

LIEKOVÉ RIZIKO

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Kvetná 11, 825 08 Bratislava
www.sukl.sk

OBSAH

- | | | |
|----|---|----|
| 1. | Hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov v SR v roku 2019 | 2 |
| 2. | Fluórchinolóny – účinné, ale aj nebezpečné antibiotiká | 10 |
| 3. | Závažné kožné nežiaduce reakcie | 13 |
| 4. | Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) január – apríl 2020 | 19 |

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. Filip Kubelka

pharmacovigilance@sukl.sk

Reg. č.: 1884/98

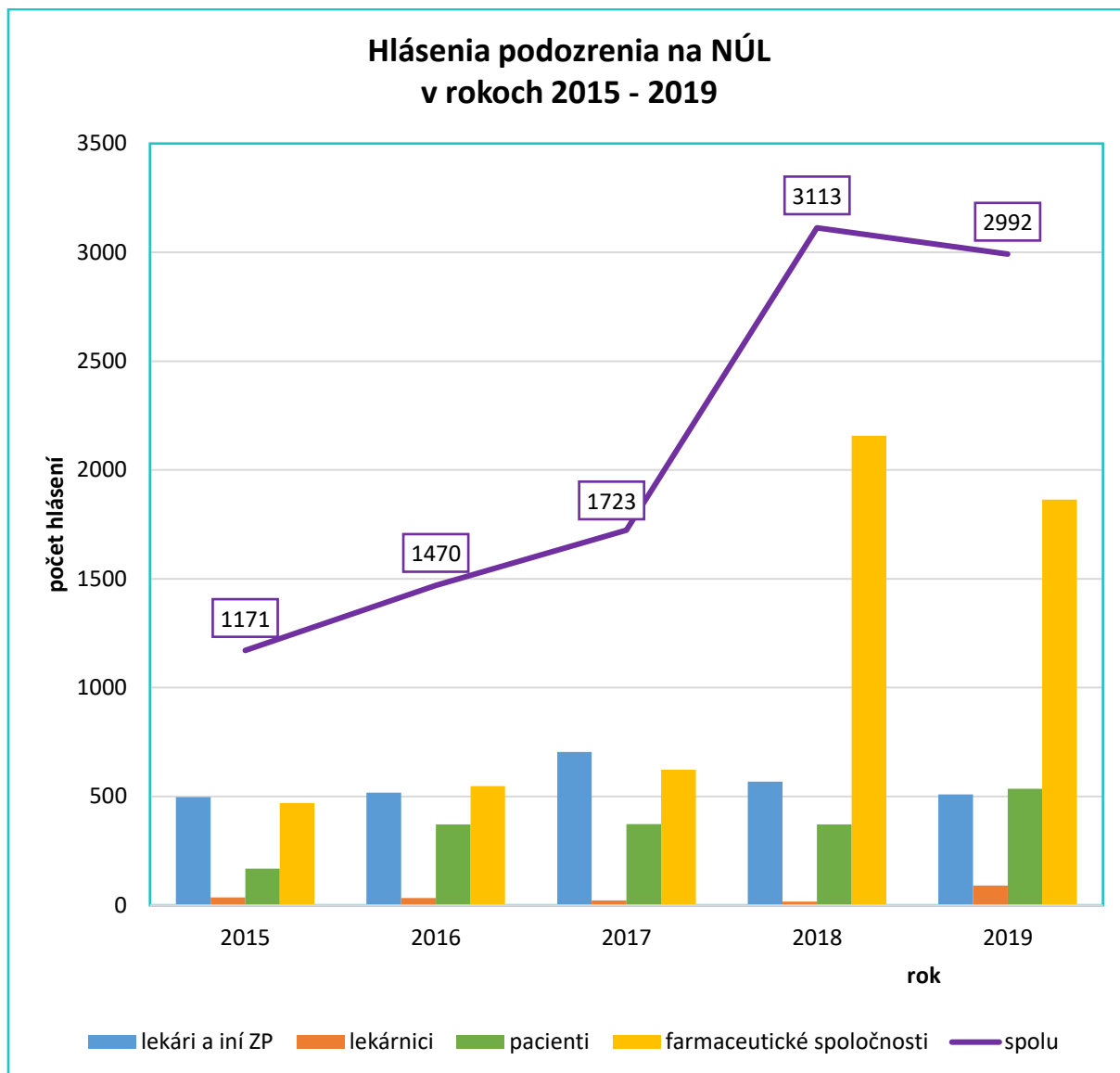
Hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov v SR v roku 2019

Hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL) sú jedným zo základných systémov pre sledovanie bezpečnosti liekov po ich registrácii. Vďaka týmto hláseniam vznikajú databázy na úrovni národných liekových autorít i držiteľov rozhodnutia o registrácii liekov. Všetky hlásenia sa zasielajú priamo do centrálnej databázy EudraVigilance. Databanky nežiaducich účinkov liekov slúžia okrem iného aj na vyhľadávanie tzv. signálov - nových informácií týkajúcich sa bezpečnostného profilu lieku. Každý signál sa podrobuje zhodnoteniu a v prípade potreby sa prijímajú závery vedúce k bezpečnejšiemu používaniu lieku - od doplnenia informácií o lieku do SPC/PIL, vydania upozornení pre zdravotníckych pracovníkov a pre pacientov, obmedzenia používania lieku, až po pozastavenie distribúcie lieku, prípadne jeho stiahnutie z trhu. Uvedeným systémom je možné omnoho skôr zachytiť potenciálne riziko lieku/liečiva. Priamy výstup dát z európskej databázy je sprístupnený na internetovej stránke <http://www.adrreports.eu/> vo forme súhrnných grafov i tabuliek.

Analýza hlásení v roku 2019

V roku 2019 prijal Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) spolu **1128 hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov** od zdravotníckych pracovníkov a pacientov. Drželia rozhodnutia o registrácii lieku zaslali v roku 2019 priamo do európskej databázy spolu 1864 hlásení podozrení na NÚL – 871 závažných a 993 nezávažných hlásení (export údajov dňa 31.1.2020).

Oproti predchádzajúcim rokom sme zaznamenali **nárast v počte spontánnych hlásení**, ktoré boli doručené na ŠÚKL najmä zo strany lekárníkov a pacientov. Po sčítaní týchto hlásení s firemnými hláseniami, však evidujeme **medziročný pokles o 4 %** (v roku 2018 spolu 3113 hlásení vs. v roku 2019 spolu 2992). Posledné dva roky je však zaznamenaný nárast nezávažných hlásení od farmaceutických spoločností vzhľadom na pridanie aj týchto hlásení do povinného zasielania. Súhrnné počty vo forme grafu zobrazuje obrázok č. 1.



Obr. č. 1: Grafické zobrazenie počtu hlásení podozrení na NÚL v rokoch 2015–2019 podľa odosielateľa.

