

İl ve Bölgeler Düzeyinde Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Araştırılması

Investigation of the Off-Label Drug Use at Provincial and Regional Levels

Dilara Bayram¹, N. İpek Kırmızı¹, Emine Nur Özdamar², Banu Bayar³, Hakkı Gürsöz³, Ahmet Akıcı¹

¹ Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bakanlığı Konya Meram Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya, Türkiye

³ Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: İlaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb. kullanımları "endikasyon dışı ilaç kullanımı" (EDİK) olarak adlandırılır. Bu çalışmada EDİK'in Türkiye'de farklı iller ve bölgeler düzeyinde incelenmesi amaçlandı.

Metot: 2011 yılında Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna EDİK başvurusu yapılmış toplam 5681 başvuru kaydı incelendi. Bu başvurular il ve NUTS-1 (Nomenclature of Territorial Units for Statistics) bölgesi düzeyinde; hastaların yaşı, cinsiyeti, başvurunun yeri, zamanı vb. özellikleri ve her bölgede en sık başvurusu yapılan ilk beş ilaç bakımından ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Bulgular: EDİK başvurularının %81,6'sının üniversite hastanelerinden geldiği ve başvuruların daha çok takvim yılının 2. çeyreğinde yoğunlaştığı saptandı. Güneydoğu Anadolu Bölgesi hariç diğer tüm NUTS-1 bölgelerinde başvurusu yapılan hastaların yaş ortalamasının 30'un üstünde olduğu ve hastaların çoğunluğunu (%55,1) kadınların oluşturduğu tespit edildi. Kurumsal düzeyde EDİK başvurularının en sık Batı Anadolu Bölgesinden (%34,9) yapıldığı ve bunu İstanbul (%26,5) ve Ege (%10,3) bölgelerinin izlediği belirlendi. İller bazında, her 1000 uzman hekim başına düşen başvuru oranı en fazla Çankırı (778,8), en az ise İstanbul'da (20,0) saptandı. Her bir bölgede en sık EDİK başvurusu yapılan ilaçlar incelendiğinde, sıralaması bölgeler arasında değişmekle beraber en sık karşılaşılan ilaçların "rituksimab", "mikofenolat mofetil" ve "iloprost trometamol" olduğu bulundu.

Sonuç: EDİK'in rasyonel kullanımı yerel özellikler de dahil bazı kritik faktörlere bağlıdır. EDİK başvurularının iller ve bölgeler düzeyindeki farklılıkları ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir. EDİK'in işlevselliğinin artırılmasında bu farklılıkların göz önünde bulundurulması gerekir. Elde edilen bu tespitlerin, söz konusu farklılıkların nedenlerini doğrudan ortaya koyacak yeni çalışmalara ve düzenlemelere ışık tutması beklenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Endikasyon dışı ilaç kullanımı, bölgesel farklılıklar, NUTS-1, iller.

Geliş Tarihi: 11.04.2018

Kabul Tarihi: 29.08.2018

ABSTRACT

Objective: The use of drugs outside the purpose for which they are approved, e.g. different indications, doses, administration forms, age groups, or special populations etc. is called "off-label drug use" (OLDU). This study aimed to investigate OLDU at provincial and territorial levels in Turkey.

Methods: A total of 5681 applications submitted to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency in 2011 were investigated. These applications were examined at provincial and NUTS-1 (Nomenclature of Territorial Units for Statistics-1) levels based on age, sex, time and place of application, etc. and top five most common drugs for each region.

Results: OLDU applications were submitted mainly during Quarter 2 and 81.6% of them were from university hospitals. Except for "Southeastern Anatolia", the average age was >30-year in all regions and majority of patients (55.1%) were female. Applications were mostly submitted from "Western Anatolia" (34.9%), followed by "Istanbul" (26,5%) and "Aegean" (10,3%) regions at institutional level. The highest and lowest number of applications per 1000 specialist physician at provincial level were Çankırı (778.8) and İstanbul (20.0), respectively. While varying by rank among NUTS-1 regions, most commonly applied drugs were rituximab, mycophenolate mofetil, and iloprost trometamol.

Conclusion: Rational OLDU practice depends on some critical factors including regional characteristics. This study is the first to show variations of OLDU applications at provincial and regional level, which need to be considered to improve functionality of OLDU. These findings are expected to shed light on new regulations and studies that will elucidate the causes of differences.

Key Words: Off label drug use, regional differences, NUTS-1, cities

Received: 04.11.2018

Accepted: 08.29.2018

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Prof. Dr. Ahmet Akıcı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D., İstanbul, Türkiye E-posta: aakici@marmara.edu.tr

©Telif Hakkı 2018 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.85>

GİRİŞ

Yeni bir ilacın geliştirme süreci, klinik öncesi araştırmalar ve ilk üç faz ruhsat öncesinde, dördüncü faz ise ruhsat sonrasında yapılan klinik araştırmalar ile test edilir. Bu araştırmalar ile ilaç hakkında etkililik, güvenilirlik, etkin doz, yarar-zarar oranı ve maliyet analizi gibi pek çok bilgileri elde etmek amaçlanır(1,2). Bu araştırmaların ilk üç fazından, bazen de dördüncü fazından elde edilen bilgi ve belgeler ile ilaç ruhsatlandırma başvurusu, ilgili sağlık otoritesine yapılır(2,3). Bu makam ülkemizde Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumudur (TİTCK). Genel olarak 10 yılı aşkın bir sürede ve yoğun emekle yürütülen yeni ilaç geliştirme işlemlerinin maliyeti de pek çok kritere bağlı olarak değişmektedir. Bu tutarın yaklaşık 100 milyon ile 2.6 milyar Amerikan doları arasında olduğu bildirilmektedir(4,5). İlaç adayının kullanılabilmesi için her türlü endikasyona araştırma sürecinde yer verilmesi, bu uzun ve masraflı süreçte istenecek bilgi ve belgelerin, bunların maliyetinin ve gerekli sürenin daha da artması riskini taşımaktadır. Dolayısıyla, tüm bu riskler gözetilerek ruhsatlandırılacak tıbbi ürünün onay alacağı endikasyon(lar)ı olabildiğince sınırlı tutulmaya çalışılır. Bu şekilde ruhsat alan ilacın klinikte kendisinden beklenen ihtiyaçları tam olarak karşılayamadığı durumlar olabilmektedir. Örneğin, ilaç pazarda bulunurken kısa ürün bilgisinde belirtilen endikasyon, pozoloji ve hedef kullanıcı grubu özellikleri dışında çeşitli gerekliliklerle reçetelenip kullanılabilmektedir. Öte yandan kullanılacağı ülkede henüz ruhsatlandırılma sürecini tam olarak tamamlamamış ilaç adaylarının da gerekçeleri yetkili makamlarca kabul edilmesi halinde özel koşullarda, izinle hastaların kullanımına sunulabilmektedir(6-8).

İlaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb. kullanımları "endikasyon dışı ilaç kullanımı" (EDİK) olarak adlandırılır(9). Klinikte özellikle onkoloji (%85,0)(10), pediatri (%3 ile %90)(11-13) ve kadın hastalıkları ve doğum (%25,0)(14) alanlarında EDİK'e rastlanmaktadır. Türkiye'de sağlık otoritesine yapılan EDİK başvurularının %38'inin hematoloji-onkoloji alanında olduğu bildirilmiştir(8). Bu kapsamlı çalışmanın EDİK ile ilgili ülke geneline ait toplam verilerini içeren ve literatüre yansıtılan bulgularında ise Türkiye'de 2011 yılında TİTCK'ye yapılan başvuruların en sık romatoloji (%21,5) alanında olduğu gözlenmiştir(15). Türkiye de dahil dünya genelinde oldukça yaygın bir uygulama olan EDİK, başarı ile yönetilmesi halinde klinikte önemli bir eksikliğin giderilmesine katkı sağlarken, iyi yönetilemezse tıbbi, etik, hukuki ve farmakoekonomik açıdan ciddi sorunlara yol açabilir(7). Bu nedenle EDİK'in sınırlı alanda, uygun hastada sıkı kurallara bağlı olarak uygulanması gerekir.

EDİK ile ilgili yapılmış araştırma bulgularının daha çok genel kullanım ya da belirli hasta grupları odaklı verilere dayandığı görülmektedir(7,10,11,16,17). Literatüre yansıyan araştırmalarda, farklı illerde hizmet veren hekimlerin farklı reçetelene tutum ve davranışları olduğu bilinmektedir(18-20). Rutin reçetelenen ilaçlarda olduğu gibi endikasyon dışında kullanılan ilaçların da ülkeler, bölgeler ve yerel pek çok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir. Ancak yerel farklılıklar bakımından EDİK konusunu inceleyen uluslararası ya da ulusal ayrıntılı farmakoepidemiolojik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Türkiye'de farklı iller ve bölgeler düzeyinde EDİK'in ayrıntılı incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM

Araştırma periyodu olarak belirlenen 1 Ocak - 31 Aralık 2011 tarihleri arasında TİTCK elektronik arşivinde asgari kayıt bilgileri tam olan ve bu zaman diliminde başvuru yapılmış ve neticelenmiş toplam 5681 EDİK başvurusuna ulaşıldı. Bu başvuruların ilaç kullanımı ile ilişkili ayrıntıları incelendi.

EDİK başvurularının yerel düzeydeki ayrıntıları hastaların yaşadığı iller, kurumsal başvurunun yapıldığı iller ve bu illerin içinde bulunduğu NUTS-1 (*Nomenclature of Territorial Units for Statistics*) bölgeleri özelinde incelendi. NUTS sınıflandırması, Avrupa Birliği tarafından bölgelerin sosyo-ekonomik analizlerinin yapılması, bölgesel istatistiklerinin toplanması ve geliştirilmesini amaçlayan bir sınıflandırmadır. Araştırmada bu sınıflandırmanın Türkiye için NUTS-1 düzeyindeki 12 bölgesi esas alınarak değerlendirmeler yapıldı. Bu bölgeler ve kapsadığı iller şunlardır: İstanbul (İstanbul), Batı Marmara (Tekirdağ, Edirne, Kırklareli, Balıkesir, Çanakkale), Ege (İzmir, Aydın, Denizli, Muğla, Manisa, Afyon, Kütahya, Uşak), Doğu Marmara (Bursa, Eskişehir, Bilecik, Kocaeli, Sakarya, Düzce, Bolu, Yalova), Batı Anadolu (Ankara, Konya, Karaman), Akdeniz (Antalya, Isparta, Burdur), Orta Anadolu (Kırıkkale, Aksaray, Niğde, Nevşehir, Kırşehir, Kayseri, Sivas, Yozgat), Batı Karadeniz (Zonguldak, Karabük, Bartın, Kastamonu, Çankırı, Sinop, Samsun, Tokat, Çorum, Amasya), Doğu Karadeniz (Trabzon, Ordu, Giresun, Rize, Artvin, Gümüşhane), Kuzeydoğu Anadolu (Erzurum, Erzincan, Bayburt, Ağrı, Kars, Iğdır, Ardahan), Ortadoğu Anadolu (Malatya, Elazığ, Bingöl, Tunceli, Van, Muş, Bitlis, Hakkari)

ve Güneydoğu Anadolu (Gaziantep, Adıyaman, Kilis, Şanlıurfa, Diyarbakır, Mardin, Batman, Şırnak, Siirt)(21).

EDİK başvurularını hastanın yaşı, cinsiyeti, başvuru zamanı, başvurunun yapıldığı sağlık kurumu, ilgili yerde hizmet sunan uzman hekim sayısı ve bu yerlerin nüfusu özelinde il ve bölgeler düzeyinde ayrıntılı olarak incelendi. Başvuru zamanı takvim yılı üçer aylık çeyrek dilimlere (1. Çeyrek: Ocak, Şubat ve Mart, 2. Çeyrek: Nisan, Mayıs ve Haziran, 3. Çeyrek: Temmuz, Ağustos ve Eylül, 4. Çeyrek: Ekim, Kasım, Aralık) bölünerek araştırıldı. Başvuru sayılarının oranı, 2011 yılı TÜİK verileri dikkate alınarak ilgili ilin nüfusuna ve burada hizmet sunan uzman hekim sayısına göre incelendi(22). Bu doğrultuda "illerde 10.000 kişiye düşen başvuru oranları (DBO)" ve bu illerde "hizmet sunan 1000 uzman hekime DBO" belirlendi. Ayrıca bu başvurular kurumsal başvurunun geldiği ve başvuru sahibi hastaların yaşadığı NUTS-1 düzeyindeki 12 bölgenin her biri özelinde "10.000 kişi başına DBO"ya göre de incelendi. NUTS-1 düzeyindeki 12 bölgeye göre en sık başvurusu yapılmış olan beş ilacın dağılımları belirlendi.

