

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 2/2016 (8)

Szanowni Państwo,

Oddajemy kolejny numer czasopisma. Chcielibyśmy zainteresować Państwa artykułem dotyczącym potencjalnych niepożądanych działań leków związanych ze stosowaniem szczepionki przeciwko żółtej febrze. Nie jest to szczepionka podawana powszechnie, jednak w związku z podróżami w rejon świata, gdzie istnieje ryzyko zarażenia tą chorobą jest w Polsce dostępna i stosowana. Oceniając profil bezpieczeństwa każdego produktu leczniczego bierzemy pod uwagę zarówno potencjalne ryzyko towarzyszące podaniu leku jak i konsekwencje zaniechania jego zastosowania. W tym przypadku pamiętając o przebiegu i konsekwencjach samej choroby godzi-

my się na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Zdarzają się one bardzo rzadko, ale nie można ich wykluczyć. Do Urzędu zgłoszono takie przypadki.

Drugi tekst poświęcony jest różnym aspektom zbierania i identyfikacji niepożądanych działań leku. Podkreślono w nim zarówno stare jak i nowe problemy towarzyszące nadzorowi nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jak zwykle liczymy na to, że uznacie Państwo zawarte w Biuletynie informacje za warte przeczytania.

Grzegorz Cessak

Identyfikacja niepożądanych działań leków

Identification Of Adverse Drug Reactions

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, niepożądane działania leków

Streszczenie: W artykule zwrócono uwagę na problemy związane z identyfikacją niepożądanych działań leków

Key words: pharmacovigilance, adverse reactions

Summary: in this article some problems related to identification of adverse drug reactions are described

Coraz bardziej znana, także w Polsce, staje się koncepcja uważności. Stosuje się ją między innymi w leczeniu depresji, ale uważa się, że może stać się sposobem na radzenie sobie z trudnościami, poprawie relacji międzyludzkich itd. Chodzi o to by żyć „tu i teraz”, w sposób bardzo świadomy, przeżywając wszystkie emocje, wrażenia, doznania, myśli tak jak one po sobie następują – jedna po drugiej, chwila po chwili. Sama idea mindfulness powstała pod koniec lat 70-tych ubiegłego wieku, wydaje się, że jej znaczenie rośnie, ponieważ żyjemy coraz szybciej, skupiając się na przyszłych zadaniach, przez co nie raz umyka nam to co ważne, bo tego zwyczajnie nie zauważamy.

Można uznać, że wspomnianie o uważności jest zbyt dalekim skojarzeniem gdy mówimy o niepożądanych działaniach leków, ale gdy popatrzymy na dotychczasowe osiągnięcia i działania to dochodzimy do wniosku, że istota rzeczy tkwi właśnie w relacji lekarz – pacjent i bacznej obserwacji wszystkich objawów u chorego. Odzwierciedla to sama nazwa dziedziny – pharmacovigilance, w której pochodzące z łaciny słowo vigilare, czy francuskie słowo vigilance definiujemy jako czujność, zdolność do utrzymania uwagi przez cały czas. Znaczenie uważnej obecności lekarza podczas rozmowy z chorym, zebranie dokładnego wywiadu, skrupulatność w podaniu wskazówek jak stosować lek, na jakie potencjalne objawy towarzyszące terapii należy zareagować i w jaki sposób – można docenić gdy analizujemy przypadki niepożądanych działań leków. Najłatwiej je dostrzec gdy mówimy o błędach w podaniu leków. Jest to ten rodzaj działań niepożądanych, któremu można zapobiec. Dotyczy