Nižšie uvedené prehľady podľa závažnosti, pacientov, odborníkov, miest i ATC kódov sa vzťahujú len na hlásenia zaslané priamo na štátny ústav.

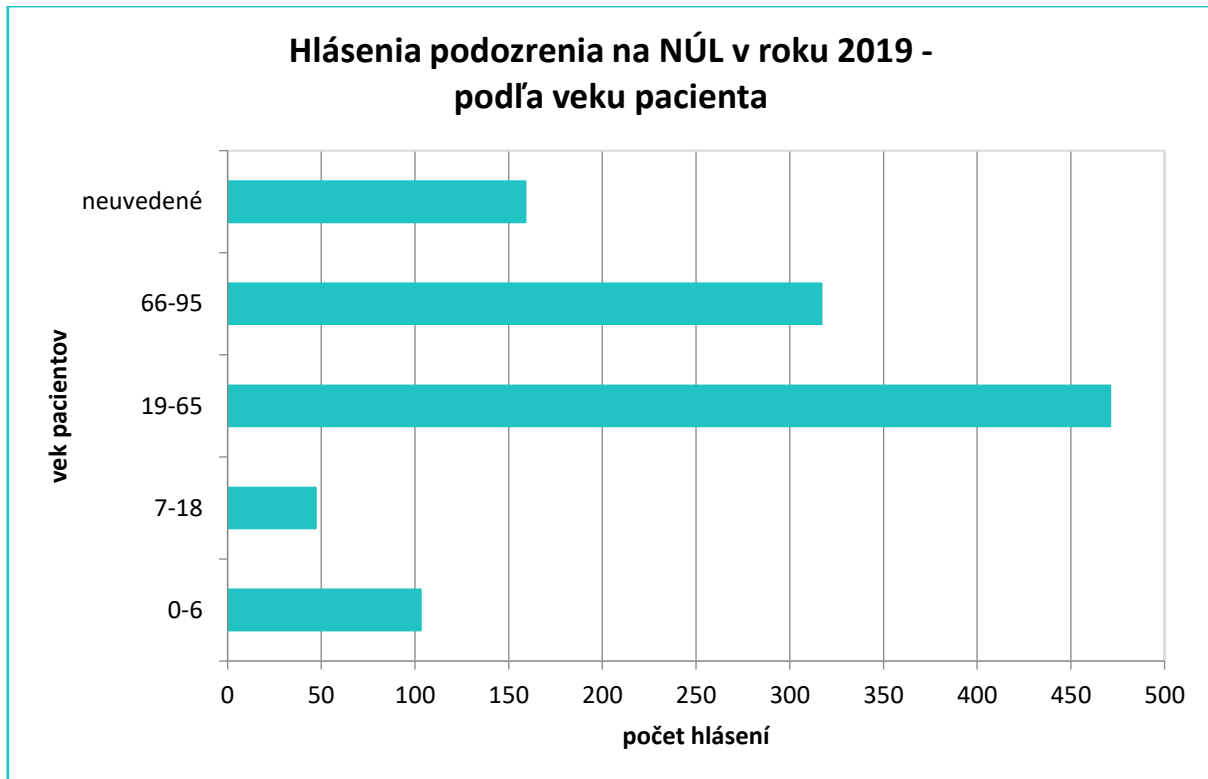
Podľa závažnosti

Z celkového počtu prijatých hlásení bolo **290 (26 %) závažných**, tzn. pacient bol kvôli vzniknutému nežiaducemu účinku hospitalizovaný alebo NÚ spôsobil predĺženie hospitalizácie, došlo k trvalému poškodeniu pacienta, zdravotnému postihnutiu alebo závažnej poruche funkcie, život pacienta bol ohrozený, pacient umrel alebo išlo o inak medicínsky významný závažný stav. Najčastejším kritériom závažnosti (68 % hlásení) bola práve hospitalizácia alebo jej predĺženie kvôli nežiaducemu účinku.

84 hlásení (7 %) sa týkalo podozrenia na nežiaduce účinky v súvislosti s **očkovaním**, pričom 16 hlásení bolo závažných a 68 nezávažných.

Podľa pacientov

Analýza hlásení vzhľadom na pacientov ukázala, že 376 hlásení sa týkalo mužov, 681 žien a pri 71 nebolo udané pohlavie. Podľa **veku pacientov** dominovali najmä **dospelí** (19 - 65 r.). Vekové rozdelenie pacientov je zobrazené na obrázku č. 2.



Obr. č. 2: Grafické zobrazenie počtu hlásení podozrení na NÚL podľa veku pacienta.

Podľa odosielateľa

Hlásenia od **lekárov** predstavovali 459 hlásení (43 %), od **lekárnikov** 90 hlásení (8 %), od **iných zdravotníckych pracovníkov** 7 hlásení (1 %) a od **pacientov** 536 hlásení (48 %). Celkový počet hlásení od zdravotníckych pracovníkov tvorí 52 %. Najviac hlásení bolo zaslaných od lekárov z interného oddelenia UN v Bratislave, z dermatovenerologického oddelenia UN v Bratislave a z dermatovenerologických ambulancií v Bratislave a v Košiciach. Hlásenia od **internistov** sa na prvú priečku opäť dostali po dvoch rokoch, kedy tento post patrilo dermatológom. Chceli by sme vyzdvihnúť nárast v počte hlásení najmä od lekárníkov z verejných i nemocničných lekární i klinických farmaceutov. Vaša aktivita v tejto oblasti ukazuje, že aj hlásenia od farmaceutov môžu tvoriť nemalú časť v celkovom počte hlásení a užšia spolupráca medzi lekármi a farmaceutmi sa postupne vyvíja.