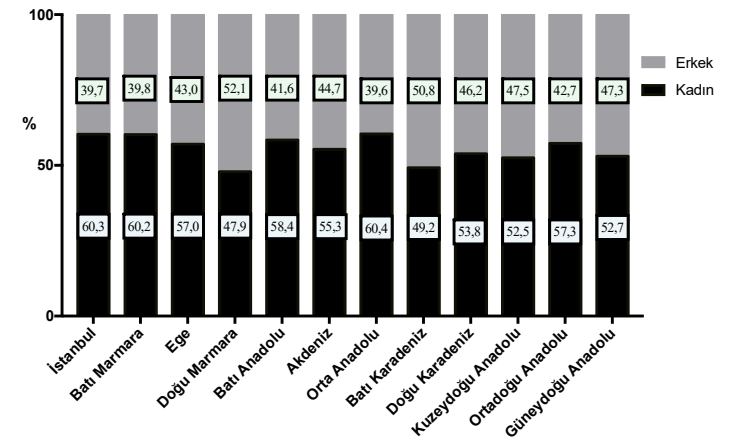
Kesitsel tipte ve retrospektif olan bu araştırmanın verileri gerekli idari izin ve etik kurul onayı alındıktan sonra toplandı. Araştırmanın bölgesel ve yerel düzeydeki değerlendirmelerini içeren verileri bu yazıda ele alındı. Bu veriler sayısal değer ve sıklık sıralaması ile sunuldu, veri toplama ve analiz işlemlerinde kişisel bilgiler anonimize edildi, bu bilgilerin gizliliğine özen gösterildi. Araştırmanın ülke genelinde EDİK başvuruları ile ilgili genel değerlendirmelerini içeren verileri ise ayrı bir yayında ele alındı(15).

BULGULAR

Araştırma periyodunda incelenen toplam 5681 başvuru sahibi hastanın Türkiye'nin tüm illerinde yaşayan kişiler olduğu, bu kişilerin kurumsal EDİK başvurularının ise Türkiye'nin 46 ilinden (%56,8) yapıldığı tespit edildi. Türkiye genelinde bu işlemin en çok Ankara, İstanbul, İzmir, Antalya ve Adana illerinden yapıldığı (sırasıyla, 1915, 1507, 476, 232 ve 205 başvuru) gözlemlendi.

EDİK başvurusu sahibi hastaların yaşadığı illerin NUTS-1 düzeyindeki 12 bölgeye göre yaş ortalamaları incelendiğinde; Güneydoğu Anadolu Bölgesi (28.1±18.2 yaş) hariç diğer tüm bölgelerde yaş ortalamalarının 30 yaşın üstünde olduğu saptandı. İstanbul ve Batı Marmara bölgelerinde hastaların yaş ortalamasının 40 yaşın üstünde (sırasıyla, 46.0±20.8 ve 40.2±20.6 yaş) olduğu görüldü. Bunun diğer bölgelerde ise Ege'de 34.7±21.5, Doğu Marmara'da 37.7±20, Batı Anadolu'da 36.6±23.3, Akdeniz'de 33.1±21.9, Orta Anadolu'da 32.3±21.2, Batı Karadeniz'de 34.2±20.2, Doğu Karadeniz'de 37.8±20.6, Kuzeydoğu Anadolu'da 33.1±20.1 ve Ortadoğu Anadolu'da 31.8±21.7 yaş olduğu saptandı.

EDİK başvurusu sahibi hastaların %55,1'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları, bu kişilerin yaşadıkları NUTS-1 düzeyindeki 12 bölgeye göre incelendiğinde; Doğu Marmara ve Batı Karadeniz hariç diğer tüm bölgelerde kadınlar için olan başvuruların erkeklerden daha fazla olduğu gözlemlendi. Kadınlar için yapılan başvuruların en sık Orta Anadolu (%60,4), en az ise Doğu Marmara (%47,9) bölgelerinde olduğu saptandı (Şekil 1).



Şekil 1: Kendileri için endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusunda bulunan hastaların cinsiyetlerinin yaşadıkları NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.

2011 yılı çeyrek dilimleri içerisinde EDİK başvurularının daha çok 2. Çeyrekte (%36,2) yoğunlaştığı (İstanbul bölgesi hariç 11 NUTS-1 bölgesinin her birinde en çok 2. Çeyrekte, en az başvurunun ise 1. Çeyrekte (%16,2) olduğu (Batı Anadolu hariç diğer bölgelerin tamamında en az 1. Çeyrekte saptandı) (Tablo 1).

Tablo 1: Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı tarihlerin "takvim yılı üçer aylık çeyrek dilimlere" ve hastaların yaşadığı NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı (1. Çeyrek: Ocak, Şubat ve Mart, 2. Çeyrek: Nisan, Mayıs ve Haziran, 3. Çeyrek: Temmuz, Ağustos ve Eylül, 4. Çeyrek: Ekim, Kasım, Aralık).