to wszystkich etapów farmakoterapii czyli przepisywania, wydawania, przygotowywania i przyjmowania leków, bo na każdym z nich można się pomylić. Odpowiedzialność za popełnienie błędu może ciążyć zarówno na osobach wykonujących zawód medyczny jak na pacjentach lub ich opiekunach. Jednym z powodów popełniania błędów jest brak uważności. Jej przyczyny są różne. Wynikają najczęściej ze zmęczenia, przeciążenia pracą, jej złej organizacji. Z retrospektywnego badania obserwacyjnego polegającego na przeglądzie nadesłanych zgłoszeń niepożądanych działań leków przeprowadzonych w Chorwacji wynika, że wiele błędów (21,6%) polegało na zastosowaniu nieprawidłowej dawki, lub interakcjach lekowych (24,7%) [1]. Z kolei obserwacja przeprowadzona w meksykańskim szpitalu wskazuje, że w większości przypadków pomyłki polegały na przyjęciu nieprawidłowej dawki leku lub ominięciu zażycia leku [2]. Ciągłe zdarzają się przypadki, w których nie wzięto pod uwagę przeciwwskazań do stosowania leku. Tutaj jako przyczynę musimy wskazać niestety brak wiedzy, a gdy jesteśmy tego świadomi brak łatwego dostępu do potrzebnych informacji. Za przykład może posłużyć analiza działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ko-trimoksazolu. Francuski ośrodek regionalny z Bordeaux zgromadził 96 opisów przypadków pochodzących z okresu 01.01.2009-15.06.2014. Prawie 2/3 pacjentów (62,5%) obarczonych było czynnikami ryzyka: 42,7% chorych miało powyżej 65 lat, u 17,7% z nich występowały w przeszłości zaburzenia hematologiczne, 15,6% miało niewydolność nerek, 15,6% chorowało na cukrzycę. Ko-trimoksazol przepisano w zakażeniu dróg moczowych (17,7%), w profilaktyce oportunistycznych

zakażeń (15,6%), w zapaleniu kości (9,3%), leczeniu oportunistycznych infekcji (8,3%). Ponad połowa działań niepożądanych (58,3%) miała ciężki charakter, a 44,8% była powodem przedłużenia leczenia szpitalnego. W odniesieniu do 63,5% przypadków nie zostało respektowane chociaż jedno zalecenie zawarte w charakterystyce produktu leczniczego. Polegały one na łącznym podawaniu ko-trimoksazolu z lekami powodującymi hiperkaliemię (36,5%), kontynuowaniu leczenia po pojawieniu się pierwszych oznak reakcji skórnych (22,9%), zbyt długim podawaniu leku (21,9%) [3]. Nie trzeba tłumaczyć, że szczególnej uwagi wymagają pacjenci z wieloma chorobami lub pacjenci leczeni różnymi, uzupełniającymi metodami np. w onkologii pacjent bywa poddawany zabiegowi chirurgicznemu, radioterapii i chemioterapii. Wówczas na wynik operacji może pozytywnie wpłynąć uprzednie zastosowanie radioterapii, chemioterapii (zmniejszenie rozmiaru guza). Jednak każda z metod obarczona jest innymi zagrożeniami i może wywierać zarówno pozytywny jak negatywny wpływ na pozostałe rodzaje terapii. Trzeba o tym pamiętać i zadbać o współpracę specjalistów zajmujących się tym samym chorym, także pod kątem przedyskutowania potencjalnych negatywnych skutków proponowanych interwencji. Najbardziej oczywisty wpływ na działanie leków może mieć upośledzenie wydolności nerek czy wątroby. W większości przypadków dotyczy to osób starszych. Mniejsza sprawność narządów jest w tym przypadku konsekwencją naturalnych procesów starzenia. Przykładem problemów, związanych z farmakoterapią osób starszych są dane z trzymiesięcznego badania przeprowadzonego w Szwecji w roku 2008. Z grupy 813 osób w wieku od 65 lat aż 374 z nich przepisano nieprawidłowo lek i 159 doświadczyło działań niepożądanych. Blisko 30% przypadków było konsekwencją błędnie przepisanego leku. U 60,0% chorych występowały reakcje naczyniowe, u 50% dotyczące układu nerwowego. Dodatkowo 62,% upadków – zdarzeń, które w dramatyczny sposób mogą zaważyć na dalszym losie osób w podeszłym wieku- związanych było z nieprawidłowym przepisaniem leku [4]. Z kolei z pilotażowego badania prowadzonego w Niemczech wynika, że do 10% hospitalizacji spowodowanych było niepożądanymi działaniami leków, a 20% z nich można byłoby zapobiec [5]. We Włoszech przeprowadzono retrospektywne badanie ANCESTRAL-ED, analizujące dane z lat 2012-2014, dotyczące przyjęć na ratunkowy oddział szpitalny starszych pacjentów. U ponad połowy z nich istniało potencjalne ryzyko wy-