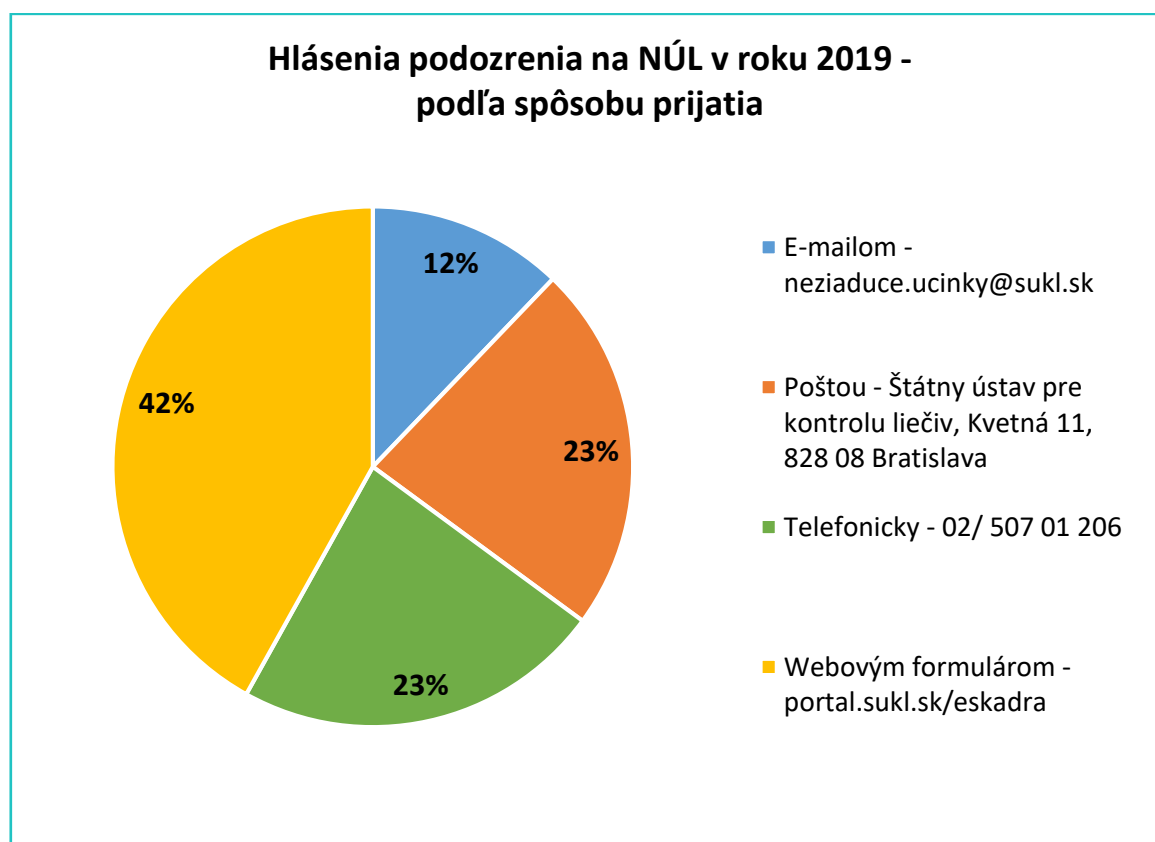
Zastúpenie desiatich najčastejších odborností lekárov je charakterizované v tabuľke č. 1. V porovnaní s počtom všetkých lekárov, ktorí poskytujú zdravotnú starostlivosť v SR je ich zastúpenie v počte hlásení nízke, čo môže byť spôsobené ich nedostatočnou edukáciou týkajúcou sa zasielania hlásení, ich pasívnym prístupom alebo ich odborným vyhodnotením charakteru reakcie, ktorú nepovažujú za adekvátnu nahlásiť. Odbornosť zdravotníckych pracovníkov bola vyznačená v 66 % hlásení.

Tab. č. 1: Počty vybraných hlásení zaslaných odborníkmi.

| Por. č. | Odbornosť | Počet |
|---------|-------------------------------|-------|
| 1 | internista | 132 |
| 2 | dermatológ | 116 |
| 3 | pediater | 34 |
| 4 | všeobecný lekár pre dospelých | 8 |
| 5 | reumatológ | 7 |
| 6 | angiológ | 5 |
| 7 | onkológ | 5 |
| 8 | pneumoftizeológ | 5 |
| 9 | kardiológ | 4 |
| 10 | chirurg | 3 |

Podľa spôsobu prijatia

Hlásenia o podozreniach na NÚL je možné zasielať viacerými spôsobmi – poštou, e-mailom, telefonicky, prostredníctvom elektronického webového formulára alebo vo výnimočných prípadoch aj osobne. Oproti roku 2018 sme zaznamenali zvýšenie počtu hlásení prostredníctvom **elektronického webového formulára** (+14 %) a zníženie hlásení poštou (-14 %). Hlásenia e-mailom a telefonicky zostali takmer nezmenené. Podanie hlásení elektronicky považujeme za efektívny spôsob, ktorý nám umožňuje rýchlejšie spracovanie hlásení a komunikáciu s odosielateľom.



Obr. č. 3: Grafické zobrazenie počtu hlásení podozrení na NÚL v roku 2019 podľa spôsobu prijatia.

Podľa mesta odosielateľa

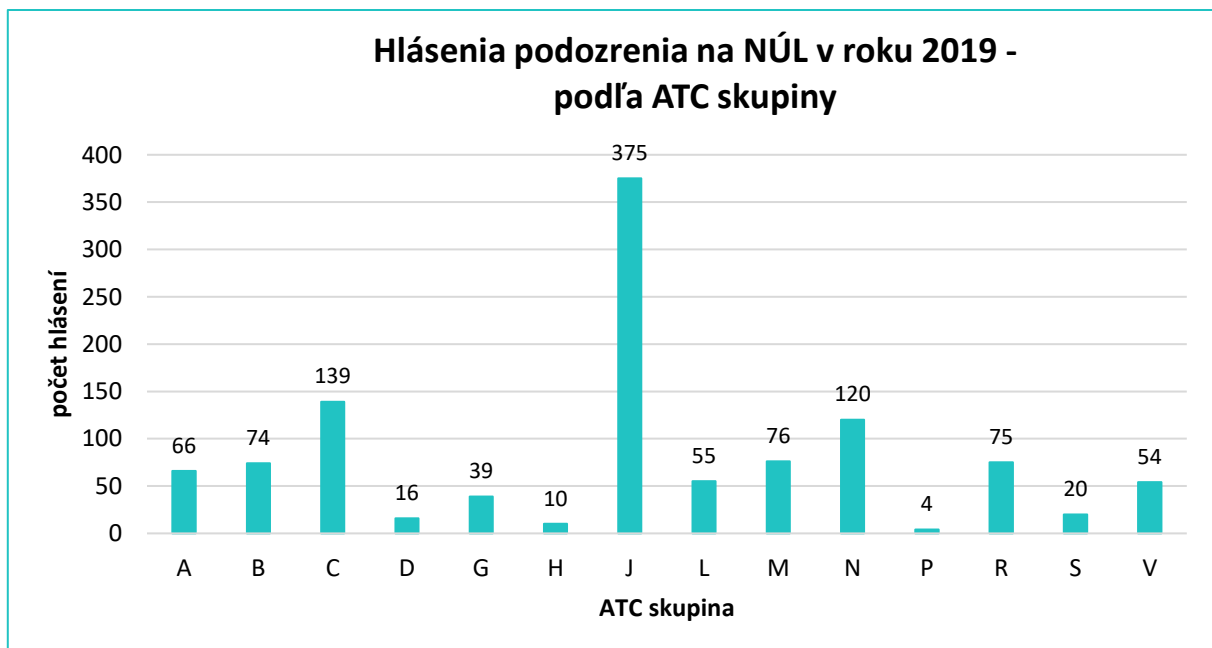
V tabuľke č. 2 uvádzame počty hlásení v závislosti od mesta odosielateľa. Tabuľka zobrazuje prvých desať miest, z ktorých prišlo viac ako 10 hlásení. Z ďalších 121 miest na Slovensku bolo poslaných menej ako 10 hlásení. Mesto bolo vyplnené v 73 % hlásení.