EDİK	NUTS-1 Bölgeleri	Takvim Yılı Çeyrek Dilimleri, n (%)			
		1. Çeyrek	2. Çeyrek	3. Çeyrek	4. Çeyrek
	İstanbul	52 (17,7)	92 (31,2)	94 (31,8)	57 (19,3)
	Batı Marmara	34 (16,5)	68 (33,0)	65 (31,6)	39 (18,9)
	Ege	99 (16,5)	222 (36,9)	174 (29,0)	106 (17,6)
	Doğu Marmara	65 (16,9)	144 (37,3)	107 (27,7)	70 (18,1)
	Batı Anadolu	103 (19,0)	195 (36,0)	153 (28,4)	90 (16,6)
	Akdeniz	78 (13,0)	252 (42,0)	177 (29,5)	93 (15,5)
	Orta Anadolu	112 (16,1)	257 (36,9)	192 (27,5)	136 (19,5)
	Batı Karadeniz	118 (15,2)	275 (35,6)	227 (29,4)	153 (19,8)
	Doğu Karadeniz	80 (16,7)	175 (36,6)	138 (28,9)	85 (17,8)
	Kuzeydoğu Anadolu	52 (15,9)	107 (32,8)	105 (32,2)	62 (19,1)
	Ortadoğu Anadolu	49 (16,6)	112 (38,0)	85 (28,8)	49 (16,6)
	Güneydoğu Anadolu	78 (16,2)	160 (33,1)	161 (33,3)	84 (17,4)
	Toplam	920 (16,2)	2059 (36,2)	1678 (29,5)	1024 (18,1)

başvuruları, illerdeki uzman hekim sayılarına göre incelendiğinde, "1000 uzman hekime DBO" en fazla Çankırı, Kırşehir ve Çorum (sırasıyla, 778,8, 515,9 ve 475,4) illerinden, en az ise İstanbul, İzmir ve Kocaeli (sırasıyla, 20,0, 32,6 ve 40,5) illerinden yapıldığı saptandı. Bu sayısal değer Türkiye genelinde ise 86,0 olduğu belirlendi. Hastanın yaşadığı yere göre "10.000 kişiye DBO" en yüksek Çankırı'da (4,6), en düşük ise İstanbul'da (0,2) idi. Türkiye genelinde ise bu sayısal değer 0,8 olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. EDİK başvurularının illerdeki uzman hekim sayılarına göre değerlendirilmesi (*, 2011 yılı Türkiye İstatistik Kurumu bölgesel istatistikler verileri esas alındı).

Hastaların Yaşadığı İller	EDİK başvuru sayısı	Hastanın yaşadığı yere göre başvurunun oranı*		Hastaların Yaşadığı İller	EDİK başvuru sayısı	Hastanın yaşadığı yere göre başvurunun oranı*	
		1000 hekim başına düşen*	10.000 kişi başına düşen*			1000 hekim başına düşen*	10.000 kişi başına düşen*
Çankırı	81	778,8	4,6	Konya	181	106,9	0,9
Kırşehir	65	515,9	2,9	Sakarya	55	103,6	0,6
Çorum	135	475,4	2,5	Gaziantep	111	94,3	0,6
Sivas	202	408,1	3,2	Hatay	78	90,4	0,5
Yozgat	100	380,2	2,1	Balıkesir	66	86,0	0,6
Kars	68	357,9	2,2	Eskişehir	68	84,1	0,9
Ordu	137	292,1	1,9	Isparta	38	83,0	0,9
Aksaray	54	270,0	1,4	Diyarbakır	83	72,4	0,5
Rize	55	247,7	1,7	Aydın	55	70,9	0,6
Giresun	62	233,1	1,5	Adana	131	67,6	0,6
Kütahya	78	224,8	1,4	Van	41	65,1	0,4
Tokat	83	223,7	1,4	Mersin	76	62,0	0,5
Kahramanmaraş	115	199,3	1,1	Manisa	60	60,7	0,4
Afyon	78	177,3	1,1	Bursa	128	59,9	0,5
Erzurum	116	161,6	1,5	Edirne	31	56,0	0,8
Trabzon	122	152,5	1,6	Antalya	118	55,0	0,6
Kayseri	148	136,2	1,2	Ankara	336	40,9	0,7
Malatya	95	130,0	1,3	Kocaeli	53	40,5	0,3
Zonguldak	68	126,9	1,1	İzmir	154	32,6	0,4
Samsun	143	114,1	1,1	İstanbul	295	20,0	0,2
Denizli	95	113,8	1,0	Diğer	1332	164,0	0,9
Şanlıurfa	91	109,4	0,5	Toplam	5681	86,0	0,8

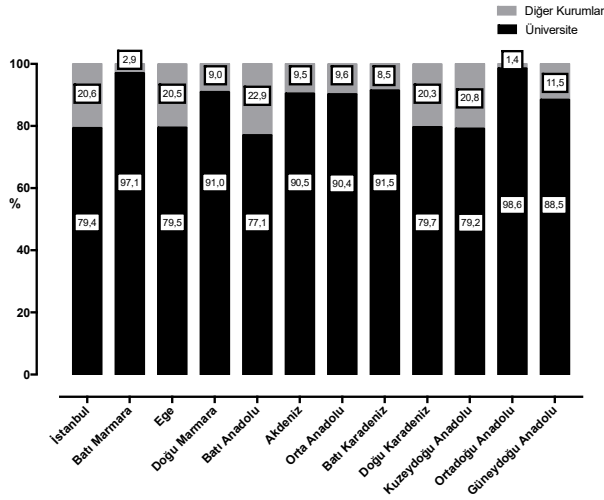
EDİK başvurusunun yapıldığı kurumun bulunduğu ilin içerisinde yer aldığı NUTS-1 bölgelerine göre başvuruların dağılımı incelendi. Buna göre en sık başvuru yapılan bölgenin, -içerisinde Ankara'nın da bulunduğu- "Batı Anadolu Bölgesi" (%34,9) olduğu ve bunu sırasıyla İstanbul (%26,5), Ege (%10,3) ve Akdeniz (%9,2) bölgelerinin izlediği saptandı. Bu kurumsal başvuru değerlendirmeleri bölgelerin 2011 yılı nüfusları dikkate alınarak, "10.000 kişiye DBO"ya göre de değerlendirildi. Nüfus temelli bu hesaplama göre en fazla başvurunun yine "Batı Anadolu Bölgesi"den yapıldığı (2.8), İstanbul Bölgesi'nin Türkiye ortalaması üzerinde yer alan ikinci bölge (1.1) olduğu, diğer tüm bölgelerin ise Türkiye ortalamasının (0.8) gerisinde kaldığı (0.1 oranı ile en düşük değer, Batı Marmara Bölgesi) görüldü. Benzeri değerlendirme işlemi hastaların yaşadığı ilin içerisinde yer aldığı NUTS-1 bölgelerine göre de yapıldı.

