

## Važnost praćenja nuspojava lijekova

### *Pharmacovigilance*

**Damir Erceg**

PLIVA d.d., Medicinski poslovi

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

**Sažetak** Jedna od najvažnijih karakteristika lijeka je neškodljivost. Apsolutna neškodljivost ne postoji. Dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet znači da regulatorno tijelo nije pronašlo neprihvatljivi rizik. To međutim ne znači da se takav rizik neće pojaviti kada se lijek počne primjenjivati u širokoj populaciji. Procjena odnosa rizika i koristi kroz životni ciklus lijeka je temeljna zadaća pharmacovigilancea. Ovaj članak je prikaz osnovnih pojmova, metoda i povijesnih događaja na ovom području s težnjom da se zdravstveni djelatnici učine svjesnijim njegove važnosti.

**Ključne riječi:** nuspojava, ozbiljna nuspojava, praćenje lijeka poslije registracije, komunikacija, procjena omjera rizika i koristi

**Summary** One of the most important characteristics of the drug is drug safety. There is no absolute safety. The granting of a product licence for a new drug merely means that no hazards unacceptable to the licensing authority have been identified. It does not ensure that a medicine will be safe in subsequent prescribing practice. Assessment of the risk benefit ratio through drug life cycle is primary task of pharmacovigilance. This article is an review of basic terms, methods and historical events on drug safety area and try to make health profesionalls more aware about pharmacovigilance.

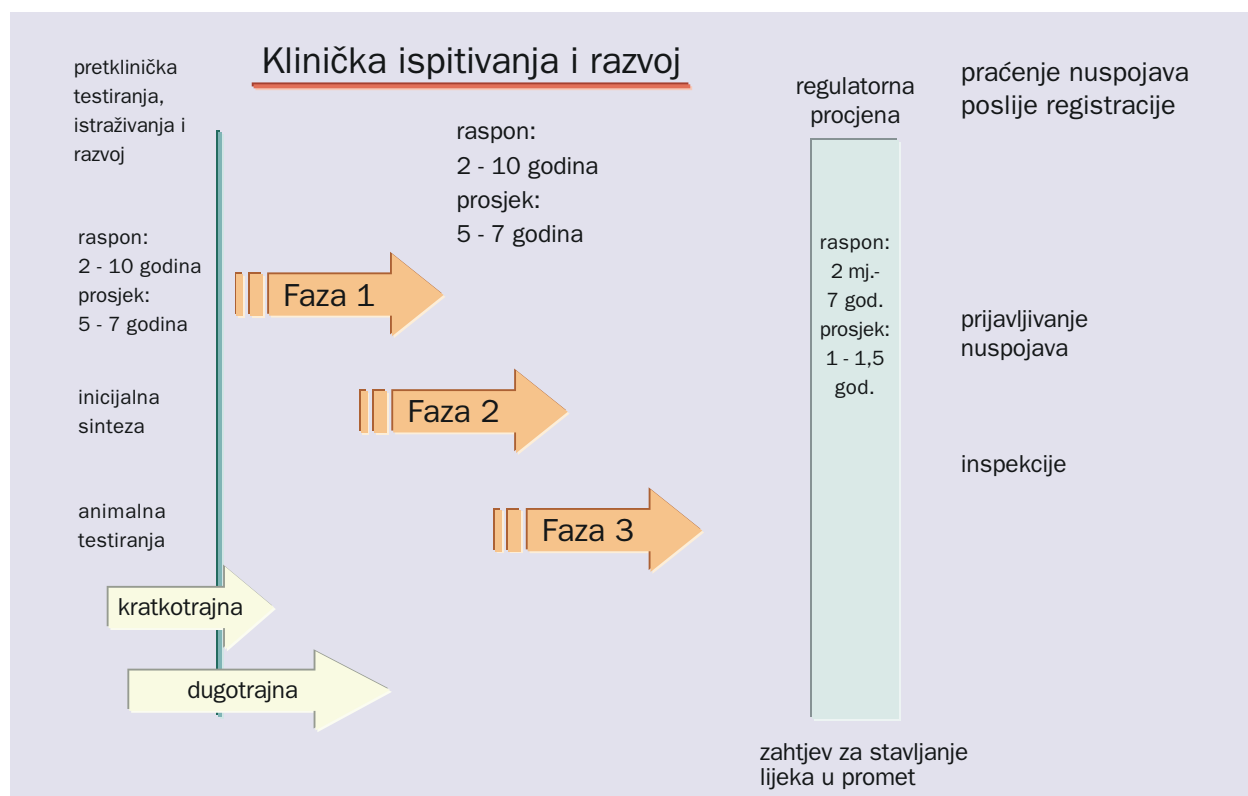
**Key words:** pharmacovigilance, adverse drug reaction, serious adverse drug reaction, postmarketing surveillance, communication, assessment risk benefit ratio

Razvoj lijeka traje 10-15 godina i stoji prema različitim procjenama 500 milijuna do milijardu USD (slika 1). Jedna od zadnjih procjena krajem 2001. prema Tufts Center for Drug Development, iznosi podatak o cijeni razvoja lijeka od 802 milijuna USD.

Golema uložena sredstva i dugo vrijeme potrebni su da se odgovori na pitanja neškodljivosti (engl. safety), djelotvornosti (engl. efficacy) i kvalitete (engl. quality) lijeka. Uz ove tri zapreke na putu do cilja (registracija lijeka) u posljednje se vrijeme navodi još jedna, a to je farmakoekonomika (engl. pharmacoconomics).

Jedna od najvažnijih karakteristika lijeka je njegova neškodljivost. U području neškodljivosti središnje mjesto zauzimaju nuspojave. Definicije nuspojava i ostalih pojmova važnih za razumijevanje područja nalaze se u Rječniku. Neškodljivost se, kao što je vidljivo na slici 1, ispituje najprije u pretkliničkim studijama koje se provode na životinjama. Njihova je svrha prepoznati moguće rizike kod primjene lijeka na temelju nalaza u životinja.

