerine göre sınıflara ayrılmaktadır.^[6,7]

Tıbbi cihazların piyasaya arzı, denetimi ve endikasyon dışı kullanımına ilişkin yasal düzenlemeler

2011 yılında yayınlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin dördüncü maddesinde: “Bu yönetmelik hükümlerini karşılayan tıbbi cihazların usulüne uygun olarak tedariki, kuruluşu, muhafazası, bakımı ve amacına uygun olarak kullanımı gerçekleştirildiğinde piyasaya arzı veya hizmete sunulması sağlanır.” ifadesi yer almaktadır. Bu yönetmelik gereğince tıbbi cihazların piyasaya arzı öncesinde TITCK ruhsat alması gerekli değildir. Yönetmelikte belirtilen uygunluk değerlendirme sürecinin izlenerek CE işaretinin iştirilmesi ve TITCK’nın gerekli kıldığı kayıt sistemine dâhil olması ile tıbbi cihazın piyasaya arzı mümkün olur. Tıbbi cihazlar piyasaya arz edilirken performans ve özellikleri bakımından kullanım amacına uygun gerekleri karşıladığını gösteren ve kullanımından kaynaklanan fayda-risk oranının kabul edilebilirliğine ilişkin klinik verileri sunulmalıdır. Bu sunum sonucunda tıbbi cihazın hangi endikasyonlarda kullanılabilceği resmi olarak belirlenmiş olur.^[6]

Kısaltmalar:

PGD	Piyasa gözetim ve denetim
TITCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Tıbbi cihazlar piyasaya arz edildikten sonra piyasa gözetim ve denetim (PGD) mekanizması ile izlenmektedir. PGD'nin amacı tıbbi cihazların piyasaya arzı veya dağıtım aşamasında veya cihaz piyasada iken, tabii olduğu teknik düzenlemeye uygun olarak üretilip üretilmediğini ve güvenli olup olmadığını denetlemek, güvenli olmayan ürünlerin güvenli hale getirilmesini sağlamak ve gerektiğinde yaptırımlar uygulanmasını sağlamaktır.^[8] Bu denetimler, re'sen ya da şikayet üzerine başlatılabilir ve denetim sırasında tıbbi cihazın teknik dosyası, CE sertifikası, uygunluk beyanı, gümrük beyanı yanı sıra cihazın test ve muayenesine yönelik analizler yapılır.

Kapsam ve uygulamalar göz önünde bulundurulduğunda PGD mekanizmasının daha çok vücut dışında kullanılan (*in-vitro*) tıbbi cihazlar için etkin olduğu ve denetimin tıbbi cihazın kullanım amacına uygun kullanılması durumuna değil, mevzuat uyumu açısından ya da içerik analizine dayalı yapıldığı görülmektedir. Nitekim 2017 yılının ilk üç ayında yapılan tıbbi cihaz denetim raporu incelendiğinde güvensiz bulunan tıbbi cihazların sadece %10'unun *in-vitro* cihaz olduğu görülmektedir.^[9]

Yasal düzenlemelerin içeriği ve düzenlemeler doğrultusunda yapılan uygulamalar, tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanımı konusunda, ilaçların endikasyon dışı kullanımının aksine yeterli düzenleme yapılmadığını göstermektedir. Bu eksiklik, tıbbi cihazı endikasyon dışı kullanmak isteyen hekimlerin etik ve yasal yükümlülüklerine ilişkin önemli bir belirsizlik alanı oluşturmaktadır.

Benzer yasal eksiklikler bizim dışımızdaki ülkelerde de oldukça yaygındır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) tarafından onaylanmış ve piyasaya arzı gerçekleştirilmiş bir tıbbi cihazın hekimin tıbbi olarak uygun gördüğü şekilde kullanılmasına izin vermektedir.^[10]