stąpienia interakcji lekowych, chociaż tylko 4% interakcji była bezpośrednią przyczyną hospitalizacji [6].

Błędy w podaniu leku są tylko jedną z przyczyn wystąpienia powikłań. Trzeba jednak pamiętać, że działanie niepożądane może być zarówno prostą konsekwencją podania leku i ujawniać się zaraz po jego podaniu, ale też może wystąpić po długim czasie. Działanie może być spodziewane i nie do uniknięcia lub niespodziewane ale możliwe do uniknięcia. Patrząc na problemy z perspektywy czasu widać, że nie wszystkie zagrożenia farmakoterapii da się przewidzieć. Za przykład może posłużyć analiza dotycząca wycofania w latach 1997-2012 z rynku europejskiego i amerykańskiego leków z powodu ich hepatotoksyczności. Były to tolcapone, troglitazone, trovafloxacin, bromfenac, nefazodone, ximelagatran, lumiracoxib, sitaxentan. Już w czasie badań klinicznych stwierdzono u pacjentów zaburzenia czynności wątroby w przypadku wszystkich tych leków. W badaniach przedklinicznych nie wykryto takich nieprawidłowości. Bromfenac i ximelagatran zostały wycofane z powodu ryzyka uszkodzenia wątroby. Przypadki takie obserwowano po długim leczeniu, nie można ich było zatem wychwycić w czasie badań klinicznych. Z przeprowadzonej analizy wynika, że reakcje występujące po długim stosowaniu leku są zawsze trudne do oceny, a ciężkości reakcji nie można przewidzieć badając aktywność enzymów wątrobowych. [7]. Wiadomo, że polekowe uszkodzenia wątroby mogą być trwałe i wymagać transplantacji tego narządu. Z analizy przeprowadzonej we Francji, obejmującej dane z 12 lat, dotyczącej zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, prowadzącym do transplantacji narządu wynikało, że 126 przypadków na 563 były następstwem stosowania leków. Ponad połowa wiązała się z przedawkowaniem acetaminofenu (paracetamolu). Spośród pozostałych, większość (70%, a 13% z ogólnej liczby) była konsekwencją stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych – ketoprofenu, nimesulidu, diklofenaku, ibuprofenu, flurbiprofenu. Za 10% przypadków odpowiedzialne były leki przeciwgruźlicze – izoniazyd, rifampicyna, pirazinamide, myambutol [8].

Dane te potwierdzają obserwacje z innych krajów. Wszędzie paracetamol (przede wszystkim zażyty w celach samobójczych) uznany jest za główną przyczynę polekowych uszkodzeń wątroby, wymagających przeszczepienia narządu. Agencja francuska – the French National Agency and Health Products Safety (ANSN) ustanowiła w roku 2005 departament zbierający dane o błędach medycznych i potencjal-