Toksična djelovanja koja uzrokuju lijekovi kod životinja često su pretkazatelji nuspojava u ljudi. Ova se koncepcija primjenjuje s dodatnom pretpostavkom da povišenje doze i produljenje perioda primjene podiže osjetljivost i prediktivnost testova. Navedeno je baza za ekstrapolacije nalaza iz regulatornih studija toksičnosti prije prve primjene u ljudi. Jednokratna primjena doze ispitivanog lijeka uglavnom kod zdravih dobrovoljaca u I. fazi kliničkih ispitivanja zahtijeva niži stupanj potpore toksikološkim rezultatima nego primjerice višestruka primjena u bolesnika. To je i jedan od razloga zbog čega se dio toksikoloških ispitivanja obavlja paralelno s kliničkim razvojem lijeka. Studije I. faze obično se provode na zdravim dobrovoljcima, uključuju do nekoliko desetina ispitanika sa svrhom da se odredi tolerabilnost lijeka i dobiju saznanja o farmakokinetici. U II. fazi uključuje se limitirani broj bolesnika kako bi se u kontroliranim uvjetima stekli prvi dojmovi o djelotvornosti lijeka, pronašla djelotvorna doza te nadalje nastavila ispitivanja neškodljivosti. Broj ispitanika doseže nekoliko stotina.



Slika 1. Razvoj novog lijeka prema FDA (Food and Drug Administration)

U III. fazi broj ispitanika naraste i do nekoliko tisuća. U njoj se ispituje djelotvornost u komparativnim studijama, interakcije s najčešće upotrebljanim lijekovima i slično.

Apsolutna neškodljivost ne postoji. Kada se govori o neškodljivosti lijeka, misli se na relativnu neškodljivost. Pritom se procjenjuje omjer dobrobiti i rizika nekog lijeka. Prihvatljivost rizika ovisi o bolesti za koju je namijenjen lijek te raspoloživim terapijskim mogućnostima za liječenje dotične bolesti, što znači ne samo medikamentnim nego i drugima. Nije isti rizik prihvatljiv za liječenje nekog simptoma, primjerice snižavanja tjelesne temperature i liječenje maligne bolesti. U ocjeni omjera rizika i dobrobiti nekog lijeka uvijek se vodi računa o ravnoteži rizika zbog neliječene bolesti na jednoj strani te rizika od mogućeg nastajanja nuspojava pri upotrebi dotičnog lijeka. Ta procjena treba biti etička, ali pragmatička i uvijek se gleda kroz prizmu primjene drugih lijekova namijenjenih za liječenje dotične bolesti, kao i drugih raspoloživih terapijskih metoda. Procjena omjera rizika i dobrobiti ne završava odobrenjem za stavljanje lijeka u promet.

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet znači da regulatorno tijelo u trenutku procjene nije našlo neprihvatljiv rizik, što ne znači da ga neće možda naći kada se lijek počne primjenjivati u široj populaciji.

Nuspojave prema farmakološkoj klasifikaciji dijelimo na nuspojave koje predstavljaju pojačanje farmakološkog djelovanja tip A te tip B - koje nazivamo neobičnima. U novije vrijeme se uvode tip C - kronične i tip D -

odgođene (tablica 1). Tip A su nuspojave koje su rezultat pojačanja farmakološkog učinka, kada se lijek primjenjuje u uobičajenim dozama i obično su ovisne o dozi. Nadalje su predvidive, obično nisu ozbiljne, većina ih se otkrije prije pojavljivanja lijeka na tržištu te imaju imaju nizak mortalitet. Tip B su tzv. neobične nuspojave. Pojavljuju se kao rezultat preosjetljivosti ili idiosinkrazije, često nisu ovisne o dozi, rijetke su, uglavnom ozbiljne, većina ih se otkrije nakon pojavljivanja lijeka na tržištu

Tablica 1. Klasifikacija nuspojava prema tipu i učestalosti

<b>Tip A</b> - rezultat farmakološkog djelovanja; predvidive, često ovisne o dozi		
<b>Tip B</b> - neobične; rezultat preosjetljivosti ili idiosinkrazije, često ne ovise o dozi		
<b>Tip C</b> - kronične; adaptivne promjene, rebound fenomen i druga kronična djelovanja		
<b>Tip D</b> - odgođene; karcinogeneza, poremećaj fertiliteta, teratogeneza		
vrlo česte	1/10	10%
česte	1/100~1/10	(1%- 10%)
neučestale	1/1,000~1/100	(0.1%- 1%)
rijetke	1/10,000~1/1,000	(0.01%- 0.1%)
vrlo rijetke	<1/10,000	(<0.01%)

## RJEČNIK POJMOVA VAŽNIH ZA RAZUMIJEVANJE PODRUČJA NEŠKODLJIVOSTI LIJEKOVA

**Nuspojava** (engl. adverse drug reaction) **svaka je štetna neželjena reakcija na lijek koji se koristi u uobičajenoj dozi za profilaktičke, dijagnostičke ili terapijske svrhe ili za modifikaciju fiziološke funkcije, uz uvjet da postoji uzročno-posljedična veza ili ona ne može biti isključena.** U periodu kliničkih ispitivanja prije odobrenja za stavljanje lijeka u promet, osobito ako terapijska doza još nije ustanovljena, **nuspojava se definira kao svaki štetni neželjeni znak, simptom ili bolest povezan s bilo kojom dozom korištenog lijeka.**

**Štetni ili neželjeni događaj** (engl. adverse event) **svaka je nepovoljna neželjena reakcija u bolesnika ili zdravog dobrovoljca koji sudjeluje u ispitivanju lijeka koja ne mora biti uzročno povezana s liječenjem.** Stoga se štetni događaj definira kao svaki nepovoljni neželjeni znak (uključujući i abnormalne laboratorijske nalaze), simptom ili bolest vremenski povezan s uzimanjem lijeka koji je primijenjen.

**Ozbiljna nuspojava** (engl. serious adverse drug reaction) je štetna neželjena reakcija na lijek bilo koje doze koja ima jednu od navedenih karakteristika:

- smrt
- neposredna životna ugroženost
- uzrokuje ili produžuje hospitalizaciju
- trajno oštećenje
- kongenitalna anomalija
- ostala medicinski važna stanja

**Životna ugroženost** (engl. life-threatening) - opisuje situaciju u kojoj je ispitanik/bolesnik u neposrednoj opasnosti. To ne uključuje slučajeve kada bi hipotetski netretirana situacija mogla dovesti do fatalnog ishoda.