İngiltere, İlaç ve Sağlık Hizmetleri Ürünleri Düzenleyici Ajansının (*United Kingdom Medicines Healthcare Products Regulatory Agency*) 2014 yılında yayınladığı tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanım kılavuzunda, endikasyon dışı kullanımın hekimin inisiyatifinde olduğu ve bu tür kullanım sonucu ortaya çıkabilecek tüm risklerin sorumluluğunun hekime ait olduğu belirtilmiştir. Kılavuzda, endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımının yan etkiler, yetersiz mekanize güç ve yapısal bütünlük, yetersiz dayanıklılık,

hatalı kullanımlar gibi riskler içerdiğine değinilmiş ve hekimlerin özellikle söz konusu tıbbi durumda kullanılmak üzere onaylanmış bir tıbbi cihazın bulunmadığı durumlarda endikasyon dışı kullanıma yönelebilecekleri söylenmiştir. Böylesi bir durumda bile, kullanımdan önce kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapmak ve bu değerlendirmeyi belgelemek, etik ve yasal sonuçları gözden geçirmek, riskleri minimize etmek için gerekli önlemleri almak ve bazı özel durumlarda kurumdan yasal izin almak zorunluluğu getirilmiştir. Ancak izin gerekliliği sadece CE işareti bulunmayan ve vakaya özel üretilen cihazlarla sınırlandırılmıştır.^[11]

Tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanımı ne kadar yaygındır?

Tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanımı özellikle pediatrik kardiyoloji hastalarında önemli bir sorun alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. FDA tarafından maligniteye bağlı erişkin safra yolu tıkanıklığında kullanılmak amacı ile onaylanmış olan safra stendlerinin, pediatrik yaş gruplarında pulmoner arterlerde ve ductus arterioside endikasyon dışı kullanımı en sık rastlanan uygulamalar arasındadır. Bu stendlerin pediatrik grupta kalp ve dolaşım sisteminde kullanımının güvenli olduğuna ilişkin veri oldukça kısıtlıdır.^[12,13]

Endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımı hakkındaki akademik literatür oldukça sınırlıdır. Sutherland ve arkadaşlarının Cincinnati Çocuk Hastanesi Kalp Enstitüsü'nde yaptıkları geriye dönük araştırmada, 2005–2008 yılları arasında ortalama yaşları 4.1 olan 473 pediatrik kardiyoloji vakasında uygulanmış olan 595 trans kateter girişimi incelenmiş ve stent uygulamalarının %99'unun, balon dilatasyonlarının %78'inin, coil embolizasyonlarının %29'unun endikasyon dışı kullanılan tıbbi cihazlar ile gerçekleştirildiği ortaya konmuştur. Bu sonuçlar araştırmanın yapıldığı klinikteki rutin tedavilerin %63'ünde endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanıldığını göstermektedir.^[14,15]

Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin neonatal kardiyovasküler vakalara ilişkin verilerine dayanarak yapılan bir diğer araştırmada ise ilaçlı stendlerin (*drug eluting stent - DES*) endikasyon dışı olarak miyokart enfarktüsü ST elevasyonu, stent içi restenoz, koroner arter bypass greftleri ve kronik total oklüzyonlarını incelenmiştir. Bu dört klinik durumda endikasyon dışı DES uygulaması ile kabul edilmiş

standart tedavi sonuçları karşılaştırmıştır. Araştırma sonuçlarına göre bu dört klinik durumda endikasyon dışı DES kullanım oranı %24.1 olarak gerçekleşmiştir. Endikasyon dışı DES kullanımının kısa dönemde düşük advers reaksiyon oranı ile seyrettiği, ancak bu durumun randomize klinik araştırmalarla denetlenmesi gerektiği dile getirilmiştir.^[16] Öte yandan bir başka araştırmada endikasyon dışı DES kullanımının girişim zamanını takip eden bir yıl içinde ölüm, miyokart enfarktüsü, hedef damar revaskülarizasyonu gibi advers reaksiyon gelişme oranlarının standart tedavi uygulananlara göre iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir.^[17]

Ülkemizde endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımının varlığı, yaygınlığı ve yol açtığı sonuçlara ilişkin resmi veri bulunmamaktadır. Endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımında bildirim yapma ya da izin alma zorunluluğunun bulunmaması, veri eksikliğinin en temel nedenleri arasında bulunmaktadır. Ayrıca bildirim yapılmaması nedeniyle bu tür kullanımların olumlu ya da olumsuz sonuçları kullanımı gerçekleştiren hekim ve ekibi dışındakilere ulaşmamaktadır. Başka bir deyişle tıbbi cihazda endikasyon dışı kullanıma dair bilgiler ancak kullanımı gerçekleştiren hekimlerin sonuçları akademik toplantılarda ya da bilimsel yayınlar aracılığı ile paylaşması ile tıp camiası tarafından bilinirlik kazanabilmektedir. Ancak bu alandaki akademik çalışmalara ilişkin literatürün oldukça kısıtlı olduğu bilinmektedir.

Endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımı ile ilgili etik sorunlar

Tıp etiğinde ilkeci yaklaşımın temel öncelikleri; zarar vermemek, yarar sağlamak, adalet ve özerkliğe saygıdır. Günümüzde tıp uygulamasına ilişkin etik değerlendirmeler yapılırken genellikle konu öncelikle ilkeci yaklaşım açısından ele alınmaktadır. Bu durum ilkeci yaklaşımın pratik uygulamalarda hızlı değerlendirme yapmaya imkân sağlaması ve değerlendirmeye tabi tutulan konunun ya da tutumun tıp mesleği mensubunun taşınması öngörülen temel değerlerle uyumlu olup olmadığı konusunda yol gösterici olmasıdır. Bu nedenle endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımı öncelikle ilkeci yaklaşım açısından incelenecektir.

Tıbbi cihazı endikasyon dışı kullanan hekim büyük olasılıkla hastasına yarar sağlama amacı ile hareket etmektedir. Yukarıda örneği verilen pediatrik kardiyoloji vakalarında olduğu gibi o tıbbi durumda

ve o grup hastada kullanıma uygun olarak üretilmiş tıbbi cihazların bulunmayışı, bu hastaları sağlıklarına kavuşturmakla görevli hekimleri, tıbbi bilgi ve birikimlerine dayanarak eldeki imkânlarla yaratıcı çözümler üretmeye ve dolayısıyla endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanmaya yönelten başlıca neden olabilir. Bu yönelim hastaya yarar sağlama ilkesi ile uyumlu bir eylem olarak değerlendirilebilir. Başka bir deyişle endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımının etik açıdan en savunulabilir olduğu vaka grubu, hastanın durumu için geçerliliği kanıtlanmış bir tedavinin mevcut olmaması ve hekimin kanıtlanmamış da olsa bu yöntem ile hastanın hayatını kurtarabileceğine dair iyi niyetli yaklaşımı olabilir.

Ancak, endikasyon dışı kullanımın yarar üretme potansiyeli yanı sıra önemli bir zarar verme riski taşıdığını da unutmamak gereklidir. Endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımı, temelde hekimin kişisel bilgi ve deneyimi ışığında yapmış olduğu subjektif bir değerlendirmeye dayalı olarak yapılmaktadır. Oysa günümüzde insanlar üzerinde yapılacak her tıbbi girişim için temel ve vazgeçilmez dayanak objektif bilimsel bilgiye dayalı olmasıdır. Bir önceki bölümde değinildiği gibi günümüzde endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımına ilişkin resmi veri ve bilimsel bilgi üretimi ve paylaşımı çok kısıtlıdır. Bu nedenle endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımı söz konusu olduğunda fayda- risk analizi yapılması ve riskler değerlendirilirken ulaşılabilecek tüm bilgi kaynaklarının araştırılması, güncel uluslararası yayınların yakından izlenmesi gereklidir.

Endikasyon dışı olarak kullanılması planlanan tıbbi cihazın hangi sınıfta yer aldığı fayda-risk analizinde yol gösterici olabilir. Örneğin kısa süreli vücut dışında kullanılacak bir tıbbi cihazın barındırdığı risk ile vücut içinde kullanılacak olanın riski oldukça farklı olabilir. Beauchamp ve Childress fayda - risk etik analizinde riskin olasılığı ve büyüklüğüne ilişkin bir tablo kullanılmasını önermiştir (Tablo 1).^[18]