Bu değerlendirmelerde bölge yüzdelerinde ciddi değişimler ve oransal farklılıklar olduğu gözlemlendi. Buna göre en sık başvuru sahibi hastaların yaşadığı bölgenin Batı Karadeniz (%13,6) olduğu, bunu sırasıyla Orta Anadolu (%12,3), Ege (%10,6) ve Akdeniz (%10,6) bölgelerinin izlediği saptandı. Bu değerlendirme ilde yaşayan "10.000 kişiye DBO"ya göre yapıldığında, İstanbul Bölgesi'nde çok daha belirgin olmak üzere (0.2), Batı ve Doğu Marmara bölgeleri, Ege, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde (tümünde oran=0.6) tespit edilen oranların Türkiye ortalamasının (0.8) gerisinde kaldığı saptandı. Hastaların yaşadığı yerler ile başvurularının kurumsal olarak yapıldığı yerler arasında gözlenen bu farklılıklar aritmetik olarak da incelendi. Buna göre bazı hastaların yaşadığı bölge dışındaki başka bölgelerden EDİK başvurusu yapmış oldukları gözlemlendi. Bu şekilde olan başvuruların yüzdelerinin oldukça artmış şekilde en fazla İstanbul ve Batı Anadolu bölgelerine (sırasıyla, %410,8 ve %266,5) yapıldığı belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında NUTS-1 bölgelerine göre kurumsal başvurunun geldiği ve başvuru sahibi hastaların yaşadığı bölgelerin dağılımları (*, Her bir bölge özelinde başvuru yeri ile yaşanan yer arasındaki farkın sayısı ve yüzdesi, #, 2011 yılına ait Türk İstatistik Kurumu nüfus verileri esas alındı.).

NUTS-1 bölgeleri	Kurumsal başvuru N (%)	10.000 kişi başına düşen başvuru oranı #		Hastanın yaşadığı yere göre başvuru N (%)	Kurumsal ve hasta yaşadığı yer arasındaki başvuru sayısal fark N (%)*
		Kurumsal başvuru sayısına göre	Hastanın yaşadığı yere göre		
İstanbul	1507 (26.5)	1.1	0.2	295 (5.2)	1212 (410.8)
Batı Marmara	34 (0.6)	0.1	0.6	206 (3.6)	-172 (83.5)
Ege	586 (10.3)	0.6	0.6	601 (10.6)	-15 (2.5)
Doğu Marmara	389 (6.8)	0.6	0.6	386 (6.8)	3 (0)
Batı Anadolu	1983 (34.9)	2.8	0.8	541 (9.5)	1442 (266.5)
Akdeniz	524 (9.2)	0.6	0.6	600 (10.6)	-76 (12.7)
Orta Anadolu	145 (2.6)	0.4	1.8	697 (12.3)	-552 (79.2)
Batı Karadeniz	106 (1.9)	0.2	1.7	773 (13.6)	-667 (86.3)
Doğu Karadeniz	79 (1.4)	0.3	1.9	478 (8.4)	-399 (83.5)
Kuzeydoğu Anadolu	48 (0.8)	0.2	1.5	326 (5.7)	-278 (85.3)
Ortadoğu Anadolu	71 (1.2)	0.2	0.8	295 (5.2)	-224 (75.9)
Güneydoğu Anadolu	209 (3.7)	0.3	0.6	483 (8.5)	-274 (56.7)
<i>Toplam</i>	<i>5681 (100.0)</i>	<i>0.8</i>	<i>0.8</i>	<i>5681 (100.0)</i>	<i>0 (0)</i>

EDİK başvurularının geldiği sağlık kurumları incelendiğinde başvuruların, %81,6'sının üniversite hastanelerinden %18,4'ünün ise diğer sağlık kuruluşlarından geldiği saptandı. NUTS-1 düzeyindeki 12 bölgenin tamamında da EDİK başvurularının açık ara farkla daha çok üniversite hastanelerinden yapıldığı (en fazla %98,6 yüzde ile Ortadoğu Anadolu Bölgesi) gözlemlendi (Şekil 2).



Şekil 2: Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının geldiği kurumların NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.

Tablo 4: Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusunda bulunulan en sık beş ilacın NUTS-1 bölgelerine göre dağılımları (MMF; Mikofenolat mofetil).

Sıra	İlaçlar	%	İlaçlar	%	İlaçlar	%
İstanbul (n= 1507)						
1.İlaç	MMF	18,1				
2.İlaç	Ritüksimab	8,2				
3.İlaç	İmmunglobulin IV	7,2				
4.İlaç	İnfliksımab	5,7				
5.İlaç	Anakinra	5,1				
Diğer		55,7				
Toplam		100,0				
Doğu Marmara (n= 389)						
1.İlaç	MMF	17,0				
2.İlaç	Ekulizumab	11,8				
3.İlaç	Ritüksimab	10,5				
4.İlaç	Mikofenolat sodyum	7,2				
5.İlaç	İloprost trometamol	5,4				
Diğer		48,1				
Toplam		100,0				
Orta Anadolu (n= 145)						
1.İlaç	MMF	13,1				
2.İlaç	Rufinamid	10,3				
3.İlaç	Azatioprin	6,9				
4.İlaç	Ritüksimab	6,2				
5.İlaç	Sapropterin HCL	6,2				
Diğer		57,3				
Toplam		100,0				
Kuzeydoğu Anadolu (n= 48)						
1.İlaç	Bosentan	14,6				
2.İlaç	Ritüksimab	10,4				
3.İlaç	İloprost trometamol	10,4				
4.İlaç	Flutamid	6,3				
5.İlaç	Löprolid	6,3				
Diğer		52,0				
Toplam		100,0				
Batı Marmara (n= 34)						
1.İlaç	MMF	32,4				
2.İlaç	Ritüksimab	20,6				
3.İlaç	İnfliksımab	11,8				
4.İlaç	Bosentan	5,9				
5.İlaç	Stiripentol	5,9				
Diğer		23,4				
Toplam		100,0				
Batı Anadolu (n= 1983)						
1.İlaç	MMF	13,0				
2.İlaç	Ritüksimab	7,2				
3.İlaç	İloprost trometamol	7,0				
4.İlaç	Sapropterin HCL	4,9				
5.İlaç	Sildenafil	3,3				
Diğer		64,6				
Toplam		100,0				
Batı Karadeniz (n= 106)						
1.İlaç	İloprost trometamol	14,2				
2.İlaç	Teriparatid	10,4				
3.İlaç	Pamidronat disodyum	10,4				
4.İlaç	MMF	9,4				
5.İlaç	Dalfampridine	6,6				
Diğer		49,0				
Toplam		100,0				
Doğu Karadeniz (n= 79)						
1.İlaç	Bosentan	20,3				
2.İlaç	Ritüksimab	16,5				
3.İlaç	Ekulizumab	13,9				
4.İlaç	İloprost trometamol	10,1				
5.İlaç	Sildenafil	8,9				
Diğer		30,3				
Toplam		100,0				
Ortadoğu Anadolu (n= 71)						
1.İlaç	İloprost trometamol	42,3				
2.İlaç	MMF	11,3				
3.İlaç	Ritüksimab	5,6				
4.İlaç	Sildenafil	5,6				
5.İlaç	Kalsitriol	4,2				
Diğer		31,0				
Toplam		100,0				
Güneydoğu Anadolu (n= 209)						
1.İlaç	Ritüksimab	21,5				
2.İlaç	MMF	12,0				
3.İlaç	İloprost trometamol	12,0				
4.İlaç	İnfliksımab	9,6				
5.İlaç	Bosentan	5,3				
Diğer		39,6				
Toplam		100,0				

