

DECEMBER 2019 - 53. ČÍSLO

LIEKOVÉ RIZIKO

ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

www.sukl.sk



OBSAH

Kožné prejavy spôsobené nežiaducimi účinkami liekov – časť II.....	2
DHPC za obdobie apríl – december 2019.....	7

Šéfredaktorka: MUDr. Soňa Fundárková

Výkonná redaktorka: PharmDr. Miroslava Gočová

Redakčná rada: MUDr. Janka Tisoňová, PhD., RNDr. Tatiana Magálová, PharmDr. Anna Mareková, PhD.,

MUDr. Pavol Gibala, Csc.

Grafická úprava: Mgr. Zuzana Bořutová

pharmacovigilance@sukl.sk

Reg. č.: 1884/98

Kožné prejavy spôsobené nežiaducimi účinkami liekov – časť II.

Patogenéza kožných alergických reakcií a stručný prehľad ich klinických prejavov

Danilla, T.

Detská dermatovenerologická klinika LFUK a NÚDCH, Bratislava

V tomto článku nadväzujeme na publikáciu doc T. Danillu Kožné prejavy spôsobené nežiaducimi účinkami liekov – časť I., ktorá bola uverejnená v Liekovom riziku č. 51 z novembra 2018.

Patogenéza alergických reakcií určuje klinické prejavy exantému. Najčastejším spúšťačom exantémov sú alergické reakcie.

Humorálna reakcia, alergia včasného typu - reakcie I. typu

Je spôsobená špecifickými IgE protilátkami, ktoré sú naviazané na receptory pre IgE na mastocytoch, bazofiloch a ďalších bunkách obsahujúcich leukocytový antigén. Premostením dvoch molekúl IgE špecifickým antigénom (liekom) sa indukuje kaskáda reakcií v bunkách, ktorej výsledkom je uvoľnenie mediátorov do tkanív. Uvoľňujú sa **mediátory anafylaxie** – histamín, serotonín, heparín, serín, proteázy, proteoglykan, **lipidové mediátory** – leukotriény B₄ a C₄ (LTB₄, LTC₄), faktor aktivujúci trombocyty (PAF), prostaglandín D₂ (PGD₂) a cytokíny, najmä interleukíny IL₃,₄,₅ a tumor nekrotizujúci faktor α (TNF α). Klinické prejavy určuje množstvo uvoľnených mediátorov. Výsledkom ich pôsobenia je zvýšená permeabilita krvných ciev, prestup transudátu, následná chemoatrakcia eozinofilov a polymorfonukleových leukocytov (PMNL), čo sa prejavuje erytémami, žihľavkou, až anafylaktickým šokom. Tieto reakcie sa môžu manifestovať u senzibilizovanej osoby už **za niekoľko minút alebo až za niekoľko hodín**. Pri užívaní lieku po prvý raz vzniká takáto reakcia najskôr po piatom dni, najčastejšie na 8-12 deň.

Cytotoxická reakcia - reakcie II. typu

Je spôsobená špecifickými imunoglobulínmi triedy IgG a IgM a komplementom. Liek - alergén sa viaže na povrch buniek (trombocyty a iné bunky). Špecifické protilátky triedy IgG a IgM sa viažu na fixovaný antigén – tvoria imunokomplex, ktorý aktivuje komplement pričom vzniká poškodenie buniek až lýza. Tento proces

trvá niekoľko hodín. Klinicky sa prejavuje **petechiami, polymorfnými prejavmi, poruchami krvotvorby.**

Imunokomplexová reakcia – reakcie III. typu

Môže sa manifestovať dvoma reakčnými formami:

1. Reakcia typu Arthusovho fenoménu vzniká pri nadbytku rozpustných antigénov v krvi, kedy sa vytvárajú rozpustné komplexy antigén protilátka. Tieto komplexy aktivizujú komplement a v podobe sedimentov sa uchyťávajú na cievy endotel s následným poškodením endotelu a bazálnej membrány, chemotaxiou PMNL, ktoré svojimi enzýmami spôsobujú poškodenie stien a leukokláziu. Výsledkom sú vaskulitídy.
2. Reakcia typu sérovej choroby vzniká pri podávaní antigénu, ktorý v depozitnej forme pretrváva v organizme. Podmienkou je pretrvávanie antigénu dlhšie ako 10 dní. U senzibilizovaného sa v dôsledku dlhodobej tvorby imúnnych nerozpustných komplexov a aktivácii komplementu dostávajú celkové prejavy - horúčka, erytémy, plošné opuchy, urtikária, polyadenitída, polyartralgia, polyserozitída, nefritída. Pri miernej forme v mieste aplikácie sa zisťuje plošný infiltrát.