Tablo 1. Fayda-risk analizi değerlendirme tablosu

Riskin neden olacağı zararın büyüklüğü	Riskin gerçekleşme olasılığı	
	Yüksek olasılık	Düşük olasılık
Yüksek zarar	A	C
Düşük zarar	B	D

Fayda risk etik analizi yaparken şüphesiz riskin gerçekleşme olasılığının yüksek olduğu ve gerçekleştiği takdirde neden olacağı zararın yıkıcılığının fazla olduğu "A", grubuna giren tıbbi cihaz kullanımları en fazla dikkat ve özen gerektiren grubu oluşturmaktadır. Pediatrik hastalar gibi hassas ve incinebilir gruplarda uzun süreli ya da kalıcı olarak ve in vivo kullanılan tıbbi cihazların A grubuna girmeye aday olduğu düşünülebilir. Diğer taraftan tıbbi cihazın yüksek olasılıkla düşük bir zarar vereceği B grubunda, endikasyon dışı kullanımın hastaya sağlaması beklenen faydanın, olası zarardan daha büyük olduğunun gösterilmesi gereklidir. Düşük olasılıkla hastaya yüksek zarar verme riski bulunan C grubu için, hastaya sağlanması planlanan faydanın büyüklüğünün bu riski dengeleyebilecek nicelik ve nitelikte olduğuna ilişkin kuvvetli bir kanı bulunması etik açıdan şarttır.

Endikasyon dışı ilaç ve tıbbi cihaz kullanımı ile ilgili etik sorunlardan bir diğeri bu tür kullanımların kavramsal olarak deneme niteliği taşımasıdır. Bu nitelik nedeniyle endikasyon dışı kullanımlar aynı zamanda araştırma etiğinin de konusudur. Zira bu tür kullanımlarda hekim, yaş grubu ya da endikasyon açısından etkililiği ve güvenliği test edilmemiş bir tıbbi cihazı kullanarak aslında hastası üzerinde bu tıbbi cihazın söz konusu durumda işe yarayabileceğine yönelik hipotezini desteklemek amacıyla deneme yapmaktadır. Endikasyon dışı kullanım böyle bir kavramsal çerçeveye oturtulduğunda, ilk bakışta göze çarpmayan ciddi etik sorunları barındırdığı anlaşılmaktadır.

İnsanlar üzerinde yapılan klinik denemeler, İkinci Dünya Savaşındaki trajik deneylerin gün yüzüne çıkmasından sonra yayınlanmış olan Nuremberg Kodu ile etik kurallara bağlanmaya çalışılmış, daha sonraki yıllarda Dünya Hekimler Birliği tarafından yazılmış ve günümüze kadar dokuz kez güncellenmiş olan Helsinki Bildirgesi ile evrensel standartlarına kavuşmuştur.^[2] En son güncellemesi 2013 yılında gerçekleşen Helsinki Bildirgesi'nde ilaçların endikasyon dışı kullanımına ilişkin etik normların yer alması, bu tür kullanımların tıbbi deneme içeriği taşıdığı bir göstergesidir. Ancak, bir önceki bölümde değinildiği gibi, Bildirge'de sadece ilaçların endikasyon dışı kullanımı ile ilgili normlar yer almakta, tıbbi cihazlara değinilmemektedir.

Bildirgenin, ilaçların endikasyon dışı kullanımı için öngördüğü etik normların tıbbi cihazlar için de geçerli olduğu varsayımı ile hareket edersek, tıbbi

cihazların endikasyon dışı kullanımına dair bazı etik normlara dair ipuçlarına ulaşabiliriz. Şöyle ki: *"Bir hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere etkililiği ve güvenliği kanıtlanmış tıbbi cihazlar mevcut değilse, hekim, hayat kurtarma, sağlığı düzeltme veya acıyı hafifletme konusunda işe yarayacağı kanaatinde olursa uzman görüşüne başvurmak ve hastadan veya yasal temsilcisinden bilgilendirilmiş olur almak kaydıyla, kanıtlanmamış bir tıbbi cihazı hastasında kullanabilir. Ancak bu kullanımın güvenlik ve etkililik açısından araştırma konusu yapılmaması ve bütün vakalarda, yeni bilgilerin kayıt edilmesi ve bu bilgilerin uygun olduğu durumlarda, kamuya açık hale getirilmesi büyük önem taşımaktadır."*