nych błędach związanych ze stosowaniem leków. „Medication errors Guichet” umożliwia osobom wykonującym zawód medyczny i pacjentom bezpośrednie zgłaszanie do ANSM przypadków popełnionych błędów, które nie miały konsekwencji w postaci działań niepożądanych. System ten stanowi dodatkową możliwość zgłoszeń inną drogą, komplementarną do systemu zbierającego działania niepożądane. Kwalifikacja i analiza błędów, dotyczących nieświadomego przedawkowania paracetamolu (jako pojedynczego leku doustnego lub wchodzącego w skład preparatów złożonych) stanowi przedmiot oceny stanowiącej podstawę do wydania rekomendacji, mających na celu zmniejszenie ryzyka tych błędów, należących do kategorii pomyłek, które nie powinny czy wręcz nie miały prawa się wydarzyć. Analiza objęła dane z okresu 01.01.2011-13.04.2015. Od roku 2011 zebrano 330 opisów przypadków dotyczących paracetamolu. Sto siedem zakwalifikowano jako ciężkie. Dziewięćdziesiąt procent z nich to błędy, które wydarzyły się w domu i popełnili je sami pacjenci. Większość pomyłek (78%) prowadziła do przedawkowania, w niektórych przypadkach stan pacjenta wymagał przeszczepienia wątroby lub zakończył się zgonem. Większość przypadków przedawkowania - 40%- dotyczyła dorosłych cierpiących na silne bóle zębów lub głowy, 16% wynikała z niedostosowania wielkości dawki, której wymagała masa ciała, niewydolność nerek lub uzależnienie od alkoholu. W roku 2014 przeciętny Francuz zażył w ciągu roku 73,7 g paracetamolu (61,7 g w preparatach zawierających sam paracetamol i 12 g paracetamolu wchodzących w skład leków złożonych). Rozważa się wprowadzenie zmian w ulotce dla pacjenta i innych działań edukacyjnych mających na celu zwiększenie wiedzy pacjentów, a w szczególności zwrócenia uwagi na zagrożenia związane z dużymi dawkami leku [9]. Trzeba pamiętać, że i w Polsce zużycie leków jest bardzo duże, w tym wiele analiz wskazuje na nadużywanie leków przeciwbólowych.

Do tej pory nadzór nad bezpieczeństwem uważany był za dziedzinę wiedzy, której odbiorcą jest osoba wykonująca zawód medyczny, głównie lekarz. Od niedawna coraz bardziej docenia się rolę pacjenta w systemie. Między innymi dlatego nadano mu prawo do bezpośredniego zgłaszania niepożądanych działań leków. Wiąże się to z potrzebą edukacji chorych. Trzeba pamiętać, że przekazywanie informacji o zagrożeniach farmakoterapii ogółowi społeczeństwa stwarza inną perspektywę i wymaga odmiennych umiejętności. Prawdopodobnie skuteczność

tych działań będzie uwarunkowana zastosowaniem niestandardowych sposobów z dotarciem do odbiorcy- jeżeli weźmiemy pod uwagę jak mało osób czyta (ponad 60 % Polaków nie przeczytało w zeszłym roku ani jednej książki). Być może np. poszerzenie gamy piktogramów zamieszczanych na opakowaniu leków byłoby skuteczniejsze od dodawania kolejnego akapitu w ulotce, której wielu pacjentów nie przeczyta.

Okazuje się także, że wiedza lekarzy o monitorowaniu niepożądanych działań leków nie zawsze jest satysfakcjonująca. Mimo, że system zgłaszania działań niepożądanych w Wielkiej Brytanii (tzw. system żółtej karty) funkcjonuje od pół wieku i uważany jest za jeden z najlepszych, to nawet umiejętność wypełniania formularza i przekazywania zgłoszenia nie jest powszechna. Z przeprowadzonego w Walii badania, polegającego na edukacji wybranych farmaceutów i pielęgniarek pracujących w jednym ze szpitali wynikało, że szkolenie takie przyczyniło się do znaczącego wzrostu liczby przekazywanych opisów przypadków[10]. Skądinąd wiadomo, że szkolenia takie powinno się prowadzić cyklicznie.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii to stosunkowo młoda dziedzina nauki, ciągle doskonalona. Specyficzne problemy wiążą się ze stosowaniem leków roślinnych, szczepionek, zatruciami, są to problemy monitorowane od lat, ale być może zbyt małą uwagę poświęcano dotychczas różnicom między nimi. Jednak od początku dwa największe problemy z jakim mają do czynienia osoby zajmujące się tą dziedziną są niezmiennie- to konieczność podejmowania decyzji w oparciu o niepewne dane oraz zbyt mała liczba zgłoszeń i ich jakość (niewystarczające dane by ocenić przypadek). Pierwszy z nich jest stałą cechą, której nie można zmodyfikować ani wyeliminować. Przy ocenie każdego przypadku prawie nigdy nie mamy całkowitej pewności co do związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją pacjenta. Zobrazować to może przykład zgłoszenia jakie Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych otrzymał w tym roku. Przypadek dotyczył pacjentki w średnim wieku, która otrzymała parenteralnie cefuroksym. Wskazaniem do zastosowania leku było zapalenie płuc. Po upływie około pół godziny od iniekcji u chorej wystąpiła typowa reakcja alergiczna - wysypka, zaczerwienienie twarzy, dłoni, przedramion, klatki piersiowej z uczuciem pieczenia tych okolic oraz z uczuciem duszności. Po dożylnym podaniu glikokortykosteroidów objawy ustąpiły. Można uznać, że u chorej stwierdzono znane i opisane w in-