**Ostala medicinski važna stanja** (engl. medically important) termin označava situacije koje nisu smrt, neposredna životna ugroženost, trajno oštećenje, kongenitalna anomalija, ali mogu ugroziti bolesnikovo zdravlje. Potrebna je medicinska intervencija kako bi se prevenirao jedan ili više gore navedenih ishoda.

**Povlačenje nuspojave** (engl. de-challenge): povlačenje nuspojave ili smanjenje intenziteta nakon prestanka primjene lijeka.

**Ponovno pojavljivanje nuspojave** (engl. re-challenge): ponovno pojavljivanje nuspojave nakon ponovne primjene lijeka.

**Očekivana nuspojava** (engl. expected adverse drug reaction): nuspojava koja se nalazi u sažetku opisa svojstava lijeka ili u uputi za ispitivača.

**Neočekivana nuspojava** (engl. unexpected adverse drug reaction): nuspojava čija pojava ili težina nisu u skladu s prikladnim informacijama o lijeku (primjerice uputa za ispitivača, ako se radi o lijeku koji se nalazi u kliničkom razvoju ili uputa/ili sažetak opisa svojstava lijeka, ako je riječ o odobrenom lijeku).

**Uzročno-posljedična veza** (engl. causality assessment relationship): veza između neželjenog događaja i lijeka može biti opisana jednom od sljedećih definicija:

- **ne postoji** (engl. not related): kategorija primjenjiva na nuspojave koje se smatraju jasno i nepromjenjivo uzrokovane samo drugim razlozima kao što je bolest, okoliš i slično
- **nevjerojatna** (engl. unlikely): neželjeni događaj ne slijedi logičan vremenski slijed s primjenom lijeka te bi prije

mogao biti uzrokovan kliničkim stanjem ispitanika, okolišem, toksičnim čimbenicima ili drugom terapijom koju rabi ispitanik. Nadalje ne slijedi znani ili sumnjivi obrazac odgovora na osumnjičeni lijek i ne pojavljuje se kada je lijek ponovo primijenjen

- **moгуća** (engl. possible): slijedi logičan vremenski slijed od primjene lijeka. Prije bi mogao biti uzrokovan kliničkim stanjem, okolišem ili toksičnim čimbenicima ili drugom terapijom koju prima ispitanik. Slijedi znani ili sumnjivi odgovor na sumnjivi lijek
- **vjerojatna** (engl. probable/likely): Slijedi logičan vremenski slijed s primjenom lijeka. Ne bi mogao biti uzrokovan kliničkim stanjem, okolišem ili toksičnim čimbenicima ili drugom terapijom koju prima ispitanik. Slijedi znani ili sumnjivi odgovor na sumnjivi lijek. Pojavljuje se na ponovnu primjenu osumnjičenog lijeka ili iščezava ili se smanjuje na prestanak primjene
- **sigurna** (engl. certain/definite): klinički događaj uključujući poremećen nalaz laboratorijskog testa, s vremenskom povezanošću s primjenom lijeka i koji ne može biti pojašnjen konkomitantnom bolešću ili drugim lijekom ili kemijskom tvari. Odgovor na prestanak primjene lijeka (engl. rechallenge) trebao bi biti klinički plauzibilan
- **uvjetna/neklasificirana** (engl. conditional/unclassified): klinički događaj uključujući poremećen nalaz laboratorijskog testa, prijavljen kao nuspojava, a prikladni podaci za procjenu ili dodatni podaci još se ispituju
- **neprocjenjiva/nije moguće klasificirati** (engl. unassessable/unclassifiable): prijava sugerira nuspojavu koja ne može biti procijenjena budući da su podaci manjkavi ili kontradiktorni te ne mogu biti nadopunjeni ili potvrđeni. Postoji više od 30 kategorizacija uzročno-posljedične povezanosti. Većina ih broji od 3 do 7 kategorija. Navedene kategorije izuzev prvu (ne postoji) dio su WHO klasifikacija uzročno-posljedične povezanosti 1991).

**Težina (jačina) događaja** (engl. severity): može biti opisana jednom od sljedećih kategorija:

- **blag** (engl. mild): znak ili simptom iščezava spontano bez specifične terapije
- **umjeren** (engl. moderate): znak ili simptom zahtijeva specifičnu terapiju
- **težak** (engl. severe): znak ili simptom zahtijeva specifičnu terapiju i prestanak uporabe lijeka.

Navedena klasifikacija težine događaja vezana je uz terapiju. Postoje i druge slične klasifikacije.

**Ozbiljan (serious) ili težak (severe)** - atribut **težak** je mjera intenziteta reakcije, dok je **ozbiljan** kvalitativni pojam definiran od strane regulatornog tijela (zahtijeva hitno prijavljivanje u roku od 7 ili 15 dana).

Ako je neželjeni događaj označen kao ozbiljan od strane ispitivača, njegov bi intenzitet trebao biti označen kao težak. Ako je bolesnik ili zdravi dobrovoljac primljen u bolnicu za izvršenje elektivnoga kirurškog zahvata koji ispitivač ne smatra osobito ozbiljnim, ali po definiciji hospitalizacija predstavlja ozbiljan događaj, događaj bi trebao biti prijavljen.

**Pharmacovigilance:** znanost i aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje i prevenciju nuspojave, kao i drugih problema izazvanih lijekovima.

Tablica 2. Potreban broj ispitanika za otkrivanje nuspojave

očekivana incidencija	broj ispitanika s nuspojavom		
	1	2	3
1 na 100	300	480	650
1 na 200	600	900	1300
1 na 1000	3000	4,800	6,500
1 na 2000	6,000	9,600	13,000
1 na 10,000	30,000	48,000	65,000
	potreban broj ispitanika		

te imaju relativno visoku smrtnost. Primjeri nekih nuspojava tipa B su oštećenja jetre kod primjene halotana (1:10.000) ili aplastična anemija kod uporabe kloramfenikola (1: 20.000).