Bu bağlamda dikkat edilmesi gereken en önemli etik değerlerden biri hastaların özerkliğine saygı gösterilmesidir. Özerkliğe saygının pratik uygulamadaki yansımaları her hastadan aydınlatılmış onam alınmasıdır. Genel olarak tüm hastalarda ama özellikle pediatrik hasta grupları, gebeler, karar verme yeterliliği kısıtlı olan hastalar, yaşlılar ve yoğun bakımdakiler gibi incinebilir ve özel koruma gerektiren gruplarda önerilen tedavi yaklaşımının tıbbi karar dayanaklarının bilimsel açıdan kanıtlanmamış olması önemli bir sorundur. Endikasyon dışı tıbbi cihazların pediatrik kardiyoloji vakalarında yaygın kullanılır olması, bu hastaların kendileri adına onam verme kapasitelerinin bulunmayışı, ailelerin çocukları için karar verirken yoğun duygusal stres altında olmaları gibi unsurlarla bir araya geldiğinde etik sorunları derinleştirme potansiyeli taşımaktadır.

Aydınlatılmış onam sürecinin etik açıdan kabul edilebilir olması için endikasyon dışı kullanımın aslında bir deneme olduğu ve standart tedavi olmadığı hastaya ya da hasta adına karar vermekle yükümlü olanlara açıklanmalı, uygulamanın taşıdığı riskler ve beklenen fayda ile ilgili bilimsel verinin eksikliği vurgulanmalı ve tıbbi cihazın bu hasta grubu için ya da bu hastalık için üretilmediği ve onaylanmadığı açıkça söylenmelidir. Bu bilgilerin verilmesi özellikle endikasyon dışı kullanımın neredeyse standart tedaviymişçesine yaygın olduğu vaka grupları için önem taşımaktadır. Söz konusu bilgilendirme bu tür vakalarda endikasyon dışı kullanımı adeta kanıksamış olan hekimin de farkındalığını arttırmaya katkı sağlayacak, böylelikle yaptığı işin içeriğine dair etik duyarlılığını geliştirecektir.

Endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımının barındırdığı bir başka etik sorun alanı malpraktis suçlamaları

ve olası zararların tazminidir. Onaylanmış standart tedavilerin uygulanması, başka bir deyişle tıbbi cihazların endikasyonlarına uygun olarak kullanılması sırasında gelişebilecek komplikasyonların ne olduğu, görülme sıklığı, ciddiyet derecesine ilişkin tanımlamalar bilimsel olarak yapılmıştır. Dolayısıyla usulüne uygun olarak yapılmış bir standart uygulamanın yol açtığı komplikasyon karşısında hekim yasal açıdan kendini bilimsel verilere dayalı olarak savunabilir. Ancak endikasyon dışı kullanımlarda hekimler böyle bir olanağa sahip değildir. İngiltere İlaç ve Sağlık Hizmetleri Ürünleri Düzenleyici Ajansının yayınladığı rehberde yazıldığı gibi hekimler bu tür uygulamalardan doğacak malpraktis suçlamalarında tek sorumlu kişi olarak görülebilir. Böylesi bir durumda hekim maddi açıdan tazmin yükümlülüğüne, hatta cezai yaptırımlara maruz kalabilir.

Sorunun çözümüne yönelik öneriler

Bir sorunun çözülebilmesi için öncelikle sorunun varlığının bilinmesi ve sınırlarının belirlenebilmesi gereklidir. Tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanımı sorununa çözüm üretme çabalarına da bu temel noktadan başlanmalıdır. Yasal olarak tanınmış geniş insiyatif nedeniyle hekimler pek çok durumda bu tür kullanıma gitmeyi tercih ederek öngörülerinin geçerliliğini denemeyi isteyebilir. Öte yandan bazı tıbbi girişimlerde belirli tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanımının çok yaygın olması, hatta adeta standart tedavi gibi konumlanması, bu uygulamaların içinde olan hekimlerin durumu kanıksamasına ve durumunun içerdiği yasal ve etik sorunlara karşı duyarsızlaşmasına neden olabilir. “*Bu vakalarda herkes böyle yapıyor*”, “*Ben yapmasam başkası yapacak*” ya da “*Bu kadar iş arasında böyle detaylara takılmamak lazım*”, “*Siz de fazla ince düşünüyorsunuz*” gibi etik duyarlılık ve farkındalıktan yoksun savunular, sorun alanının tanımlanmasının önündeki en önemli engeller arasındadır. Oysa biz hekimlerin kimi zaman günlük çalışma temposu ve hızla akan hasta trafiği arasında yapıldığımız uygulamalar hakkında biraz durup düşünmemiz gerekebilir.