Her bir bölgede en sık karşılaşılan ilk 5 ilaç incelendiğinde, bölgeler arasında EDİK başvurusunda bulunulan ilaç sıralamalarının çeşitlilik gösterdiği saptandı. Bununla birlikte 'mikofenolat mofetil (MMF)'in 5 bölgede (İstanbul, Batı ve Doğu Marmara Bölgeleri, Batı Anadolu ve Orta Anadolu Bölgeleri, sırasıyla, %18,1, %32,4, %17,0, %13,0 ve %13,1) ilk sırada yer alan ilaç olduğu saptandı. En sık EDİK başvurusu yapılan ilacın Ege, Batı Karadeniz ve Ortadoğu Anadolu bölgelerinde 'İloprost trometamol' (sırasıyla %13,1, %14,2 ve %42,3) olduğu, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde 'ritüksimab', (sırasıyla, %13,9 ve 21,5) olduğu, Doğu Karadeniz ve Kuzeydoğu Anadolu bölgelerinde ise 'bosentan' (%20,3 ve %14,6) olduğu saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Tanı başta olmak üzere hastanın özellikleri, reçetenin yazıldığı kurumun alt yapı olanakları, yerel ve bölgesel düzeydeki farklılıklar vb. bir çok faktör hekimlerin reçete yazma davranışları üzerinde etkili olabilir(19,20,23). Bu bakımdan diğer ilaçlarda olduğu gibi EDİK de ülkeler, bölgeler ve yerel düzeyde pek çok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Nitekim bu çalışmanın verileri, EDİK konusunda şimdiki kadar yerel düzeyde yeterince araştırılmamış olan bu alan hakkında önemli ipuçları sunmaktadır. Buna göre Türkiye’de farklı iller ve bölgeler düzeyinde EDİK’in benzeşen ve ayrışan yönleri bu araştırma ile ilk kez ortaya konmuştur.

EDİK başvuru kayıtlarının bir yıllık değerlendirme verileri bu başvuruların ülke genelinde homojen bir dağılım sergilemediğini, tüm illerin yarıya yakınından (%43,2) herhangi bir başvurunun yapılmadığını göstermiştir. Buna göre bazı hastaların kendi yaşadığı illerin dışındaki yerlerde, özellikle sağlık merkezlerinin ve uzman hekimlerin yoğun olduğu il ve bölgelerden EDİK başvurularının yapıldığı anlaşılmaktadır. Örneğin, İstanbul Bölgesi’nde yaşayan hastalar için yapılan başvuru sayısı, bu bölgedeki kurumlardan yapılan tüm başvuruların beş katından daha az (sırasıyla 295 ve 1507 başvuru) idi. Dolayısıyla, söz konusu bölgeden yapılan başvuruların 4/5’inden fazlasının bu bölge dışında yaşayan hastalara ait başvurular olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 3). Başvuruların salt sayısal verilerinde il ve bölgeler düzeyinde tespit edilen bu heterojen dağılımın, buraların nüfusu ve uzman hekim sayısı ile orantılandırıldığında da “başvurunun yoğun yapıldığı il ve bölgeler” değişmekle beraber devam ettiği görülmektedir. Nitekim hastaların yaşadığı ilin nüfusuna göre “10.000 kişiye DBO”nun en fazla olduğu illerin Çankırı ve Sivas, en az olduğu illerin ise İstanbul ve Kocaeli olduğu görüldü (Tablo 2). Türkiye’de en çok uzman hekimin çalıştığı bölge (%22,3) İstanbul’dur(22). “1000 hekime DBO” incelendiğinde, bu oranın hekim sayısının fazlalığı nedeniyle İstanbul gibi illerde, hekim sayısının az olduğu Çankırı gibi illere göre göreceli olarak oldukça düşük seyrettiği (sırasıyla, 20,0 ve 778,8) anlaşılmaktadır (Tablo 2).