Nuspojave prema učestalosti možemo podijeliti na vrlo česte, česte, neučestale, rijetke i vrlo rijetke (tablica 1). Kao što je vidljivo na tablici 2, rijetke i vrlo rijetke nuspojave teško možemo zabilježiti u kliničkim ispitivanjima.

Između primjene u kliničkim ispitivanjima i rutinske kliničke primjene postoje mnogobrojne razlike. Jedna od najvažnijih je limitiran broj bolesnika u kliničkim ispitivanjima.

Klinička ispitivanja za vrijeme razvoja lijeka ne mogu isto tako donijeti procjenu interakcija sa svim upotrebljivanim lijekovima. Interakcije lijekova, bolje rečeno njihove posljedice, poseban su oblik nuspojave. Klinička ispitivanja provode se na odabranoj populaciji, ograničena su trajanja. Klinička praksa izgleda drukčije, poglavito kada je riječ o prisutnosti drugih bolesti i uporabi drugih lijekova.

Broj lijekova se povećava posebice u starijoj populaciji, što utječe na eksponencijalno povećanje broja nuspojave u starijoj populaciji. Ovi dodatni zahtjevi produžili bi ionako dug proces razvoja lijeka te ga dodatno poskupili. Stoga se nakon odobrenja lijeka rabi praćenje nuspojave poslije registracije lijeka (engl. postmarketing surveillance), koje se po nekim autorima smatra dijelom IV. faze kliničkih ispitivanja.

## Praćenje nuspojave poslije registracije lijeka

Časopis JAMA objavio je 1998. metaanalizu o incidenciji nuspojave među hospitaliziranim bolesnicima. Tako je procijenjeno da su tijekom 1994. godine 2,2 milijuna hospitaliziranih pacijenata imala nuspojave, a 106.000 imalo je fatalne nuspojave. Ispitivači su zaključili da takav nivo smrtnosti smješta nuspojave na 4-6. mjesto uzroka smrti u SAD-u, iza srčanih bolesti, raka i moždanog udara. Navedeni podatak govori o važnosti praćenja nuspojave poslije registracije lijeka.

Praćenje nuspojave poslije registracije lijeka ima na raspolaganju ove metode:

## Spontano prijavljivanje nuspojave

Kao što je vidljivo na tablici 3. spontano prijavljivanje je metoda nastala kao izravna posljedica talidomidske tragedije. U Velikoj Britaniji taj je sustav uveden 1964. pod nazivom Yellow Card od strane britanske regulatorne agencije MCA (Medical Control Agency) i njezine savjetodavne komisije stručnjaka CSM (Committee on Safety

Tablica 3. Važni datumi u povijesti praćenja lijekova i regulatorne posljedice

- 1937. eliksir sulfanilamid koji je sadržavao 72% dietilenglikola primijenjen kod 353 pacijenta u periodu od tjedan dana izazvao je 105 smrtnih slučajeva (uključujući 34-ero djece) zbog zatajenja bubrega.
- 1938. osnovana Američka uprava za hranu i lijekove FDA (Food and Drug Administration).
- 1961. W. McBride objavio u Lancetu prve slučajeve fokalije izazvane talidomidom. Pretpostavlja se da je oko 10.000 djece rođeno s anomalijama koštano-mišićnog sustava.
- 1962. Američki kongres donio Kefauver-Harrisov amandman. Sva klinička testiranja lijekova u istraživanju bi trebala biti pod nadzorom FDA koji ima i pravo veta.
- 1964. Committee on Safety Drugs (CSD) formiran u Velikoj Britaniji. Njegova je zadaća bila da odlučuje bi li lijekovi mogli ući u klinička ispitivanja, bi li trebali biti odobreni te za ispitivanje nuspojave u svezi s lijekovima koji se rabe kod ljudi.
- 1967. World Health Organisation (WHO) donijela rezoluciju 20.51 koja pruža osnovu za međunarodni sustav praćenja nuspojave.
- 1968. pilotski program WHO-a za međunarodno motrenje lijekova. Nakon toga slijedi osnivanje nacionalnih centara. Hrvatska je članica Drug Monitoring Programme od 1992. Međutim naš nacionalni centar čije je sjedište u Zagrebu član je programa od 1974, tada još Centra za nuspojave bivše države.
- 1975. osnovan CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products).
- 1978. Sjedište Drug Monitoring Programmea seli se u Uppsalu u Švedskoj, gdje ostaje do danas pod nazivom Uppsala Monitoring Centre.
- 1982. Smrti u prerano rođene djece zbog uporabe benzil alkohola kao prezervativa za injekcijske lijekove. Navedena supstanca nije mogla biti metabolizirana zbog nezrele funkcije jetre.
- 1990. osnivanje EMEA i ICH inicijative o harmonizaciji triju velikih regulatornih područja (Europa, Amerika i Japan) na području lijekova uključivši neškodljivost.
- 1996. kontroverze oko treće generacije oralnih kontraceptiva dovele su do masovnog prestanka uzimanja (6 od 10 pacijentica), što je dovelo do porasta broja neželjenih trudnoća i abortusa.
- 2001. povučen cerivastatin nakon brojnih slučajeva rhabdomiolize i oko 50 smrtnih slučajeva.
- 2002. nastavak inicijativa za elektroničko raportiranje kako bi se ubrzala izmjena informacija među dijelovima komunikacijskog lanca i unaprijedila procjena omjera rizika i dobrobiti od lijekova.