Bunkami sprostredkované alergické reakcie neskorého typu – reakcie IV. typu

Sú sprostredkované bunkami. Senzibilizované T-lymfocyty reagujú s exogénnymi alebo endogénnymi alergénmi, uvoľňujú interleukíny, ktoré spôsobujú zápal. Tento proces trvá 24 - 48 hodín. Prejavom je zápalová reakcia kože. Rozlišujú sa dva typy:

1. Bunková reakcia tuberkulínového typu

Je výsledkom reakcie senzibilizovaných T-lymfocytov a špecifického endogénneho antigénu. Uvoľnené interleukíny priťahujú makrofágy, ktoré svojimi sekrečnými produktami spôsobujú zápalový bunkový infiltrát v rôznych častiach kože. Výsledkom sú nodózne prejavy, pseudolymfomatoidné prejavy, fixný liekový exantém.

2. Bunková reakcia ekzémového typu

Rozdiel je v postihnutí hornej časti kória a epidermy. Antigen preniká cez epidermis, je pohltý dendritickou Langerhansovou bunkou, prezentovaný naivným pomocným lymfocytom Th0 v regionálnej uzline. Vyzretím na Th1 sa pomocný lymfocyt so špecifickým receptorom a s následnou proliferáciou klonu vracia cez krvné riečisko do kória. Opakovaný styk so špecifickým antigénom vniknutým do kože spôsobí uvoľnenie lymfokínov so vznikom zápalovej reakcie kože ekzémového typu. Na vzniku zápalovej reakcie sa podieľajú aj aktivované keratinocyty, ktoré uvoľňujú IL1a, TNF α a faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov a makrofágov (GM-CSF) a ďalšie. Typickými klinickými prejavmi tejto reakcie sú akútna kontaktná alergická dermatitída, chronický ekzém, „idové“ reakcie, napríklad bakteridy, tuberkulidy (1).

Klinické prejavy alergických liekových exantémov

Liekové exantémy sú klinicky a morfológicky mimoriadne rozmanité. Z klinických morfológických prejavov však nemôžeme vyvodiť záver o **druhu** vyvolávajúceho lieku. Mechanizmy vzniku môžu byť aj kombinované II. a III. typ, III. a IV. typ a podobne.

Rovnaký liek môže u rôznych chorých vyvolať rôzne prejavy a naopak rôzne klinické prejavy môžu byť spôsobené tým istým liekom u rôznych osôb.

Alergén sa pri liekovej alergii rozširuje po celom tele a preto je najčastejšia hematogénna – embolizačná lokalizácia. Morfy sú diseminované zvyčajne symetricky na bočných častiach trupu, flexorových častiach horných končatín, vnútorných stranách dolných končatín. Môže byť prítomný aj enantém.

Lieková alergia môže postihovať nielen kožu, ale aj vnútorné orgány - pečeň, srdce, obličky, črevá, krvotvorné orgány. Bývajú sprevádzané svrbením. Pri vyšetrení krvi sa často zistí eozinofília (1, 2, 3, 4).