Tab. č. 2: Mestá, z ktorých prišlo najviac hlásení (pri počte viac ako 10).

| Por. č. | Mesto | Počet |
|---------|-------------------------------|-------|
| 1 | Bratislava | 384 |
| 2 | Košice | 91 |
| 3 | Banská Bystrica | 19 |
| 4 | Prešov | 18 |
| 5 | Nitra | 17 |
| 6 | Vranov nad Topľou | 14 |
| 7 | Trnava | 13 |
| 8 | Kežmarok | 12 |
| 9 | Ružomberok | 11 |
| 10 | Liptovský Mikuláš Piešťany | 10 |

Podľa podozrivého lieku

Najviac podozrení na NÚL bolo zaslaných pre ATC skupiny **J - Antiinfektíva na systémové použitie**, **C - Kardiovaskulárny systém** a **N - Nervový systém**, tak isto ako v predchádzajúcom roku. Prvenstvo ATC skupiny sa oproti predchádzajúcemu roku nezmenilo a naďalej dominujú antiinfektíva na systémové použitie, ktoré zahŕňujú antibiotiká, antimykotiká, antituberkulotiká, antivirotiká, imunologické a očkovacie látky. Presný počet zaslaných hlásení podozrení na NÚL z jednotlivých ATC skupín zobrazuje obrázok č. 4. V piatich prípadoch išlo o liek bez ATC kódu.



Obr. č. 4: Grafické zobrazenie počtu hlásení podozrení na NÚL v roku 2019 podľa ATC skupiny podozrivého lieku.

Vysvetlenie použitých skratiek ATC skupín:

| | | | |
|---|---|---|---|
| A | Tráviaci trakt a metabolizmus | L | Antineoplastické a imunomodulačné látky |
| B | Krv a krvotvorné orgány | M | Muskuloskeletárny systém |
| C | Kardiovaskulárny systém | N | Nervový systém |
| D | Dermatologiká | P | Antiparazitiká, insekticídy a repelenty |
| G | Urogenitálny trakt a pohlavné hormóny | R | Respiračný systém |
| H | Hormóny na systémové použitie (okrem pohlavných hormónov) | S | Zmyslové orgány |
| J | Antiinfektíva na systémové použitie | V | Rôzne prípravky |

Analýza uvedená v tabuľke č. 3 udáva liečivá, ktoré boli podozrivé za vznik nežiaducich reakcií u pacientov. V prípade viacerých podozrivých liečiv s rovnakým počtom hlásení sa nachádzajú na jednom poradovom čísle. **Ciprofloxacín** dominoval v analýze najčastejšieho liečiva, na ktoré bolo zaslaných najviac hlásení. Veľký nárast hlásení na toto liečivo sme zaznamenali v súvislosti s ukončením referálu týkajúceho sa chinolónových a fluórchinolónových antibiotík (viď nižšie v článku *Fluórchinolóny - účinné, ale aj nebezpečné antibiotiká*). Neštandardne sa do tabuľky na 4. miesto dostalo aj rádiofarmakum technécium (99mTc) sukcimér, na ktoré bolo zaslaných 23 hlásení nezvyčajnej biodistribúcie. V jednom prípade sme iniciovali **posúdenie kvality lieku** s obsahom diklofenaku a orfenadrín citrátu na podklade hlásených nežiaducich účinkov, ktoré však nebolo potvrdené. Medializácia rizika mikrobiálnej kontaminácie dvoch šarží xylometazolínu spôsobila nárast hlásení práve u tohto liečiva.

Tab. č. 3: Najčastejšie liečivá, na ktoré bolo zaslaných najviac hlásení NÚL.

| Por. č. | Podozrivé liečivo | Počet hlásení |
|---------|--|---------------|
| 1 | ciprofloxacín | 71 |
| 2 | amoxicilín/kyselina klavulánová | 46 |
| 3 | klindamycín | 30 |
| 4 | technécium (99mTc) sukcimér | 23 |
| 5 | klaritromycín očkovacia látka proti záškrtu, čiernemu kašľu, poliomyelitíde a tetanu očkovacia látka proti záškrtu, čiernemu kašľu, poliomyelitíde, tetanu, hemofilu typu b a hepatitíde B | 22 |
| 6 | ibuprofen warfarín | 18 |
| 7 | očkovacia látka proti pneumokokom | 17 |
| 8 | atorvastatín cefuroxím sulfametoxazol/trimetoprim jodixanol | 16 |
| 9 | nadroparín xylometazolín | 14 |
| 10 | očkovacia látka proti osýpkam, mumpsu a ružienke metamizol | 12 |

Najčastejšie hlásené prejavy nežiaducich účinkov liekov

Jednotlivé najčastejšie prejavy nežiaducich účinkov liekov z hlásení v roku 2019 prezentujeme nižšie v tabuľkách. Tabuľka č. 4 sa týka všetkých reakcií zaradených na základe triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA (*The Medical Dictionary for Regulatory Activities*) – Slovník medicínskej terminológie pre regulačné činnosti. Táto terminológia sa používa pri kódovaní nežiaducich reakcií, indikácií, názvov testov a informácií týkajúcich sa anamnézy pacienta. Analýza hlásení ukázala, že najviac nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacienta sa prejavili **na koži**, spôsobili **poruchu gastrointestinálneho traktu** alebo vznikli **v mieste podania**. Tabuľka č. 5 je zameraná na presnejšiu špecifikáciu vzniknutých nežiaducich reakcií.

Tab. č. 4: Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie liekov podľa Triedy orgánových systémov podľa MedDRA.

| Triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Počet reakcií |
|---|---------------|
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | 335 |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | 289 |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | 272 |
| Poruchy nervového systému | 191 |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | 125 |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | 93 |
| Psychické poruchy | 88 |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | 68 |
| Poruchy metabolizmu a výživy | 66 |
| Poruchy oka | 63 |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | 53 |
| Poruchy ucha a labyrintu | 47 |
| Poruchy ciev | 40 |
| Infekcie a nákazy | 38 |
| Poruchy obličiek a močových ciest | 31 |
| Poruchy imunitného systému | 24 |
| Problémy prípravku | 24 |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | 23 |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | 22 |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | 18 |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | 12 |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | 6 |
| Vrodené, familiárne a genetické poruchy | 5 |
| Poruchy endokrinného systému | 5 |
| Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období | 4 |
| Sociálne podmienky | 2 |

Tab. č. 5: Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie liekov.