Sorunun varlığını saptadıktan sonra, sorunu ortaya çıkaran unsurların tanımlanması gereklidir. Tıbbi cihazların endikasyon dışı kullanımında etkili olan öğeleri şöyle sıralayabiliriz:

1. Yasal düzenlemelerde eksiklik: Tıbbi cihazlar konusundaki yasal mevzuat tıbbi cihazların endikas-

yon dışı kullanımı konusunda somut ve bağlayıcı bir düzenleme getirmemektedir. İlaçlara kıyasla çok daha kolaylıkla piyasaya arz edilen tıbbi cihazların, piyasaya çıktıktan sonra hangi hastalarda ve hangi endikasyonlarda kullanıldığı konusunda herhangi bir bildirim zorunluluğu bulunmamaktadır. Piyasaya arz sonrasında yapılan PGD faaliyetleri daha çok cihazın mevzuata uygun olarak depolanıp depolanmadığı, kullanım kılavuzunun içeriği ya da analiz sonucu beyan edilen nitelikte olup olmadığı ile ilgilidir. Tıbbi cihazın endikasyon dışı kullanımı hekimin vereceği karara bırakılmıştır. Oysa özellikle *in-vivo* tıbbi cihazlar tıpkı ilaçlarda olduğu gibi uzun süre insan bedeninde kalmakta ve sistemik etkilere yol açabilmektedir. Özellikle pediatrik yaş grubunda endikasyon dışı tıbbi cihazlarda sorun daha büyüktür. İlaçlarda oldukça iyi tanımlanmış endikasyon dışı kullanım sürecinin tıbbi cihazda tanımlanmamış olması hasta sağlığını riske atmakta, hekimin cezai ve hukuki sorumluluğunu arttırmakta, bu tür kullanımlara ilişkin resmi veri toplanmaması oluşabilecek suiistimallerin ve sık karşılaşılan istenmeyen etkilerin gözden kaçırılmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle tıpkı ilaçlarda olduğu gibi tıbbi cihazların da endikasyon dışı kullanımına dair yasal düzenleme yapılmalı ve hekimlerin, hastanelerin, tıbbi cihaz üreticilerinin ve PGD etkinliği yürütenlerin konu ile ilgili yetki ve sorumlulukları tanımlanmalıdır.

2. Etik norm ve rehberlerdeki eksiklikler: Endikasyon dışı ilaç kullanımı yukarıdaki bölümde açıklandığı gibi Helsinki Bildirgesi’nde insanlar üzerinde yapılan klinik denemelerin bir alt kümesi olarak tanımlanmış ve uyulması gereken etik normlar sıralanmıştır. Tıbbi cihazlar konusunda da benzer bir yola gidilmesi, konunun etik sınırlarının belirlenmesinde çok yararlı olabilir. Öte yandan endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımına karar verme, hastadan ya da hasta yakınlarından aydınlatılmış onam alma, uygulama sonrası yükümlülükler, kullanıma ilişkin verilerin kaydı, saklanması ve paylaşımına açılması, endikasyon dışı kullanımın klinik araştırmayı ikame edecek şekilde kötüye kullanılmaması gibi konuları içeren, hekimlere yönelik etik rehberlerin hazırlanması gereklidir.

Ayrıca konunun paydaşı olan hastalar, sivil toplum kuruluşları, tıbbi cihaz üreticileri ve hastanelere yönelik etik rehberlerin de hazırlanmasında fayda vardır. Hastaların konu ile ilgili farkındalıklarının artırılması, konunun sahiplenilmesine ve hasta özerkliğinin ve güvenliğinin korunmasına yardımcı olacaktır.