Medicine). Sustav je poznat kao jedan od važnih načina praćenja lijekova. U Velikoj Britaniji oko 80% prijava preko sustava Yellow Card dolazi od zdravstvenih djelatnika, a oko 20% iz farmaceutske industrije. Od 1991. sustav Yellow Card osnažen je uvođenjem novoga računalnog sustava pod nazivom ADROIT (Adverse Drug Reaction On-line Information Tracking). U Americi postoji od 1993. sustav MedWatch koji se odnosi na spontano dobrovoljno prijavljivanje od zdravstvenih djelatnika i bolesnika, a obveza je za farmaceutsku industriju. Preko MedWatcha prijavljuju se samo ozbiljne nuspojave. Spontane prijave unose se u računalni sustav (AEGIS), zajedno s prijavama iz farmaceutske industrije koje obuhvaćaju i sve druge nuspojave i obveza su farmaceutskih tvrtki. Većina podataka u AEGIS-u dolazi od farmaceutskih kompanija (više od 90%), dok manje od 10% prijave zdravstveni djelatnici i bolesnici. Njemačka regulatorna agencija (BfARM) ima sličan omjer (oko 90% dolazi iz farmaceutske industrije, dok oko 10% dolazi od zdravstvenih djelatnika). Jedna od manjkavosti spotanog prijavljivanja je slabo prijavljivanje koje prema različitim procjenama iznosi 1 do 10% stvarnih nuspojava. U svrhu poticanja prijavljivanja nuspojava poduzimaju se različite mjere. Tako, primjerice Hrvatska liječnička komora buduje prijavu nuspojava pravilnikom o stručnom usavršavanju.

## Farmakoepidemiološke studije

### Kohortne studije

Opservacijske kohortne studije provode se u općoj populaciji te uključuju prikladnu grupu za usporedbu. Kohortne studije obično uspoređuju izloženu skupinu prema skupini koja nije izložena u odnosu na neki ishod. Grupa za usporedbu uključuje ispitanike koji nisu izloženi lijeku te se nakon toga prati ishod (nuspojava). Međutim, moguća je i usporedba dvaju različitih tretmana. Primjer: usporedba oralnih kontraceptiva i drugih kontracepcijskih metoda u frekvenciji tromboembolijskih incidenata.

### Studije slučajeva s kontrolom

#### (Case-control studies)

Skupina bolesnika koji su doživjeli neželjeni događaj - tzv. "case", uspoređuje se s kontrolnom skupinom koja je jednaka po svemu (dob, spol, rasa i sl.) izuzev neželjeni događaj. Uspoređuje se frekvencija izloženosti rizičnomu faktoru koji se ispituje u obje grupe, u ovom slučaju to je lijek. Primjer takve studije je "Hemorrhagic Stroke Project". Ispitivanje je počelo 1992. s namjerom da bi se ispitala povezanost fenilpropranolamina i moždanog udara. Fenilpropranolamin (PPA) je sintetički simpatomimetik sličan efedrinu. Rabi se kao sredstvo u liječenju simptoma prehlade te kao sredstvo za redukciju tjelesne težine. U Americi njegova je potrošnja iskazivana u milijardama doza, pa je najčešće sredstvo u ručnoj prodaji. Od 1979. godine 30 je prijava opisivalo intrakranijalno krvarenje nakon primjene PPA, što je poslužilo za pripremu signala. Ranije su prijave uključivale uzimanje PPA zajedno s kafetinom, međutim nakon povlačenja

kafetina prijave su se odnosile i na sam PPA. Neke od kasnijih prijava čak su bilježile pojavu intrakranijalnog krvarenja nakon jedne doze PPA. Stoga je FDA 1992. zajedno s farmaceutskim tvrtkama odlučilo provesti farmakoepidemiološku studiju u kojoj bi se ispitala povezanost moždanog udara i uzimanja PPA. "Case" grupa je brojila 702 ispitanika, dok je kontrolna brojila 1376 ispitanika. Rezultati studije su objavljeni 2000. godine. Studija je iznašla da je vjerojatnost omjera PPA kao sredstva za redukciju tjelesne težine i hemoragičnoga moždanog udara 15,92 puta veća u odnosu na kontrolnu skupinu, dok je kod žena vjerojatnost omjera 16,98 puta veća u odnosu na kontrolnu skupinu. Na temelju ovih podataka FDA je odlučila povući PPA s tržišta 2000. godine.

## Praćenje propisivanja

### (Prescription Event Monitoring - PEM)

To je posebna vrsta neintervencijske opservacijske studije koja rabi kohortnu tehniku i predstavlja sustav intenzivnog praćenja novih lijekova pokrenut od DSRU (Drug Safety Research Unit) iz Southamptona. Metoda je komplementarna sustavu Yellow Card. Provodi se u direktnom kontaktu s odabranim liječnikom. Sustav se koristi procesom propisivanja lijekova od strane britanskog NHS-a (National Health Service). Svi propisani lijekovi prolaze kroz Prescription Pricing Authority, koji šalje informacije o propisanome lijeku (lijek, pacijent, liječnik) u DSRU elektronički. Nakon perioda od otprilike 6 mjeseci DSRU šalje upitnik, tzv. "green form", odabranomu liječniku od kojega se traže različiti podaci kao što su demografski podaci pacijenta, vrijeme početka primjene lijeka, vrijeme prestanka, indikacija, djelotvornost lijeka, svi događaji koji su uslijedili poslije početka primjene lijeka te u slučaju smrti uzrok. Podaci se zatim vraćaju u DSRU, gdje se unose u bazu i analiziraju. PEM ima prednosti pred sustavom Yellow Card budući da dopušta određivanje denominatora (broj u nazivniku, npr. broj nuspojava/broj pacijenata izloženih lijeku kroz određeni period).

Nadalje prednost PEM-a je da bilježenjem svih događaja može identificirati nuspojave koje nisu prepoznate od strane odabranih liječnika te stoga ni prijavljene u sustav Yellow Carda. PEM bilježi veći postotak prijava od Yellow Carda, budući da aktivno i opetovano traži odgovor za razliku od Yellow Carda koji se koristi pasivnim načinom spontanog prijavljivanja.

## Baze podataka

U ispitivanju povezanosti različitih faktora izloženosti (u ovom slučaju lijekovi) s ishodima (u ovom slučaju nuspojave) rabe se različite baze podataka koje se prikupljaju u svrhu osiguranja, upravljanja u zdravstvu te baze zdravstvenih informacija. Najpoznatija od tih baza je GPRD (General Practice Research Database). Sadržava više od 30 milijuna bolesnika/godina podataka. Liječnici unose podatke o liječenju, uključivši propisani lijek, indikaciju, nuspojave, prestanak primjene, uvođenje drugog lijeka i slično. Više od 50 studija objavljeno je s pomoću

podataka iz ove baze, uključivši farmakoepidemiološke studije te analize navika u propisivanju lijekova. Druge slične baze su OPED u Danskoj, Medicaid u SAD-u te baza pokrajine Friuli u Italiji.