formacji o leku reakcje na cefuroksym. Za istnieniem związku między antybiotykiem a reakcją przemawiała także zależność czasowa - pojawianie się objawów w niedługim czasie od podania leku. Jest tylko jedno ale... Pomimo wystąpienie powyższych reakcji chorej ponownie podano cefuroksym. Był to ten sam produkt, tego samego producenta, tyle, że innej serii. I w tym przypadku u pacjentki nie wystąpiły działania niepożądane. Można więc przyjąć dwa wytłumaczenia. Pierwsze z nich – u pacjentki przy pierwszym podaniu leku rozwinęła się reakcja alergiczna na inny czynnik niż składniki produktu leczniczego (proszek do prania, kosmetyk, pokarm itd.), a związek z podaniem leku był przypadkowy. Drugie to podejrzenie różnic z produktach dwóch serii – zanieczyszczenie/wada jakościowa? inny składnik pomocniczy? I tak pierwsze podanie leku nie budziło żadnych wątpliwości i uznanie związku między lekiem a reakcją można byłoby określić jako pewne. Następne podanie zmieniło zupełnie ocenę. Przecież przy kolejnym podaniu leku, na który pacjent jest uczulony należałoby się obawiać reakcji o większym nasileniu, a nie jej braku. Po dwóch podaniach cefuroksymu istnieją zasadnicze wątpliwości co do związku objawów u pacjentki z lekiem i raczej ma się na myśli inny czynnik, który wywołał reakcję alergiczną lub różnice jakościowe pomiędzy obu seriami leków.

Od samego początku istnienia systemu zbierania działań niepożądanych głównym celem działań była i jest identyfikacja dotychczas nieznanymi zagrożeniami. Mówi się, że wczesne wykrycie prawdziwego sygnału stało się „Świętym Graalem” nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii [11]. Największą trudność sprawia decyzja, czy zgromadzone informacje usprawiedliwiają postawienie hipotezy o wykryciu nowego działania niepożądanego, pozwalają na przeprowadzenie oceny naukowej (medycznej) problemu, a następnie na podjęcie decyzji czy konieczna jest zmiana informacji o leku lub inne kroki minimalizujące zagrożenie. Zawsze poruszamy się w pewnej strefie niepewności. Istnieje więc ryzyko, że pochopnie podejmiemy decyzję na podstawie niepewnych danych i gdybyśmy poczekali i uzupełnili informacje, to hipoteza o nowym zagrożeniu okazałaby się fałszywa. Z drugiej strony, jeżeli hipoteza okaże się prawdziwa, to zwlekanie z podjęciem decyzji może powiększyć liczbę pacjentów, którym lek zaszkodzi. Nie ma niestety recepty w jakim momencie podjąć decyzję. Liczy się wiedza, doświadczenie, intuicja - i niestety łut szczęścia lub jego brak.