Tıbbi cihaz üreticilerinin yaygın olarak endikasyon dışı kullanılan ürünleri konusunda bilgi sahibi olmaları önemlidir. Sağlık alanında faaliyet gösteren firmalar, diğer sektörlerdekilere göre farklı bir etik konuma sahiptir. Sağlık dışında faaliyet gösteren firmalar piyasa koşullarına uygun olarak karlarını maksimize edecek şekilde çalışırlar. Ancak sağlık sektöründe durum her zaman böyle değildir. Bu farklılık sağlık hizmetlerinin ve sağlık hakkının diğer sosyal hizmet ve haklar arasındaki öncelikli etik değerinden kaynaklanmaktadır. Kimi zaman karı arttırmaya da halk sağlığını korumak ya da iyileştirmek için bazı ürünlerin geliştirilmesi ya da üretilmesi gerekli olabilir. Dolayısıyla tıbbi cihaz üretici ve sağlayıcılarının endikasyon dışı kullanıma ilişkin sorunlardan ve konu ile ilgili etik sorumluluklarından haberdar olmaları, çözüme katkı sağlamaları açısından oldukça önemlidir.

3. Etik kurullar: Endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımında suiistimallerin engellenmesi, bilgi eksikliğine dayalı hatalı karar verme riskinin azaltılması, keyfi denemelerin önünün alınması, verilerin kayıt edilmesi, saklanması ve paylaşılması, uygulama sonucunda ortaya çıkan beklenmeyen etkilerin değerlendirilmesi için hastane ya da uzmanlık alanı düzeyinde etik kurulların oluşturulması önemli yarar sağlayabilir. Böylece endikasyon dışı kullanım kararı bireysel bir karar olmak yerine alanda uzman hekimlerin ortak kararı olacaktır. Uygulamaya geçilmeden önce vaka etraflıca değerlendirilecek, bilimsel ve etik açıdan tartışılacaktır. Etik kurul kararı sonucu uygulamanın yapılması, hekimin endikasyon dışı kullanım nedeniyle üstlendiği yasal yükümlülükleri de hafifletebilecektir.

4. Eğitim ve farkındalık çalışmaları: Özellikle endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımının çok yaygın olduğu uzmanlık alanlarında, konunun yasal, etik ve klinik açıdan tartışıldığı bilimsel platformların oluşturulması önemlidir. Bu platformlara konunun yukarıda değinilen paydaşlarının etkin katılımının sağlanması farkındalık oluşturmak açısından önem taşımaktadır.

SONUÇ

Endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımı önemli yasal ve etik sorunlar barındıran bir alandır. Bu sorun hem ülkemizde, hem de uluslararası düzeyde yeterince farkına varılmamış, tartışılmamış ve her geçen gün büyüyen bir nitelik taşımaktadır. Alandaki yasal boşluklar ve hekime tanınmış geniş insiyatif, bir ta-