## Literatura

U metode postmarketinškog praćenja nuspojava ubraja se i praćenje literature. U časopisima koji su indeksirani u različitim indeksima kao Medline, Embase, Current Contents i sl. možemo naići na prikaze slučaja koji su katkad prva informacija o nekoj rijetkoj nuspojavi nakon primjene lijeka. Medicinska je javnost s talidomidskom tragedijom prvi put upoznata nakon objave u Lancetu (tablica 3). Tako je literatura uz spontano prijavljivanje najvrjedniji izvor signala.

## Pharmacovigilance

Na kraju ovog prikaza trebalo bi spomenuti pojam pharmacovigilance. Pharmacovigilance podrazumijeva znanost i aktivnosti koje se odnose na otkrivanje procjenu, razumijevanje i prevenciju nuspojava, kao i drugih problema izazvanih lijekovima. Kao što vidimo pojam je širi od praćenja nuspojava poslije registracije te uz to uključuje i pretklinički i klinički razvoj lijeka. Pharmacovigilance ima sljedeće ciljeve:

### • procjena omjera rizika i dobiti u terapiji

Na temelju podataka koji se prikupljaju gore navedenim metodama farmaceutska industrija u suradnji s regulatornim tijelima provodi stalnu evaluaciju omjera rizika i dobiti. Farmaceutske tvrtke su osobito zainteresirane za kontinuiranu procjenu rizika i dobiti lijekova. Jedan od razloga je i regulatorna obveza praćenja lijekova i izvješćivanje regulatornih tijela o nuspojavama. Tako se sve ozbiljne neočekivane nuspojave moraju prijaviti u roku od 15 dana, a ako je riječ o smrti i neposrednoj ugroženosti, 7 dana. Nadalje, u prve dvije godine od pojavljivanja na tržištu farmaceutske tvrtke šalju periodička izvješća tzv. PSUR-ove (Periodic Safety Update Report) svakih 6 mjeseci te kasnije jedanput na godinu u prvih 5 godina. Ako se ravnoteža poremeti u korist rizika, poduzimaju se regulatorna ograničenja, kao primjerice promjene u uputama o uzimanju lijekova, ograničenja indikacija, uokvirena upozorenja, u zapadnim zemljama "dear doctor" pisma te ako navedene mjere nisu imale odjeka i opoziv, nakon čega slijedi povlačenje lijeka s tržišta. Do povlačenja lijeka dolazi kada se izrazito poremeti ravnoteža na stranu rizika kod lijeka. Poslije povlačenja lijeka dolazi do sudskih tužba za odštetu. Tako je primjerice American Home Product prošle godine alocirao oko 13 milijarda \$ za podmirivanje sudskih tužba nakon povlačenja dvaju lijekova za redukciju tjelesne težine poznatih pod nazivom Phen-Fen. Ovo je također vrlo važan razlog zbog kojeg je farmaceutska industrija zainteresirana za stalnu procjenu omjera rizika i dobiti. Pravodobno otkrivanje potencijalno štetnog lijeka dovodi do njegovog povlačenja. To je u interesu korisnika i farmaceutske industrije. Podatak objavljen

krajem 2001. govori da je Pfizer za podmirivanje jedne sudske tužbe za lijek troglitazon (hipoglikemizantni lijek od Warner-Lamberta) platio 63 milijuna \$.

### • priprema signala sumnje na nuspojavu i formiranje hipoteze

Osim spontanog prijavljivanja i podataka iz literature, pretraživanje baza podataka može biti dobar izvor generiranja signala i formiranja hipoteze.

### • analiza signala i svega onog što ga čini i okružuje, posebice potvrda ili odbijanje hipoteze, procjena veličine rizika te potencijalno izložene populacije

Mnogi tragični događaji doveli su do bržeg reagiranja regulatornih organa. Međutim treba spomenuti i posljedice brzih reagiranja koje mogu pogoditi brojne bolesnike. Tako je regulatorna analiza i brza akcija u svezi s oralnim kontraceptivima dovela do tzv. straha od tableta, kao razloga za prestanak uzimanja lijeka te rezultirala povećanim brojem abortusa. Sličan je slučaj bio s regulatornim kontroverzama u ispitivanju povezanosti fluoksetina i suicida.

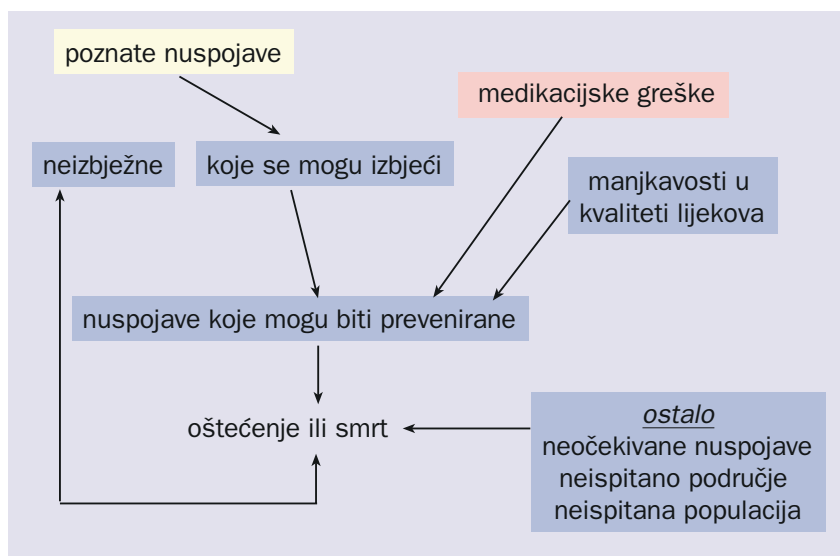
### • komuniciranje informacija među zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima na pogodan način te moguće regulatorne mjere

Prema slici 2. izvori rizika kod lijekova pripadaju u četiri kategorije. Najviše oštećenja i smrti dolazi od poznatih nuspojava, koje se mogu izbjeći u oko 50% slučajeva. Ovaj podatak govori o važnosti potrebe unapređenja komunikacije među sudionicima komunikacijskog lanca (slika 3). Unapređenje i kontinuirana edukacija zdravstvenih djelatnika pridonijeli bi da se određeni rizici izbjegnu. Uz to zdravstveni radnici imaju i edukativnu ulogu pojašnjavajući bolesnicima informacije o omjeru dobiti i rizika kako bi se stvorio kontekst potreban za donošenje realnih odluka i odgovarajući individualni tretman. Stoga, zdravstveni djelatnici imaju i edukativnu ulogu u procesu liječenja dajući bolesnicima prave informacije o omjeru dobiti i rizika kod izbora terapije.