Rozdelenie podľa klinických prejavov:

- 1. Makulourtikariálne liekové exantémy**
- 2. Trombocytopenická purpura**
- 3. Vasculitis allergica ako lieková reakcia**
- 4. Hemoragické a hemoragicko-bulózne liekové exantémy**
- 5. Liekové reakcie typu sérovej choroby**
- 6. Skarlatiniformné, morbiliformné, rubeoliformné exantémy**
- 7. Erytematovezikulózne liekové exantémy**
- 8. Nodózne liekové exantémy**
- 9. Lichenoidné liekové exantémy**
- 10. Fixný liekový exantém**
- 11. Multiformné a erytematobulózne liekové exantémy**
- 12. Toxická epidermálna nekrolýza (TEN) - Liekový Lyellov syndróm**
- 13. Purpura chronica progressiva**
- 14. Pseudoalergie**
- 15. Jarishova - Herxheimerova reakcia**
- 16. Intraartériová aplikácia - Nicolauov sy.**
- 17. Hoigneho syndróm**
- 18. Toxické liekové exantémy**
- 19. Poruchy ekologickej rovnováhy kože**

Literatúra:

1. Braun Falco,O., Plewig G., Wolff H., Burgdorf,W.H.C., Landthaler M.: Dermatologie und Venerologie. 5,auflage, Springer Med. Verlag, Heidelberg 2005, ISBN3-540-40525-9, s.1529.
2. Švecová D., Danilla,T.: Textbook of Dermatology, Bratislava, Comenius University 2014, 3-th edition, ISBN 978-80-223-4277-3. s.379.
3. Wolff,K.,Goldsmith,L.A.,Katz,S.I.,Gilchrest B.A.,Paller,A.S.,Leffell,D.J.: Fitzpatriks Dermatology in General Medicine, Vol I.2008 Mc Graw Hill Medical; New York, Chicago, San Francisko, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto ISBN978-0-07-146690-5 s.:1198.
4. Wolff,K.,Goldsmith,L.A.,Katz,S.I.,Gilchrest B.A.,Paller,A.S.,Leffell,D.J.: Fitzpatriks Dermatology in General Medicine, Vol II.2008 Mc Graw Hill Medical; New York, Chicago, San Francisko, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto ISBN978-0-07-146690-5 s.:2402.



Prehľad najčastejších kožných NÚL za rok 2018

V roku 2018 tvorili hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL) zaslané dermatovenerológmi najviac hlásení spomedzi všetkých hlásení od lekárov. Nežiaduce kožné reakcie je potrebné čo najpresnejšie popísať, aby sme ich následne mohli správne spracovať pred ich odoslaním do európskej databázy nežiaducich účinkov liekov EudraVigilance.

Analýza hlásení v roku 2018 ukázala, že najviac nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov sa týkali porúch kože a podkožného tkaniva. Najčastejšie hlásené boli:

Por. č.	Nežiaduca reakcia
1	vyrážky
2	erytém
3	svrbenie kože
4	erytém v mieste injekcie
5	makulárny výsev
6	urtikária
7	vyrážky generalizované
8	makulo-papulózne vyrážky
9	toxický kožný výsev
10	hyperhidróza

Podrobnú analýzu hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov za rok 2019 budeme publikovať v nasledujúcom Liekovom riziku. Špeciálnu pozornosť budeme venovať aj závažným kožným nežiaducim reakciám (SCAR = *Severe Cutaneous Adverse Reactions*).

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) zverejnená na webovej stránke ŠÚKL za obdobie apríl – december 2019

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC = *Direct healthcare professional communication*) sa využíva na ich rýchle informovanie o nových skutočnostiach súvisiacich s bezpečným používaním lieku. Informácie sa týkajú:

- zrušenie/ pozastavenie registrácie lieku,
- zrušenie niektorej z indikácií lieku,
- nová kontraindikácia,
- zmena dávkovania,
- potvrdenie a pridanie nových závažných upozornení, nových, doteraz neznámych rizík.

Texty listov zdravotníckym pracovníkom (lekárom a/ alebo lekárnikom) sú zverejňované na webovej stránke štátneho ústavu v časti: Bezpečnosť liekov/ Oznamy držiteľov (https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhcp?page_id=2155).