raftan uygulamada suiistimaller yaşanmasına neden olabilirken, öte yandan da hekimi bu tür uygulamalar sonucunda ortaya çıkabilecek cezai yaptırımlar karşısında savunmasız bırakmaktadır. Konu etik açıdan da önemli sorunlar barındırmaktadır. Bu tür kullanımların bilimsel olarak kanıtlanmış bilgiye dayalı olarak yapılmaması, yarar sağlamaya dayalı iyi niyetle çıkarılan yolda yeterli risk değerlendirmesi yapılamaması nedeniyle ciddi zararlara yol açabilir. Ayrıca hastanın özerkliğine saygı göstermenin pratik uygulamaya yansımaları olan aydınlatılmış onam alınması sürecinde hekimin ciddi yükümlülükleri vardır. Endikasyon dışı tıbbi cihaz uygulamalarında bu yükümlülüklerin yerine getirilmesi özellikle önem taşımaktadır. Özellikle pediatrik kardiyoloji hastaları gibi endikasyon dışı tıbbi cihaz kullanımının oldukça yaygın olduğu, yüksek incinebilirlik durumu nedeniyle korunması gereken hasta gruplarında etik sorumluluk daha da artmakta ve hekimin yanı sıra hasta yerine karar veren aileye de bazı sorumluluklar getirmektedir. Bu alandaki yasal düzenlemeler ile etik norm ve rehberlerin eksikliğinin giderilmesi ve karar verme sürecinde etik kurulların etkin rol alması gereklidir. Hastalar, bilim insanları, sivil toplum kuruluşları, tıbbi cihaz sektörü firmaları, etik alanında çalışan uzmanlar ve yasal otorite gibi tüm paydaşların bir arada çalışması sorunun çözümüne yönelik yol almada önemli olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. European Medicines Agency. Reflection paper on collecting and reporting information on off-label use in pharmacovigilance EMA/293194/2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500205499.pdf. Accessed Apr 25, 2018.
2. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Helsinki 2013. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Accessed Apr 25, 2018.
3. Arda B, Kavas V, Demirkazık A, Akbulut H. What can we say about off-label drug use in oncology in the light of ethics [Article in Turkish]? T Klin J Med Ethics, Law and History 2003;11:249-52.
4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMI KILAVUZU Available at:

- <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/UDPDSce70ab2cb-31885.htm>. Accessed Apr 25, 2018.
- Holzer R, Hijazi Z. The off-versus on-label use of medical devices in interventional cardiovascular medicine?: Clarifying the ambiguity between regulatory labeling and clinical decision making, part III: structural heart disease interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:848–52. [CrossRef]
 - Mevzuatı geliştirme ve yayın genel müdürlüğü. Tıbbi Cihaz yönetmeliği. T. C. Resmi Gazete Sayısı: 27957. Available at: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspix?MevzuatKod=7.5.15023&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=t%C4%B1bbi%20cihaz%20y%C3%B6ne>. Accessed Apr 25, 2018.
 - The Council of European Communities. COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Official Journal of the European Communities 1993;L1639:1–31. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=EN>. Accessed Apr 25, 2018.
 - Sağlık Bakanlığı. Sağlık Bakanlığınca Yapılacak Piyasa Gözetimi Ve Denetiminin Usul Ve Esasları Hakkında Yönetmelik. T. C. Resmi Gazete 2007;26563. Available at: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2007/06/20070625-4.htm>. Accessed Apr 25, 2018.
 - Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. 2017 Yılı Birinci 3 Aylık Dönem Güvensiz Tıbbi Cihazlar Listesi (Ocak-Şubat-Mart). Available at: <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/ThEB5WBC.Pdf>. Accessed: Apr 25, 2018.
 - IRB Information Sheets: Off-Label and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices. Use of a marketed product in this Drug Application (IND), Investigational Device Exemption (IDE). <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html>
 - Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Guidance Off-label use of a medical device 2018. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/medical-devices-off-label-use/off-label-use-of-a-medical-device>. Accessed Apr 25, 2018.
 - Almond CS. The FDA Review Process for Cardiac Medical Devices in Children: A Review for the Clinician. *Prog Pediatr Cardiol* 2012;33:105–9. [CrossRef]
 - Section On Cardiology; Section On Orthopedics. Off-Label Use of Medical Devices in Children. *Pediatrics* 2017;pii:e20163439.
 - Sutherland JS1, Hirsch R, Beekman RH 3rd. Pediatric interventional cardiology in the United States is dependent on the off-label use of medical devices. *Congenit Heart Dis* 2010;5:2–7.
 - Sutherland J. Off-label use of medical devices in pediatric interventional cardiology: Prerogative or necessity? *Interv Cardiol* 2011;3:549–55. [CrossRef]
 - Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *Am J Cardiol* 2006;97:1478–81.
 - Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, et al; EVENT Registry Investigators. Clinical Outcomes and Stent Thrombosis Following Off-Label Use of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2007;297:2001–9. [CrossRef]
 - Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
-
- Anahtar sözcükler:** Endikasyon dışı kullanım; etik kurul; tıbbi cihaz; tıp etiği; tıp hukuku.
- Key words:** Off-label use; ethics committee; medical device; medical ethics; medical law.