| Por. č. | Nežiaduca reakcia | Počet |
|---------|---|-------|
| 1 | vyrážky | 106 |
| 2 | hnačka | 100 |
| 3 | svrbenie kože | 64 |
| 4 | nevoľnosť | 61 |
| 5 | vracanie | 49 |
| 6 | bolesť kĺbov | 42 |
| 7 | erytém bolesť hlavy | 41 |
| 8 | hyponatriémia | 40 |
| 9 | urtikária | 39 |
| 10 | dyspnoe únava | 37 |
| 11 | pyrexia vertigo | 34 |
| 12 | makulárny výsev | 33 |
| 13 | parestézia | 31 |
| 14 | zimnica bolesť končatín | 30 |
| 15 | začervenanie v mieste injekcie bolesť svalov | 29 |

Záver

Štátny ústav pre kontrolu liečiv oceňuje prínos zdravotníkov v oblasti oznamovania podozrení na nežiaduce účinky liekov, ktoré napomáhajú pri zabezpečovaní kontinuálneho dohľadu nad bezpečnosťou liekov. Je známe a potvrdené, že zber hlásení a vyhodnotenie ich komplexnosti je esenciálne z hľadiska sledovania bezpečnosti liekov. Spontánne hlásenia sú dôležité pre liekové regulačné authority, ktoré zaisťujú, že ich opatrenia a návrhy prijaté za účelom zníženia rizika liekov, berú do úvahy všetky dostupné údaje známe v danom čase.

Aj v roku 2020 by sme chceli vyzvať všetkých zdravotníckych pracovníkov, aby zintenzívnili zasielanie hlásení podozrení na NÚL. Je potrebné aktívne spolupracovať v oblasti bezpečnosti liekov a dbať na zdravie pacientov. Zdravotnícki pracovníci sú v každodennom kontakte s pacientmi, sú odborníkmi v oblasti farmakoterapie a sú povinní zistené nežiaduce reakcie oznámiť. Nemali by si myslieť, že vyplňovanie hlásení je len ďalším administratívnym úkonom, ktorý musia urobiť nad rámec. Je to o ich odbornom prístupe k tejto problematike a ich poznatky z klinickej praxe sú nenahraditeľným zdrojom dôležitých informácií.

Ďakujeme aj pacientom, ktorí aktívne pristupujú k problematike nežiaducich účinkov liekov a ich počet hlásení sa každoročne zvyšuje. Informácie z "pravej ruky" tvoria neoddeliteľnú časť v celom systéme farmakovigilancie.

Do pozornosti odbornej, ale aj laickej verejnosti, dávame aj ďalšie informácie o hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov, ktoré nájdete v časti BEZPEČNOSŤ LIEKOV [na webovej stránke ŠÚKL](#).

Fluórchinolóny – účinné, ale aj nebezpečné antibiotiká

PRIPOMÍNAME OBMEDZENIA A NAJNOVŠIE POZNATKY O RIZIKÁCH FLUÓRCHINOLÓNOVÝCH ANTIBIOTÍK

Fluórchinolóny sú širokospektrálne antibiotiká s veľmi dobrou účinnosťou.

Zároveň môžu spôsobovať **závažné nežiaduce účinky, ktoré postihujú najmä svaly, kĺby, nervový a zmyslový systém**. Pri ich užívaní boli zaznamenané tieto závažné nežiaduce účinky: **zápal alebo roztrhnutie šľachy, bolesti a opuchy kĺbov, ťažkosti s chôdzou, trpnutie končatín, páľivá bolesť, únava, depresia, problémy s pamäťou, spánkom, zrakom a sluchom a zmena chuti a čuchu**.

Nežiaduce účinky sa môžu prejaviť do dvoch dní od začiatku liečby, ale aj niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Ak sa u pacienta pri užívaní fluórchinolónových antibiotík objavia niektoré z vyššie spomenutých nežiaducich reakcií, je potrebné liek prestať užívať a bezodkladne navštíviť lekára.

Mnoho lekárov si stále neuvedomuje, že fluórchinolóny môžu spôsobovať aj takéto závažné nežiaduce účinky napriek tomu, že sú už niekoľko rokov známe a popísané v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC), čo je záväzný dokument pre *lege artis* používanie liekov v klinickej praxi.

Celoeurópske prehodnocovanie účinnosti a bezpečnosti (referal) fluórchinolónov dospelo k poznatku, že tieto antibiotiká sa v mnohých krajinách EÚ, vrátane Slovenska, používajú v neprimerane veľkom rozsahu a na jednoduché ochorenia, ktorých liečba má začínať základnými antibiotikami. Na druhej strane najmä severské krajiny uplatňujú úplne iný prístup k týmto zatiaľ vysokoúčinným antibiotikám s relatívne nízkym výskytom rezistencie. Považujú ich za lieky, ktoré sú vyhradené na liečbu závažných infekčných ochorení a principiálne ich nepoužívajú ako lieky prvej voľby.

Referal prebiehal od januára 2017, kedy bolo nemeckou liekovou autoritou (BfARM) iniciované jeho spustenie. Referal bol zameraný na **prehodnotenie pomeru účinnosti a bezpečnosti fluórchinolónov vo vzťahu k dlhodobým a pretrvávajúcim nežiaducim účinkom**, ktoré vznikli v dôsledku ich užívania a prejavili sa súčasne v dvoch alebo viacerých orgánových systémoch, a to v muskuloskeletálnom systéme, zmyslovom systéme (zrak, sluch atď.), nervovom systéme, vrátane periférneho nervového systému, kardiovaskulárnom systéme a na koži a pretrvávali viac ako 30 dní.

Počas prehodnocovania bezpečnosti fluórchinolónov bolo Európskou liekovou agentúrou (EMA) uskutočnené verejné vypočutie (13.6.2018), o ktorého organizovaní a možnosti zúčastniť sa sme odbornú aj laickú verejnosť informovali 9.4.2018 tlačovou správou. Nikto zo Slovenska neprejavil záujem.

Prehodnocovanie bolo ukončené v októbri 2018 a Európska komisia vydala rozhodnutie v marci 2019. Pri všetkých liekoch obsahujúcich fluórchinolóny boli zrušené uvedené indikácie:

- profylaxia/prevenca cestovateľskej hnačky,
- septikémia,
- selektívna dekontaminácia gastrointestinálneho traktu u pacientov s poruchou imunitného systému,
- meningitída,
- endokarditída,
- nozokomiálna pneumónia.

Pre lieky s obsahom ofloxacínu, ciprofloxacínu, pefloxacínu, norfloxacínu, levofloxacínu a moxifloxacínu, boli obmedzené indikácie. Fluórchinolónové antibiotiká sa nemôžu používať ako liek prvej voľby pri miernych a stredne závažných infekciách, pri ktorých môžu byť použité iné lieky, s výrazne menším rizikom pre pacienta.