LIEK	BEZPEČNOSTNÝ PROBLÉM	DÁTUM ZVEREJNENIA
Systémové a inhalačné chinolónové a fluórchinolónové antibiotiká - ciprofloxacín, levofloxacín, moxifloxacín, norfloxacín, ofloxacín, pefloxacín	Riziko dlhotrvajúcich, invalidizujúcich a potenciálne ireverzibilných nežiaducich účinkov a obmedzenia ich používania	4.4.2019
HAEMOCOMPLETTAN P (ľudský fibrinogén)	Upozornenie na zmenu skladovacích podmienok	16.4.2019
LEMTRADA (alemtuzumab)	Obmedzenie používania z dôvodu závažných bezpečnostných problémov	23.4.2019

Lartruvo (olaratumab)	Zrušenie povolenia na uvedenie na trh v EÚ z dôvodu nedostatočnej terapeutickkej účinnosti	6.5.2019
Lapatinib (Tyverb)	Dôležitá aktualizácia Súhrnu charakteristických vlastností	20.5.2019
Eliquis (apixaban) Pradaxa (dabigatranetexilát) Lixiana/Roteas (edoxaban) Xarelto (rivaroxaban)	Lieky sa neodporúčajú pacientom s antifosfolipidovým syndrómom z dôvodu možného zvýšeného rizika rekurencie trombotických udalostí	20.5.2019
XELJANZ (tofacitinib)	Obmedzenie užívania tofacitinibu v dávke 10 mg dvakrát denne u pacientov so zvýšeným rizikom pľúcnej embólie	28.5.2019
Infúzne roztoky hydroxyetyľškrobu (HES)	Ďalšie opatrenia na posilnenie existujúcich opatrení	14.6.2019
DARZALEX ▼ (daratumumab)	Riziko reaktivácie vírusu hepatitídy B	19.6.2019
RoActemra® (tocilizumab)	Zriedkavé riziko závažného poškodenia pečene vrátane akútneho zlyhania pečene vyžadujúceho transplantáciu	26.6.2019
Adenuric, Abuxar a Febuxostat Sandoz (febuxostat)	Zvýšené riziko kardiovaskulárnej smrti a mortality zo všetkých príčin u pacientov liečených febuxostatom v štúdií CARES	27.6.2019
Eliquis (apixabán)	Písomná informácia lieku Eliquis 5 mg v balení Eliquis 2,5 mg	14.8.2019
LYNPARZA (olaparib)	Riziko chýb v liečbe v súvislosti s novou liekovou formou	14.8.2019
Lieky na parenterálnu výživu	Ochrana pred svetlom je nevyhnutná pre zníženie rizika závažných nežiaducich účinkov u predčasne narodených novorodencov	27.8.2019
Beriate (koagulačný faktor VIII)	Dôležité informácie o liečivom prípravku	27.8.2019
Gilenya (fingolimod)	Nová kontraindikácia u gravidných žien a u žien vo fertílno m veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu	27.8.2019
Dexametazón	Vysvetlenie premedikácie u pediatri ckých pacientov	3.9.2019

Metotrexát v indikácii autoimunitných ochorení	Odporúčania pri podávaní metotrexátu pre vyvarovanie sa možných fatálnych následkov nesprávneho dávkovania	16.9.2019
Euthyrox (levotyroxín) tablety so zmeneným zložením pomocných látok	Sledovanie pacientov prechádzajúcich na tablety so zmeneným zložením pomocných látok	23.9.2019
INCRELEX (mekasermín)	Riziko benígnej a malígnej neoplázie	3.12.2019

ŠÚKL pripomína možnosti hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL)

- **elektronickým webovým formulárom** (vrátane návodu na vyplnenie), ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠÚKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Rýchlo sa k nemu dostanete cez hlavnú stránku ŠÚKL v časti **Portál**.
- **formulárom** na hlásenie NÚL vo formáte word, dostupnom na webovej stránke ŠÚKL v časti Bezpečnosť liekov: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536 s možnosťou odoslania na e-mailovú adresu: neziaduce.ucinky@sukl.sk alebo poštou na adresu ŠÚKL.
- **telefonicky** v pracovné dni na tel. č.: +421 2 507 01 206.

Hlásenia podozrenia na NÚL prispievajú významnou mierou k zlepšujúcemu sa monitorovaniu nežiaducich účinkov zaznamenávaných na území Slovenskej republiky. Každé hlásenie je cenné a obzvlášť hlásenie, ktoré je dôkladne vyplnené a poskytuje nám dostatočné informácie o nežiaducej reakcii či pacientovi.