

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 46

September 2016

VYDÁVA: Štátny ústav pre kontrolu liečiv Bratislava ako neperiodickú publikáciu. Reg. č. 1884/98. KONTAKTNÁ ADRESA: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, MUDr. P. Gibala CSc., Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: 02/507 01 329, fax: 02/507 01 237. e-mail: pharmacovigilance@sukl.sk, www.sukl.sk.

Obsah:

Komplikácie farmakoterapie antibiotikami - hnačky, kolitídy, enterokolitídy

Workshop zameraný na detekciu signálov

Priama komunikácia k zdravotníckym pracovníkom zverejnená na webovej stránke ŠÚKL za posledné obdobie

Komplikácie farmakoterapie antibiotikami - hnačky, kolitídy, enterokolitídy

Farmakoterapia antibiotikami je často spojená s rôznymi nežiaducimi účinkami, ktoré sa u pacientov môžu manifestovať kožnými, alergickými, hepatálnymi i gastrointestinálnymi reakciami. Okrem terapeutického účinku antibiotík na patologické mikroorganizmy sú v rôznej miere ovplyvnené aj nepatogénne, ľudskému organizmu prospešné tzv. komenzálne baktérie. K najčastejšie hláseným nežiaducim prejavom liečby antibiotikami patria hnačky a rôzne formy kolitíd. Pri spracovaní hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov (NÚL) sa v tejto súvislosti stretávame s rôznymi termínmi: postantibiotická kolitída, pseudomembránzna kolitída, kolitída spôsobená kmeňom *Clostridium difficile* i enterokolitída.

Postantibiotická kolitída je všeobecný pojem pre črevnú dysmikrobiu, ktorá vzniká pri užívaní antibiotík. Ide o širší pojem ako kolitída spôsobená *Clostridium difficile*, aj keď tento kmeň je jej častým pôvodcom. *Clostridium difficile* je oportunistický kmeň, ktorý môže vytvárať nebezpečné endotoxíny. Hlavný enterotoxín (toxín A) a cytotoxín (toxín B) sú zodpovedné za prudké hnačky spojené s dehydratáciou, iónovou dysbalanciou a finálnym zlyhávaním kompenzačných mechanizmov i vitálnych funkcií organizmu predovšetkým

u starých ľudí a malých detí. Táto grampozitívna baktéria vytvára veľmi rezistentné spóry, ktoré sú ťažko odstrániteľné z povrchov a sú rezistentné aj voči žalúdočnej kyseline. Ochorenie vzniká najčastejšie v súvislosti s liečbou širokospektrálnymi antibiotikami, ale neraz je dôsledkom aj nozokomiálnej nákazy. Prenos ochorenia je orofekálnou cestou, kontaktom medzi pacientmi a kontaktmi medzi zdravotníckymi pracovníkmi a pacientmi. U 2-5% ľudí sa bežne nachádza v stolici. Pomnoženie *Clostridium difficile* môže vyvolať buď iba miernu hnačku, závažné hnačkové ochorenia alebo aj jeho najzávažnejšiu formu pseudomembranóznu kolitídu. Klostrídiová kolitída sa okrem vodnatej hnačky môže prejavíť vznikom pablán zložených z fibrínu, leukocytov a nekrotických buniek. Sú viditeľné endoskopicky i voľným okom pri operácií, príp. pri pitve. Medzi rizikové liekové faktory, ktoré sa podieľajú na vzniku pseudomembranózneho kolitídy patrí antibiotická liečba klindamycínom, cefalosporínmi III. generácie, menej často chinolónmi a niektorými aminoglykozidmi. Vyššie riziko pre rozvoj tohto typu nežiaducich účinkov majú starší imunosupresívni a onkologickí pacienti a riziková môže byť aj dlhodobá hospitalizácia (príp. hospitalizácia na rizikovom pracovisku). U týchto pacientov je mimoriadne dôležitá prevencia a to najmä dodržiavanie hygienických štandardov, používanie efektívnych dezinfekčných prostriedkov a správnych ošetrovateľských postupov. Indikovaná antibiotická liečba má byť racionálna a cielená s vhodným probiotickým doplnkom.

Pri analýze hlásení podozrení na nežiaduce účinky antibiotík sme sa zamerali na gastrointestinálne (GIT) ťažkosti, špeciálne na hnačky a kolitídy, za roky 2014 - júl 2016. Za vybrané časové obdobie sme prijali 67 závažných hlásení na NÚL tohto typu. Išlo o pacientov, u ktorých nežiaduci účinok viedol k hospitalizácii alebo k jej predĺženiu, mal život ohrozujúci priebeh, spôsobil úmrtie, trvalé poškodenie alebo mal za následok trvalú alebo závažnú funkčnú neschopnosť. V sledovanom období bolo podľa prijatých hlásení hospitalizovaných 34 pacientov. V 31 prípadoch sa nežiaduce účinky prejavili u pacientov počas hospitalizácie a u 23 z nich spôsobili predĺženie hospitalizácie.

Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytovali vo vybratých hláseniach boli hnačky a v roku 2014 a 2015 druhým najčastejším NÚL boli enterokolitídy, pričom v 7 hláseniach boli špecifikované ako enterokolitídy spôsobené kmeňom *Clostridium difficile*. V tabuľke č. 1 uvádzame prehľad závažných NÚL vo vybratých hláseniach, ktoré boli doručené a spracované na Oddelení farmakovigilancie ŠÚKL.

Tabuľka č. 1: Najčastejšie závažné nežiaduce účinky vo vybratých hláseniach (n=67)¹

Typ nežiaduceho účinku (reakcie)	2014	2015	2016 ²	SPOLU
hnačka	12	17	7	36
enterokolitída	8	9	0	17
pseudomembranózna kolitída	4	7	3	14
postantibiotická kolitída	2	3	2	7
pankolitída	0	1	0	1
enteritída	0	0	1	1
ťažkosti GIT (nešpecifikované)	0	0	1	1

¹V niektorých hláseniach boli uvedené dve alebo viac reakcií.

²Časové obdobie január – júl 2016.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov podľa liečiv je uvedená v tabuľke č. 2. V 13 hláseniach bol vyznačený podozrivý liek s účinnou látkou cefotaxím a v rovnakom počte hlásení ciprofloxacín. Obe liečivá majú v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) popísané upozornenie na obzvlášť silné a/alebo pretrvávajúce hnačky, ktoré sa vyskytujú po začatí alebo po ukončení liečby a môžu byť symptómom kolitídy spôsobenej *Clostridium difficile* alebo pseudomembranóznej kolitídy. V 6 hláseniach boli ako podozrivý liek uvedené dva alebo viac liekov, ktoré uvádzame na konci tabuľky.

Tabuľka č. 2: Najčastejšie hlásené liečivá a ich počty vo vybratých hláseniach

Liečivo	Počet
cefotaxím	13
ciprofloxacín	13
amoxicilín+kyselina klavulánová	6
trimetoprim+sulfametoxazol	6
klindamycín	4
kolistín	4
cefuroxim	3
klaritromycín	3

cefixim	2
meropeném	2
pefloxacín	2
ceftibutén	2
gentamicín	1
norfloxacin	1
amoxicilín+kyselina klavulánová, klaritromycín	1
amoxicilín+kyselina klavulánová, cefotaxím, ciprofloxacín	1
cefotaxím, meropeném	1
kolistín, vankomycín, meropeném	1
meropeném, kanakinumab	1
trimetoprim+sulfametoxazol, ciprofloxacín	1

Za hodnotené obdobie sme prijali 34 hlásení u žien a 32 hlásení u mužov, pričom v jednom hlásení nebol tento údaj vyznačený. Priemerný vek zo 64 hlásení (v troch hláseniach tento údaj chýbal) je 78 rokov a bol v rozmedzí 3 - 95 rokov (jedno hlásenie u 3-ročného dieťaťa). V 19 hláseniach bola vyznačená súbežná liečba pacientov viacerými liekmi. Najčastejšie to bola súčasná terapia hypertenzie, hypotyreózy, Alzheimerovej choroby, ochorení srdca či dyspepsie.

V posledných rokoch stúpa záujem o monitorovanie NÚL a evidujeme nárast v počte hlásení. V roku 2014 sme prijali najviac hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov práve z ATC skupiny J - antiinfektíva na systémové použitie a v roku 2015 boli druhými najčastejšími hlásenými liekmi. Z celej ATC skupiny J sme sa zamerali na podskupinu J01 - antibakteriálne látky na systémové použitie a za vybrané časové obdobie (2014-júl 2016) predstavovali závažné hlásenia s NÚL ako hnačka či kolitída až 56 % všetkých hlásení. Nezávažné hlásenia liekov podskupiny J01 s GIT ťažkosťami nahlásenými ako NÚL predstavovali len 20 %. Rôzne GIT ťažkosti sú častými nežiaducimi účinkami antibiotickej liečby a sú zväčša popísané v Súhrne charakteristických vlastností lieku. V niektorých prípadoch však môže liečba antibiotikami spôsobiť život ohrozujúci stav a zvlášť u onkologických či polymorbídnych pacientov môžu byť hnačky či kolitída neželanými závažnými nežiaducimi účinkami antiinfekčnej liečby.