EDİK başvurularının tüm bölgelerde yüksek oranda üniversite hastanelerinden yapıldığı belirlendi (Şekil 2). EDİK rutin ilaç kullanımı olmaktan ziyade ağırlıklı olarak üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan kurumları daha yakından ilgilendirir. Dolayısıyla araştırmada en çok başvurunun üniversite hastanelerinden yapılmış olması, genel olarak beklenen bir durumdur. Bununla birlikte, ülke genelinde bölgeler arasında EDİK başvuru farklılığına üniversite hastane dağılımının yol açtığı tam olarak söylenemez. Nitekim 2011 yılında NUTS-1 bölgelerinde üniversite hastanesi olan kurum sayılarının, en fazla Batı Anadolu (n=12), İstanbul (n=9), Ege (n=9) ve Akdeniz (n=8) bölgelerinde, en az ise Doğu Karadeniz (n=2) ve Kuzeydoğu Anadolu (n=2) bölgelerinde olduğu bildirilmektedir(22). Örneğin, bu sıralamada en çok üniversite hastanesine sahip Batı Anadolu Bölgesi, araştırmada “üniversite hastanesi dışından en yüksek başvuru yapılan bölge” (%22,9) idi (Şekil 2). 2011 yılında Sağlık Bakanlığının verilerine göre, en fazla yatak sayısı olan bölge sıralamasında Batı Anadolu’nun (13.677), Ege, İstanbul ve Akdeniz bölgelerinden sonra dördüncü sırada geldiği göz önünde bulundurulduğunda bu durum, ilgili bölgedeki hastane sayısı/yatak kapasitesi ile ilişkilendirilememiştir(22). EDİK başvurularının değerlendirme yerinin Ankara’da TITCK olması, özellikle Sağlık Bakanlığı hastaneleri kaynaklı başvuruların bu il ve civarı merkezli daha yoğun yapılmış olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim araştırmada “1000 hekime DBO”nun en yüksek olduğu 3 ilin Ankara’nın coğrafi olarak çok yakınındaki Çankırı, Kırşehir ve Çorum olması bu tespiti desteklemektedir (Tablo 2).

Bazı ilaçların belirli bölgelerde kullanım sıklığındaki değişkenlik, hekimlerin reçeteleme tercihinin yanı sıra, bu ilaçların kullanıldığı hastalıkların ilgili bölgelerdeki prevalansıya da ilişkisi olabilir. Nitekim “MMF” beş bölgede (İstanbul, Batı Marmara, Doğu Marmara, Batı Anadolu ve Orta Anadolu) en fazla EDİK başvurusu yapılan birinci ila, üç bölgede ise ikinci ilaç idi (Tablo 4). “MMF” transplant organ reddinin önlenmesinde, otoimmün hastalıklarda vb. durumlarda kullanılan bir ilaçtır(24,25). Sık başvurusu yapılan ilaç sıralamasını periferik vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ‘iloprost trometamol’(13,26), romatolojik hastalıklar ve çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılan ‘rituksimab’(27,28) ve pulmoner hipertansiyon ve skleroderma tanılarında kullanılan ‘bosentan’(29,30) takip etmektedir. En fazla EDİK başvurusu yapılan bu ilaçların başvuru sıklığı bölgeler arası kısmen benzerlik gösterse de, tüm bölgeler ve ilaçlar göz önünde bulundurulduğunda ülke genelinde EDİK başvurusunda bulunulan ilaçların çeşitlilik gösterdiği söylenebilir. En fazla başvuruda bulunulan ilaç sıralamasında ikinci ve üçüncü sıradakilere bakıldığında bu tespitin daha da belirginleştiği dikkati çekmektedir (Tablo 4). Gerek bu tespit gerekse araştırmada elde edilen diğer bulgular ve literatür taraması söz konusu çeşitliliğin nedenlerini ortaya koymakta yetersiz kalmıştır. Bu durum, gelecekte konuya ilişkin yeni çalışmalara gereksinim olduğuna işaret etmektedir.

Hastaların yaşı ve cinsiyeti gibi bazı demografik özellikleri ilaç kullanımını etkileyebilir. Hem rutin ilaç kullanımında hem de EDİK konusunda literatüre yansıyan sonuçlar, bu araştırmadakine benzer şekilde erkeklere kıyasla kadınlara daha yüksek oranda reçete yazıldığını bildirmektedir(23,31,32). TÜİK verileri doğrultusunda nüfusun bütün NUTS-1 bölgelerinde cinsiyet açısından belirgin bir fark göstermediği bilinmektedir(22). Araştırmadaki tespitlere göre, Doğu Marmara ve Batı Karadeniz hariç 10 bölgede erkeklere kıyasla kadınlar için daha fazla EDİK başvurusu yapılmıştı (en yüksek Orta Anadolu Bölgesi), (Şekil 1). Bunda genel olarak kadınların daha fazla ilaç kullanımının rolü olmakla beraber, kadınlarda daha sık görülebilen bazı hastalıklar için daha fazla EDİK başvurusunda bulunma olasılığının da katkısı olabilir. Örneğin, en sık başvurusu yapılan ilaçlardan biri olan ‘MMF’in, pek çok otoimmün hastalıkta kullanıldığı ve bu hastalıkların sıklıkla kadınlarla görüldüğü bilinmektedir(24,33–35).

İlaç reçeteleme eğilimlerinde aylara ve mevsimlere özgü bazı değişikliklere rastlanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, genel olarak kış aylarında daha çok ilaç reçete edildiği raporlanmıştır(36,37). Bu araştırmada incelenen İstanbul Bölgesi hariç 11 NUTS-1 bölgesinin her birinde en çok EDİK başvurusu yapılan dönem 2. Çeyrek olduğu belirlenmiştir. Biri hariç diğer bölgelerin tamamında ise en az EDİK başvurusunun kış aylarında olduğu barındırır 1. Çeyrekte olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Bu durum EDİK başvurularının yerel düzeyde belirli zaman dilimlerinde daha fazla yoğunlaştığına işaret etmektedir.