Ovom prilikom treba spomenuti i inicijativu ICH (International Conference of Harmonization) da se prirede jedinstveni pravilnici na području neškodljivosti lijekova te uvođenje MedDRA-e (Medical Dictionary for Regulatory Activities) kao jedinstvenog sustava u ovome području, koji je zamijenio različite rječnike kao WHO-ART, COSTART, J-ART te različite rječnike pojedinih tvrtki, usput bazirajući razvoj na najboljim iskustvima navedenih starijih rječnika.

### • posljedična evaluacija poduzetih mjera

Na tablici 4. navedeno je povlačenje cerivastatina s tržišta u mnogim zemljama diljem svijeta. Na tom primjeru možemo ukratko vidjeti kako u praksi izgleda evaluacija poduzetih mjera. Na tablici 4. možemo vidjeti listu lijekova s najviše nuspojava u Americi u 2001. godini. Cerivastatin se nalazio na 9. mjestu, a od navedenih lijekova jedini je povučen te godine. Cerivastatin je u Americi odobren od FDA 1997. godine u dozama 0,2 i 0,3 mg, kao i najmlađi statin na tržištu (slika 4). Dobiivanje odobrenja značilo je da nadležno regulatorno tijelo u tom trenutku nije pronašlo neprihvatljiv rizik na temelju



Slika 2. Izvori rizika kod primjene lijekova

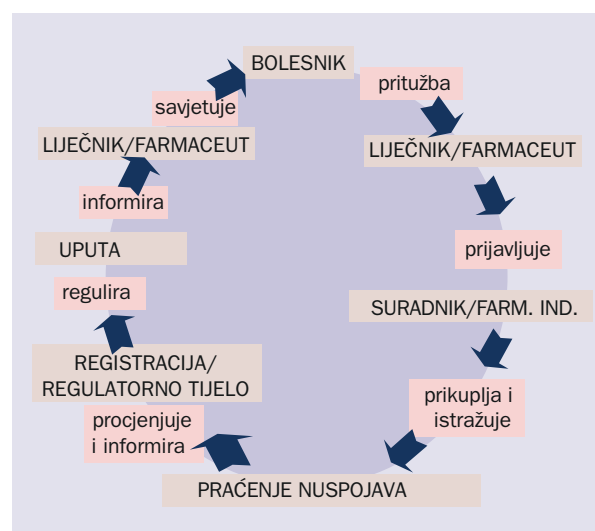
dostupnih podataka iz pretkliničkog i kliničkog razvoja. Na tržištu se pojavio 1998. godine nakon odobrenja doze od 0,4 mg. U srpnju 2000. dobiveno je dodatno odobrenje za više indikacija te odobrenje za dozu od 0,8 mg u smanjenju LDL kolesterola. Tada tek počinje rast potrošnje, budući da je do tog trenutka cerivastatin uzimao minoran dio tržišta. Nakon pripreme signala, za nekoliko mjeseci, u studenome 2000, uslijedila je promjena upute u kojoj je istaknuto da se ne smije rabiti u kombinaciji s gemfibrozilom. Isto tako, odaslana su pisma "dear doctor" u kojima se liječnici upozoravaju na problem. Nastavljeno je s praćenjem nuspojava te je u svibnju 2001. uslijedila nova promjena upute u kojoj se za početak terapije navodi doza od 0,4 mg. Kako su u međuvremenu nastavile pristizati prijave nuspojava u kojima je početna doza bila 0,8 mg te je ukupna procjena omjera rizika i dobiti pogoršana u odnosu na ostale lijekove iz iste skupine, cerivastatin je početkom kolovoza povučen u Americi i Europi. U Japanu nije bila odobrena doza od 0,8 mg, a gemfibrozil nije bio registriran. To su razlozi zbog kojih je cerivastatin povučen u Japanu tek krajem kolovoza, nakon registracije gemfibrozila. U periodu od 1997. do 2000. u Americi su zabilježena 772 slučaja rhabdomiolize, uključivši 72 smrtna slučaja. U 387

slučajeva posumnjalo se da je cerivastatin bio uzrok, a u 20 slučajeva zabilježen je smrtni ishod. Cerivastatin je prema ovim podacima kao najmlađi lijek iz skupine statina s udjelom preskripcija od 7% na američkome tržištu u prvih 6 mjeseci 2001. bio odgovoran za polovinu slučajeva rhabdomioliza te za oko trećinu smrtnih ishoda u promatranome razdoblju 1997-2000. Budući da je u 12 slučajeva sa smrtnim ishodom ustanovljena konkomitantna terapija gemfibrozilom, nastojale su se isticanjem interakcije i promjenom upute prevenirati štetne posljedice. Kod 15 slučajeva terapija je počela s najvišom dozom od 0,8 mg te je sniženje početne doze isto bila mjera prevencije. Usprkos ovim mjerama nastavljeno je zaprimanje novih prijava među kojima je bilo i još 11 novih fatalnih slučajeva, od kojih su neki bili s najvišom dozom, usprkos tada već uvedenom ograničenju. Kako regulatorna ograničenja u ovim slučajevima nisu dala rezultata, proizvođač je u suradnji s regulatornim agencijama dobrovoljno povukao lijek s tržišta.