Použitá literatúra:

JARČUŠKA Pavol et al. Odporúčaný postup diagnostiky a liečby kolitídy spôsobenej *Clostridium difficile*. Dostupné na: <http://www.infektologia.sk/work-files/cdi-sk-.pdf>

GOMBOŠOVÁ Laura. Klostrídiové infekcie čreva – novinky v diagnostike a liečbe. Dostupné na: http://www.unlp.sk/index.php?option=com_content&task=view&id=1827&Itemid=132

KUKUČKOVÁ L. et al. Hnačky vyvolané toxínom *Clostridium difficile* a použitie probiotík. *Via Practica*. 2011, **8**(4), 189–192.

Workshop zameraný na detekciu signálov

Dňa 23.5.2016 sa v priestoroch ŠÚKL konal workshop zameraný na detekciu signálov. Podujatie organizoval ŠÚKL v spolupráci s maďarskou liekovou autoritou (OYEGI) a EU NTC (EU Network Training Center).

Z novej farmakovigilančnej legislatívy, ktorá je v platnosti od roku 2012 vyplynula povinnosť pre národné liekové authority každého členského štátu EU na základe rozdelenia monitorovať tzv. signály týkajúce sa bezpečného užívania liekov.

Signál je akákoľvek informácia z rôznych zdrojov, u ktorej sa predpokladá kauzálny vzťah medzi liekom a reakciou, bez ohľadu na to, či je reakcia žiaduca alebo nežiaduca. Pravidelným monitorovaním všetkých nových signálov sa v rámci EU zabezpečuje bezpečnejšie používanie liekov.

Každý členský štát EU má na starosti určitú skupinu účinných látok, resp. fixných kombinácií účinných látok. Európska agentúra pre lieky (EMA) každý mesiac (pri liekoch registrovaných centralizovane a liekoch s čiernym trojuholníkom dvakrát mesačne) zasiela liekovým agentúram tabuľky nežiaducich reakcií, z ktorých sa detegujú nové potenciálne signály. Detekcia sa vykonáva na základe kvantitatívnych (štatistických) a kvalitatívnych (vyhodnotenie jednotlivých hlásení) metód. Posudzovatelia z jednotlivých štátov tieto údaje ďalej vyhodnocujú a výsledky posúdenia poskytujú na rokovanie Komisie pre posudzovanie rizík liekov (PRAC).

Program bol zameraný na detekciu, spracovanie a vyhodnocovanie signálov s praktickými pokynmi pre posudzovateľov, s cieľom zabezpečiť jednotné postupy medzi štátmi.

Podujatia sa zúčastnili posudzovatelia z Maďarska, Rumunska, Poľska, Českej republiky, Rakúska a Slovenska.

Ďalšie informácie:

EU NTC (EU Network Training Center) – je spoločná iniciatíva Európskej agentúry pre lieky (EMA) a Heads of Medicinal Agencies (HMA), ktorej cieľom je zlepšiť kvalitu práce liekových agentúr a zabezpečiť kontinuálne vzdelávanie pracovníkov v liekových agentúrach. Bližšie informácie sú na stránke: <http://www.hma.eu/otsg.html>

Priama komunikácia k zdravotníckym pracovníkom zverejnená na webovej stránke ŠÚKL za posledné obdobie

Priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi sa využíva na ich rýchle informovanie o novej zistenej skutočnosti súvisiacej s bezpečným používaním lieku. Text vzniká na základe dohody medzi liekovou agentúrou a držiteľom registrácie.

Zasiela ich farmaceutická spoločnosť formou listu lekárom, ktorí daný liek predpisujú. Sú uverejňované aj na stránke ŠÚKL www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov /Oznamy držiteľov.

LIEK	BEZPEČNOSTNÝ PROBLÉM	Dátum
Zydelig (idelalisib)	aktualizácia opatrení na minimalizovanie rizika závažných infekcií	4.9.2016
Neotigason (acitretín)	závažné riziko teratogenity a riziko so súbežnou konzumáciou alkoholu a darovaním krvi	4.8.2016
Adempas (riociguát)	Nová kontraindikácia u pacientov s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickými intersticiálnymi pneumóniami (PH-IIP)	4.8.2016
Thalidomide Celgene (thalidomid)	riziko vírusovej reaktívacie a pľúcnej hypertenzie	27.6.2016
ERIVEDGE (vismodegib)	riziko predčasnej fúzie epifýz	13.6.2016