Bu araştırmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bölgelerin araştırmada incelenmeyen bazı sosyo-demografik özellikleri, dolaylı da olsa EDİK’i etkilemiş olabilir. Buna ilişkin hastaların yaş ve cinsiyeti dışında diğer sosyo-demografik ayrıntılarının değerlendirilmemiş olması bu çalışmanın bir kısıtlılığıdır. İlaç endüstrisi tanıtım-pazarlama faaliyetleri ve kurumların alt yapı olanaklarının araştırmada incelenememiş olması EDİK’i etkileyebilecek bir diğer kısıtlılıktır. Yerel düzeyde EDİK’i ele alan bu çalışmanın ilk olduğu göz önünde bulundurulduğunda, söz konusu kısıtlılıkların yeni araştırmalara kapı aralayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, Türkiye’de EDİK başvurularını iller ve bölgeler düzeyinde çeşitli yönleriyle ilk kez ortaya koymuştur. Çalışmadan elde edilen bazı verilerin iller ve bölgeler düzeyinde benzerlik gösterdiği belirlense de, konu ile ilgili yerel düzeyde bazı önemli farklılıkların olduğu göze çarpmaktadır. EDİK’in bölgeler arası farklılık göstermesinin arkasında, hekim ve kurum sayılarının çeşitliliği ve bölgelerde çalışan hekimlerin konuya ilişkin tutumları gibi sebeplerin yer aldığı düşünülebilir. EDİK’in gereğinden az ya da aşırı kullanılmasının engellenmesi ve işlevselliğinin artırılması için araştırmada tespit edilen bu farklılıkların göz önünde bulundurulması ve söz konusu çeşitliliklerin ayrıntılarına odaklı yeni çalışmalara ve düzenlemelere ışık tutması beklenir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Teşekkür

Verilerin sağlanmasına ve çalışmaya olan katkılarından dolayı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ve Dr. Ali Alkan’a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- 1.İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. (2013) TC Resmi Gazete, 28617, 13.04.2013.
- 2.Kayaalp SO. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 5. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2013:47-76.
- 3.Woodcock J, Woosley R. The FDA Critical Path Initiative and Its Influence on New Drug Development. Annu Rev Med. 2008;59:1-12.
- 4.Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: A systematic review. Health Policy (New York). 2010;100:4-17.
- 5.Tufts CSDD Assessment of Cost to Develop and Win Marketing Approval for New Drug Now Published. Boston:Tufts Center for the Study of Drug Development. www.csdd.tufts.edu/news/complete_story/tufts_csdd_rd_cost_study_no_w_published Erişim Tarihi:[10.04.2017].
- 6.Day R. Off-label prescribing. Aust Prescr. 2013;36:182-5.
- 7.Epstein RS, Huang S-M. The Many Sides of Off-Label Prescribing. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:755-8.
- 8.Bayar B. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı, Akan H, İlbaz H, Çetinkaya N. (Eds.) Klinik Araştırmalar Kitabı-2014. Bilimsel Tıp Kitapevi, Ankara 2014:243-52.
- 9.T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu. www.titck.gov.tr/Mevzuat/MevzuatGetir?id=2637 Erişim Tarihi:[20.04.2017].

10. Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. *Support Care Cancer*. 2004;12:302-5.
11. Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-Label Use of Prescription Drugs in Childhood and Adolescence An Analysis of Prescription Patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:25-31.
12. Olsson J, Kimland E, Pettersson S, Odliind V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care - A nationwide study. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011;100:1272-5.
13. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: A review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17:125-31.
14. Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24:471-8.
15. Özdamar EN, Akıcı A, Alkan A, Bayar B, Gürsöz H. A nationwide evaluation of off-label drug utilization in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2017; 47:1229-38.
16. Koçkaya G, Polat M, Vural IM, et al. Off-label and unlicensed oncology medicine use in Turkey: A retrospective analysis of computer records of the Turkish Ministry of Health. *JPHSR*. 2011;2:53-7.
17. Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: The old-inn study. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:136-41.
18. Aksoy M, Alkan A, İşli F. Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri. *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top*. 2015;3:19-26.
19. Mollahaliloğlu S, Alkan A, Dönertaş B, Özgücü Ş, Akıcı A. Türkiye'nin Farklı İllerinde Yazılan Reçetelerin İlaç Kullanımı İlkeleri Açısından İncelenmesi. *Marmara Med J*. 2011;24:162-73.
20. Dönertaş B, Alkan A, Mollahaliloğlu S, Seçkin C, Akıcı A. Türkiye'nin 32 İlindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Parenteral İlaç Kullanımının Araştırılması. *Anatol J Clin Investig*. 2013;7:31-40.
21. Bölgesel İstatistiklerin Toplanması, Geliştirilmesi, Bölgelerin Sosyo-Ekonomik Analizlerinin Yapılması, Bölgesel Politikaların Çerçevesinin Belirlenmesi ve Avrupa Birliği Bölgesel İstatistik Sistemine Uygun Karşılaştırılabilir İstatistik Veri Tabanı Oluşturulması Amacıyla Ülke Çapında İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırmasının Tanımlanmasına İlişkin Hakkında Karar. (2002) TC Resmi Gazete, 4720, 20.09.2002.
22. Türkiye İstatistik Kurumu. 2011 Yılı Bölgesel İstatistikler. www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=istgosterge Erişim Tarihi: [20.04.2017].
23. Mollahaliloğlu S, Alkan A, Dönertaş B, Özgücü S, Akıcı A. Assessment of antibiotic prescribing at different hospitals and primary health care facilities. *Saudi Pharm J*. 2013;21:281-91.
24. Geevasinga N, Wallman L, Katelaris CH. Mycophenolate Mofetil; A review of indications and use in a large tertiary hospital. *Iran J Allergy, Asthma Immunol*. 2005;4:159-66.
25. Downing HJ, Pirmohamed M, Beresford MW, Smyth RL. Paediatric use of mycophenolate mofetil. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75:45-9.
26. Gall H, Sommer N, Milger K, et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study. *BMC Pulm Med*. 2016;16.
27. Danés I, Agustí A, Vallano A, et al. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1689-99.
28. Zarkali a, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, Falagas ME. Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: A systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:471-80.
29. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, Wigley FM, Hassoun PM. Long-Term Outcome of Bosentan Treatment in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension Associated with the Scleroderma Spectrum of Diseases. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24:1626-31.
30. Ivy D. Challenges in Endpoint Development for Pulmonary Hypertension Trials in Children. *Adv Pulm Hypertens*. 2014;13:125-8.
31. Chen H, Deshpande AD, Jiang R, Martin BC. An epidemiological investigation of off-label anticonvulsant drug use in the Georgia Medicaid population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:629-38.
32. De L, Ferreira A, Da C, et al. High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58:82-7.
33. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2013;52:2108-15.
34. Alamanos Y, Voulgari P V., Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:182-188.
35. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2007;28:1-6.
36. Goossens H, Ferech M, Stichele R Vander, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance : a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579-87.
37. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the united states, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2014;58:2763-6.