Pre všetky lieky s obsahom fluórchinolónov boli indikácie obmedzené tak, aby sa predpisovali len vtedy, ak použitie iných antibiotík, tzv. antibiotík prvej voľby odporúčaných na liečbu týchto infekcií, nie je možné. Sú to indikácie:

- nekomplikovaná cystitída,
- akútna exacerbácia chronickej bronchitídy a chronickej obštrukčnej choroby pľúc,
- akútna bakteriálna rinosinuitída (sinusitída).

Pri nekomplikovaných infekciách močových ciest nie je vhodné indikovať fluórchinolóny ako lieky prvej voľby. Avšak v klinickej praxi u nás sa bežne na toto časté ochorenie predpisujú fluórchinolóny, najčastejšie s obsahom ciprofloxacínu, ako prvá liečba. Používanie antibiotík z celej skupiny fluórchinolónov bolo pritom u týchto indikácií podstatne obmedzené.

V súčasnosti je možné použiť fluórchinolóny v týchto urologických indikáciách:

- nekomplikovaná akútna cystitída, v prípade **ak sa považuje za nevhodné použiť iné antibiotikum, ktoré sa bežne odporúča na liečbu týchto infekcií,**
- akútna pyelonefritída,
- komplikovaná infekcia močových ciest,
- bakteriálna prostatitída a infekcie pohlavných orgánov.

Pre lieky s obsahom **pefloxacínu** boli zrušené aj nasledujúce indikácie:

- akútna a chronická prostatitída, vrátane závažných foriem,
- exacerbácie broncho-pulmonálnych infekcií pri cystickej fibróze.

Pre lieky s obsahom pefloxacínu bola obmedzená aj nasledujúca indikácia:

- vnútrobrušné infekcie.

Vzhľadom na nedostatočné pokrytie patogénov podieľajúcich sa na týchto infekciách sa použitie pefloxacínu obmedzuje iba na použitie u pacientov, u ktorých sa na liečbu týchto infekcií považuje za nevhodné použiť iné antibiotiká, t.j. ako možnosť poslednej voľby.

Fluórchinolónové antibiotiká by sa už nemali používať na liečbu pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytli závažné nežiaduce účinky pri ich užívaní. Výnimočne sa v takomto prípade môžu indikovať, ak neexistuje iná možnosť liečby a ich nepodanie by mohlo vážne ohroziť zdravie alebo život pacienta.

Taktiež zvýšená opatrnosť sa vyžaduje, ak sú fluórchinolónovými antibiotikami liečení starší pacienti, pacienti s ochorením obličiek a pacienti po orgánovej transplantácii.

Nepredpisujte lieky s obsahom fluórchinolónov:

- na liečbu nezávažných alebo spontánne odznievajúcich infekcií ako je faryngitída, tonzilitída a akútna bronchitída,
- na prevenciu cestovateľskej hnačky alebo opakujúcich sa infekcií dolných močových ciest,
- na nebakteriálne infekcie, napr. nebakteriálnu (chronickú) prostatitídu,
- na mierne až stredne závažné infekcie (vrátane nekomplikovanej cystitídy, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy a chronickej obštrukčnej choroby pľúc, akútnej bakteriálnej rinosinuitídy a akútneho zápalu stredného ucha), okrem prípadov, v ktorých nie je možné použiť iné antibiotiká bežne odporúčané na liečbu týchto infekcií,
- pacientom, u ktorých sa v minulosti pri užívaní chinolónového alebo fluórchinolónového antibiotika vyskytla závažná nežiaduca reakcia.

Na záver je nevyhnutné pripomenúť nedostatočné hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie fluórchinolónov. Ak už lekár nejaký nežiaduci účinok lieku (NÚL) nahlási, v prevažnej väčšine sú to hnačky, kolitídy a alergické reakcie. Závažné a dlhotrvajúce, častokrát až invalidizujúce reakcie nám lekári hlásia iba ojedinele. Doteraz bola väčšina takýchto NÚL na Slovensku hlásená prevažne pacientmi, pričom lekári častokrát odmietali súvis s indikovanou liečbou a nútili pacientov, aby doužívali celú predpísanú dávku fluórchinolónov. Pri prvých príznakoch tendinitídy (napr. bolestivý opuch, zápal), ktoré sa môžu prejaviť už po 1-2 dňoch liečby, je pritom nevyhnutné liečbu fluórchinolónmi ukončiť.

Údaje získané zo spontánnych hlásení NÚL umožňujú priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika liekov a na ich základe sa môže urobiť prehodnotenie a následne prijať náležité opatrenia na zvýšenie bezpečnosti pacientov liečených fluórchinolónmi.

Veríme a očakávame, že lekári si vo svojej každodennej klinickej praxi osvoja tieto pozmenené terapeutické postupy a budú venovať zvýšenú pozornosť pacientom liečených niektorým z fluórchinolónových antibiotík a v prípade podozrení na možné závažné až invalidizujúce NÚL zväžia ukončenie liečby.

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. **Formulár na elektronické podávanie hlásení:** <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

(Severe Cutaneous Adverse Reactions SCAR)

Gočová M.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Bratislava

Termín „závažné kožné nežiaduce reakcie“ zahrňuje ochorenia, ktoré sú spôsobené užívanými liekmi a prejavujú sa závažnou kožnou vyrážkou, urtikáriou, fixným exantémom alebo inou dermatitídou. K týmto prejavom sú častokrát pridružené aj celkové prejavy ako je zvýšená teplota, únava, zvýšenie počtu lymfocytov, eozinofilov i iné choroby krvi a krvotvorných orgánov.

K závažným kožným nežiaducim reakciám patria ochorenia ako sú:

- **Stevens-Johnsonov syndróm** (*Stevens-Johnson syndrome SJS*)
- **toxická epidermálna nekrolýza** (*Toxic epidermal necrolysis TEN*)
- **lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami** (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms DRESS*)
- **akútna generalizovaná exantematózna pustulóza** (*Acute generalised exanthematous pustulosis AGEP*)
- **generalizovaný bulózný fixný liekový výsev** (*Generalized bullous fixed drug eruption GBFDE*)

Tieto ochorenia môžu predstavovať závažné ohrozenie života pacienta, dokonca môžu byť až fatálne. Kožné vyrážky sa pozorujú u 0,1 - 1 % pacientov a postihujú 2 - 3 % hospitalizovaných pacientov. Výskyt úmrtí v dôsledku systémových a kožných liekových reakcií u hospitalizovaných pacientov sa odhaduje na 0,1 % až 0,3 %. Vzhľadom na nízku frekvenciu výskytu takýchto závažných reakcií (zvyčajne menej ako 1 reakcia na 5000 pacientov užívaných podozrivé lieky), je málo pravdepodobné, že by závažné kožné nežiaduce reakcie boli zistené počas klinických štúdií. Je preto potrebné tieto prejavy hlásiť regulačným orgánom, na Slovensku Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv, alebo držiteľom rozhodnutia o registrácii lieku na ich dôkladné posúdenie. Tieto informácie sú dôležité kvôli následným regulačným činnostiam, ktoré môžu viesť k zmenám v SPC alebo PIL alebo sa odzrkadliť v Plánoch riadenia rizík.