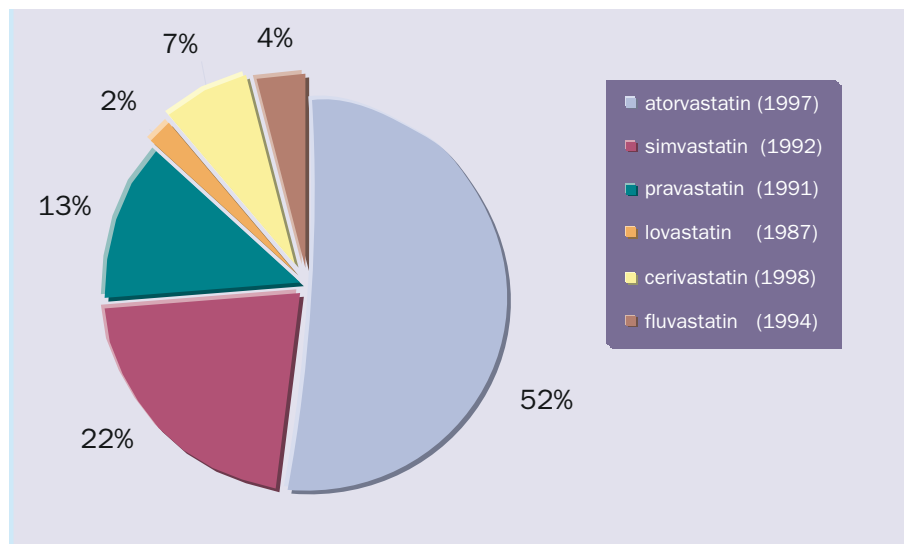
Tablica 4. Lista prvih 10 lijekova po broju nuspojava u 2001. prema FDA

1. Rofekoksib (Vioxx)	6,994*
2. Etanercept (Enbrel)	6,789*
3. Isotretinoin (Accutane)	3,605
4. Alosetron HCl (Lotronex)	3,190*
5. Celecoksib (Celebrex)	3,087*
6. Sertralin HCl (Zoloft)	2,834
7. Atorvastatin Ca (Lipitor)	2,641
8. Omeprazol (Prilosec)	2,066
9. Cerivastatin Na (Baycol)	1,992
10. Rosiglitazon (Avandia)	1,965*

\* zvjezdicom označeni novi lijekovi registrirani u zadnje tri godine



Slika 3. Komunikacijski lanac prijavljivanja nuspojava



Slika 4. Propisivanje statina na tržištu u Americi u prvoj polovici 2001; u zagradama je navedena godina pojave lijeka na tržištu

Na kraju ovog prikaza treba reći da sustavu praćenja lijekova u ostvarenju ciljeva uvelike pomaže razvoj informatičke tehnologije. Informatizacija pridonosi poboljšanju kvalitete komunikacije i ubrzanom kolanju informacija. U tom kontekstu vrijedno je spomenuti elektroničko prijavljivanje nuspojava.

U Americi je u listopadu 2000. uveden pilotski program elektroničkog prijavljivanja nuspojava u bazu AERS od

strane farmaceutskih kompanija. Sudionici su bile velike farmaceutske kompanije. U Europi je 1999. pokrenut EudraVigilance (europski pharmacovigilance sustav u koji su uključene nacionalne regulatorne agencije) koji provodi sličan projekt s namjerom da do kraja siječnja 2003. sve farmaceutske kompanije prijavljuju ozbiljne nuspojave samo elektronički. Nastavak ove inicijative uslijedit će u obliku elektroničkog podnošenja periodičkih izvješća o neškodljivosti.

## Literatura

- VRHOVAC B, MAKAR-AUŠPERGER K. Novosti na području lijekova; najnovija lista lijekova HZZO i njezino značenje nuspojava i interakcija. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja. U: Vrhovac B. (ur.): Racionalna primjena lijekova. Zagreb: Medicinska naklada 2002: 1-7.
- EDWARDS R. Pharmacovigilance-beyond 2000. Reactions weekly 2000; 783: 3-7.
- LAZAROU J, POMERANZ BH, COREY PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA 1998; 279 (15): 1200-17.
- International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for expedited reporting (E2A). Geneva: International Conference of Harmonisation, Step 4, Final Draft, October 25, 1994.
- International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Clinical Safety Data Management: Periodic safety Update Reports for Marketed Drugs (E2C). Geneva: International Conference of Harmonisation, Step 4, Final Draft, November 6, 1996.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Post-authorisation of Medicines for Human Use. Policy Paper on the Implementation of the Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports for Medicinal Products for Human Use Authorised in European Union, London, January 22, 2002.
- Benefit of Risk balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Report from CIOMS Working Group IV, CIOMS. Geneva 1998.
- Phenylpropanolamine & Risk of Hemorrhagic Stroke. Final Report of the Hemorrhagic Stroke Project, May 10, 2000.
- KENNEDY DL, GOLDMAN SA, LILLIE RB. Spontaneous Reporting in USA. In: Storm B, Ed.; Pharmacoepidemiology. John Wiley and Sons 2000: 151-74.
- Pravilnik o načinu praćenja nuspojava lijeka i medicinskog proizvoda. Narodne novine 1999. br.14.
- ERCEG D. Prikaz simpozija. Prijavljivanje nuspojava, Bethesda, USA. Pharmaca 2001; 39 (1): 66-71.
- BILUŠIĆ M. Novosti na području nuspojava i interakcija. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja. U: Vrhovac B. (ur.) Racionalna primjena lijekova. Zagreb: Medicinska naklada 2002: 41-5.
- MACOLIĆ-ŠARINIĆ V. Lijekovi u starijoj dobi. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja. U: Vrhovac B. (ur.) Racionalna primjena lijekova. Zagreb: Medicinska naklada 2002: 9-12.
- SHAKIR S. Concepts for causality assessment. ISOP Training Course. Paris. Januray 11, 2002.
- BECKMANN J. Major problems with causality assessment. ISOP Training Course. Paris. Januray 11, 2002.
- Hrvatska liječnička komora. Pravilnik o stručnom usavršavanju. Liječ Nov br. 7 - ožujak 2002.