Pri vzniku závažných kožných reakcií na lieky je nevyhnutné ich skoré rozpoznanie, lekárske posúdenie a zváženie benefitov liečby v porovnaní s ich rizikami. Vo viacerých prípadoch vedie vznik týchto reakcií k okamžitému vysadeniu podozrivého lieku. Správne diagnostikovať závažné kožné nežiaduce reakcie je v klinickej praxi častokrát náročné. Zhodnotiť kauzalitu v hlásení je sťažené v dôsledku skutočnosti, že opakované podanie podozrivého lieku pacientovi nie je často uskutočniteľné (tzv. *rechallenge*).

Kľúčové kritériá pre prvý skrining a posudzovanie SCARs:

1. posúdenie typu SCAR:

| a) lokalizácia a popis výsevu a plochy kože, ktorú zaberá | | |
|---|-----------|---|
| SJS/ TEN | < 10 % | erytematózna koža (konfluentná), epidermálna nekróza/ blister / odlupovanie |
| SJS | 10 - 30 % | |
| TEN | > 30 % | |
| DRESS | < 50 % | nešpecifický morbilliformný výsev, ktorý môže prejsť do generalizovanej formy alebo dokonca do erythrodermie |
| AGEP | > 50 % | početné, malé, väčšinou nefolikulárne pustuly vznikajúce pri rozšírenom edémovom erytému a prevažne lokalizované na kožných záhyboch, trupe a horných končatinách |
| GBFDE | | mnoho okrúhlych, ostro ohraničených a rozložených erytematóznych a edémových ložísk, niekedy s veľkým odlupovaním kože |

| b) opis histopatologických nálezov, ak sú k dispozícii | |
|--|--|
| SJS/ TEN | apoptóza keratinocytov (dyskeratóza) s nekrozou |
| DRESS | spongiotická dermatitída, apoptózakeratinocytov (dyskeratóza), interface dermatitída, hustá povrchová perivaskulárna infiltrácia alebo vaskulopatia |
| AGEP | subkorneálna pustulóza bez iných znakov psoriázy |
| GBFDE | apoptóza keratinocytov (dyskeratóza), interface dermatitída s hustou povrchovou a hlbokou perivaskulárnou infiltráciou, pigmentová inkontinencia, zmiešaný zápal s eozinofilmi |

| c) iné postihnuté orgány | |
|--------------------------|---|
| SJS/ TEN | sliznice |
| DRESS | pečeň, obličky, lymfatické uzliny |
| AGEP | koža - hlavne kožné záhyby, trup a horné končatiny |
| GBFDE | koža - ústa (pery a jazyk), pohlavné orgány, tvár a akrálne oblasti |

2. posúdenie kauzality:

- tzv. *rechallenge* – výsledok po opätovnom podaní lieku, ak bol podaný, prípadne, ak pacient zaznamenal podobnú reakciu na rovnaký alebo porovnateľný liek
- skontrolovanie ďalších príčin, ktoré môžu vysvetliť reakciu (najmä iné lieky, o ktorých je známe, že môžu mať súvislosť so SCAR alebo vírusová infekcia atď.)
- epikutánne atopické patch testy a test transformácie lymfocytov (LTT): provokačné testy (*drug provocation tests*) sú kontraindikované v prípade život ohrozujúcich systémových reakciách, ako sú SCARs. Kožné testy a imunoanalýzy sa môžu použiť na stanovenie podozrivého lieku v prípade reakcií oneskoreného typu, ako je DRESS

d) časový interval medzi užívaním lieku a nástupom kožnej reakcie

| | |
|-----------------|----------------------|
| SJS/ TEN | 5 - 28 dní až 56 dní |
| DRESS | 2 - 6 týždňov |
| AGEP | menej ako 48 hodín |
| GBFDE | 2 dni po podaní |

Vznik závažných kožných nežiaducich reakcií nie je charakteristický len pre určitý špecifický liek alebo skupinu liekov. Akékoľvek podávané lieky môžu spôsobiť kožný výsev, avšak pre určité lieky je charakteristický daný klinický obraz.

Informácie týkajúce sa SCAR sú uvedené v SPC v časti 4.4 *Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní* a/alebo v časti 4.8 *Nežiaduce účinky* a v časti 2. *Čo potrebujete vedieť, predtým ako užijete daný liek* v PIL. Týka sa to liekov zo skupiny antibiotík, cytostatík, nesteroidných protizápalových liekov, liekov na liečbu epilepsie, dny i iných. Niektoré konkrétne prípady uvádzame nižšie:

Lieky s upozornením na výskyt SCAR

| | |
|----------------------------------|---|
| antibiotiká | Suprax (cefixím) Piperacillin/Tazobactam Kabi (piperacilín/ tazobaktám) |
| antidiaroidiká | Sulfasalazin-EN (sulfasalazín) |
| antiepileptiká | Biston (karbamazepín) Lamotrigin Actavis (lamotrigín) |
| analgetiká a antipyretiká | Paralen (paracetamol) |
| antianemiká | Mircera (metoxypolyetylénglykol-epoetín beta) Aranesp (darbepoetín alfa) |
| antiuratiká | Milurit (alopurinol) |
| mukolytiká | Ambroxol AL (ambroxol) |
| cytostatiká | Capecitabine Accord (kapecitabín) |

Analýza hlásení podozrení na závažné kožné nežiaduce reakcie liekov

Predmetom našej analýzy boli hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL) zaznamenané na území Slovenskej republiky v rokoch 2015 – 2019. Vyhľadávacím nástrojom bola databáza EudraVigilance, do ktorej sú samotné hlásenia zasielané národnou autoritou i držiteľmi rozhodnutia o registrácii lieku. Kľúčovým vyhľadávacím kritériom boli štandardizované termíny (*Standardised MedDRA Queries*) patriace do skupiny SCAR (*SMQ SCAR narrow*) podľa slovníka MedDRA. Analýza sa zaoberala počtom, závažnosťou a inými ukazovateľmi v hláseniach v uvedenom časovom období. Tabuľka č. 1 zobrazuje počty výskytu SCARs u pacientov. Tabuľka č. 2 je zameraná len na 5 vyššie uvedených SCARs a k nim prislúchajúce podozrivé liečivá z hlásení.

Tab. č. 1: Počty výskytu závažných kožných nežiaducich reakcií patriacich do štandardizovaných termínov SCARs (narrow) podľa MedDRA vyskytujúcich sa u pacientov za obdobie 5 rokov.

| NÚL | Počet hlásení |
|---|---------------|
| Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza | 1 |
| Kožná vaskulitída | 4 |
| Bulózna dermatitída | 1 |
| Exfoliatívna dermatitída | 7 |
| Generalizovaná exfoliatívna dermatitída | 1 |
| Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami | 3 |
| Erythema multiforme | 5 |
| Exfoliatívna vyrážka | 1 |
| Kožná nekróza | 3 |
| Stevens-Johnsonov syndróm | 4 |
| Toxická epidermálna nekrolýza | 2 |
| Toxický kožný výsev | 65 |
| súčet | 97 |

Tab. č. 2: Podozrivé liečivá z hlásení podozrení na závažné kožné nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov za obdobie 5 rokov.

| NÚL | Podozrivé liečivo, liečivá | Počet hlásení |
|---|---|---------------|
| Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) | cefuroxím | 1 |
| Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS) | alopurinol | 2 |
| | alopurinol, diklofenak | 1 |
| Stevens-Johnsonov syndróm (SJS) | nimesulid | 1 |
| | fenytoín, ibuprofen, paracetamol, valproát sodný | 1 |
| | vandetanib | 1 |
| | klindamycín | 1 |
| Toxická epidermálna nekrolýza (TEN) | nivolumab | 1 |
| | trastuzumab, pertuzumab, kyselina acetylsalicylová, cyklofosamid, docetaxel, epirubicín, fluórouracil, matuzumab, paklitaxel, paracetamol | 1 |
| | sorafenib | 1 |
| súčet | | 11 |

Za analyzované obdobie bolo zaslaných 97 hlásení podozrení na závažné kožné nežiaduce reakcie.

11 z nich popisovalo AGEP, DRESS, SJS a TEN. Z liečiv dominoval alopurinol, ktorý upozornenie na SCAR má popísané v SPC/PIL. Vek pacientov bol uvedený v 6 hláseniach. Priemerný vek pacientov z týchto hlásení bol 54 rokov (v rozmedzí 45 - 58 r). NÚ sa prejavili u 8 žien, 2 mužov a v dvoch prípadoch pohlavie nebolo uvedené. Informácie v hláseniach uvádzajú, že 4 pacienti sa z nežiaducich reakcií zotavili, 2 pacienti sa zotavujú a jeden pacient sa zotavil s následkami. Časový interval medzi užívaním lieku a nástupom kožnej reakcie bol vyplnený len v 6 hláseniach. Pozitívny alebo negatívny *rechallenge* nebol ani raz uvedený.

Zhodnotenie hlásení

V prípade hodnotenia hlásení je dôležitá kvalita a úplnosť údajov, ktoré sú často nedostačujúce. Častokrát chýbajú informácie týkajúce sa časového ohraničenia liečby i vzniknutej nežiaducej reakcie, anamnézy pacienta, súbežne užívaných liekov, klinických prejavov ochorenia i laboratórnych výsledkov. Aj naša analýza potvrdila, že informácie v hláseniach neboli dostačujúce a chýbali významné údaje o pacientovi, vzniknutej reakcii a podozrivom lieku.

Kazuistika z praxe

Vo februári tohto roku sme prijali hlásenie týkajúce sa 64-ročnej pacientky, u ktorej sa prejavila akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) po užívaní lieku Plaquenil (hydroxychlorochín) 200 mg (0-0-1) na reumatoidnú artritídu. Pacientka bola prijatá do nemocnice s 10 dní trvajúcim výsevom najskôr len na rukách, hrudníku, vnútornej strane stehien a na ploškách nôh s postupným zhoršovaním, svrbením a pálením. Ambulantne jej bol podávaný i.m. hydrokortizón a Dithiaden (bisulepín) bez efektu. V úvode hospitalizácie bol konzultovaný dermatológ, ktorý stav hodnotil ako AGEP veľmi pravdepodobne po Plaquenile. Histologické vyšetrenie tento stav potvrdilo s popisom subkorneálnej pustulózy, v epidermis songióza a malé množstvo polynukleárov, v kóriu edém a riedka zmiešaná zápalová celulizácia, najmä perivaskulárne. Pri podávanej antibiotickej a lokálnej kortikoidnej liečbe sa kožný nález výrazne zlepšoval, nastala deskvamácia kože na celom tele a pacientka bola prepustená do ambulantnej starostlivosti.

Vznik nežiaducej reakcie pacientka udáva po 13-tich dňoch od začiatku užívania lieku. Súbežná liečba zahrňovala prednizón (2-0-0) a Prestance (perindopril/amlodipín) 5/5 mg (1-0-0). Liečba Plaquenilom bola po objavení výsevu ukončená.

So súhlasom pacientky prikladáme fotografie kožnej reakcie.



Záver

Hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov sú zdrojom dôležitých informácií o bezpečnosti liekov po ich registrácii. Je potrebné hlásiť závažné i nezávažné, očakávané i neočakávané nežiaduce reakcie zdravotníkmi pracovníkmi i samotnými pacientmi. Analýza závažných kožných nežiaducich reakcií predstavovala 97 prípadov zaslaných predovšetkým lekármi a inými zdravotníkmi pracovníkmi. Zdrojom kazuistiky bola samotná pacientka. Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza je uvedené v SPC/PIL lieku Plaquenil medzi možnými nežiaducimi účinkami s frekvenciou neznámou, tzn. tento nežiaduci účinok bol zistený po registrácii lieku a frekvencia výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov. Práve postmarketingové monitorovanie liekov je nevyhnutné na získanie dát, ktoré sa počas klinického skúšania u pacientov neobjavia. K posúdeniu závažných kožných nežiaducich reakcií je dôležitá úplnosť informácií v hlásení a ich dôkladné preskúmanie a posúdenie možnej príčinnej súvislosti medzi liečivom a vzniknutou nežiaducou reakciou.

Referencie

Guidance Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs), Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), European Medicines Agency, Mar 2020

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) január – apríl 2020

Priama komunikácia zdravotníckymi pracovníkmi (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 |
|---|--|-------------------|
| Ecalta (anidulafungín) | Infúzny roztok sa nesmie zmrazovať | 23.01.2020 |
| Lemtrada (alemtuzumab) | Obmedzenia indikácií, nové kontraindikácie a opatrenia na minimalizáciu rizík | 23.01.2020 |
| ▼ Picato (ingenol mebutát) | Pozastavenie rozhodnutia o registrácii z dôvodu rizika kožných malignít | 27.01.2020 |
| ▼ Xeljanz (tofacitinib) | Zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu a zvýšené riziko závažných a smrteľných infekcií | 06.02.2020 |
| Mepact (mifamurtid) | Potenciálna nefunkčnosť alebo pretekanie filtra | 28.02.2020 |
| Esmya (ulipristalacetát) | Zastavenie používania ulipristalacetátu 5 mg na liečbu myómov maternice počas prehodnocovania rizika poškodenia pečene | 23.03.2020 |
| Androcur-50, Androcur-Depot (cyproterónacetát) | Obmedzenia pri používaní cyproterónacetátu z dôvodu rizika meningiómu | 16.04.2020 |