Drugim problemem jest zalew informacji. Pomimo

tego, że w przekazywaniu danych o niepożądanych działaniach leków bierze udział niewielka część lekarzy i innych grup wykonujących zawody medyczne i tak liczba opisów przypadków jest ogromna. W związku z tym coraz większego znaczenia przy ocenie przypadków, a przede wszystkim identyfikacji nowych zagrożeń, nabierają metody statystyczne, farmakoepidemiologiczne, co nie zmienia faktu, że na ostatnim etapie oceny konieczna jest praca eksperta klinicznego. Informacje zgromadzone w bazach danych powinny w ostatecznym rachunku służyć ułatwieniu podjęcia decyzji w odniesieniu do konkretnego pacjenta. Jest to założenie idealistyczne i trudne do spełnienia, jeżeli weźmiemy pod uwagę jak wiele danych musimy rozważyć, jakie ograniczenia musimy wziąć pod uwagę, jak skomplikowany może być stan chorego.

W związku z tym, że w identyfikacji nowych zagrożeń farmakoterapii wykorzystuje się dane zgromadzone w bazach bardzo istotnym zadaniem jest oddzielenie oczywistych (opisanych) zależności między lekami i reakcjami niepożądanymi od tych, które stanowią sygnał, o dotychczas nieznanym niekorzystnym działaniu leku. Operacje na dużych bazach danych pozwalają na wykrycie zależności z większym prawdopodobieństwem. Obecnie mamy bardzo wiele takich baz. Największe z nich to amerykańska US FDA AERS (Adverse Event Reporting System), europejska baza Eudravigilance i baza Światowej Organizacji Zdrowia WHO Vigibase. Bazy te różnią się od siebie, ale wiele tych samych przypadków zgłaszanych jest jednocześnie do każdej z nich. Scalenie ich stworzyłoby nowe możliwości i zapobiegłoby dublowaniu pracy. Nie można też tracić z oczu aspektu ekonomicznego. Chociażby kosztu utrzymania baz. Oszacowanie kosztu utrzymania każdej z nich jest trudne. Ocenia się, że system europejskiego nadzoru może pochłaniać nawet 145 milionów Euro. Koszty te to przede wszystkim opłacanie grup eksperckich, ale samo utrzymanie Vigibase to około 4 miliony Euro [12]. Możliwość scalenia tych baz wymagałaby włożenia dodatkowych kosztów, ale w ostatecznym rachunku utrzymanie jednej bazy kosztowałoby z pewnością mniej niż trzech. Należy też pamiętać o tym, że w każdym kraju tworzy się odrębne bazy medyczne, służące różnym celom. Powiązanie ich w sieć dałoby nowe możliwości różnych analiz. Z drugiej strony należałoby się zastanowić, czy zbierając informacje do konkretnego rejestru nie należałoby wzbogacić go o dodatkowe dane, umożliwiające cenę bezpieczeństwa leków. Łączenie baz danych

musiałoby się łączyć z pokonaniem wielu trudności m.in. unifikacją zapisów (np. stosowaniem takich samych słowników) ale też zniesieniem barier prawno – administracyjnych. Przyniosłoby jednak wiele korzyści m.in. pozwoliłoby na całościowe spojrzenie na wiele problemów. Wiadomo, że poszczególne jednostki opieki medycznej mogą zbierać specyficzny rodzaj informacji. Za przykład może posłużyć pilotażowe badanie przeprowadzone we Francji, pokazujące z jakimi rodzajami działań niepożądanych mają do czynienia pracownicy karettek pogotowia. Od stycznia do marca 2015 r. zebrano 100 przypadków działań niepożądanych. Dotyczyły one:

- umyślnego przedawkowania -leki psychotropowe (24 przypadki), paracetamol (2), potas (1), digoksyna (1), metadon (1),
- krwotoków spowodowanych przez leki przeciwzakrzepowe- doustne (8), drobnocząsteczkowa heparyna (4), leki przeciwplytkowe (2),
- hipoglikemii u pacjentów leczonych insuliną (12)
- wstrząsu anafilaktycznego- antybiotyki (4) niesteroidowe leki przeciwzapalne (2),
- innych reakcji niepożądanych - leki przeciwbólowe (2), przeciwgruźlicze (2), kortykosteroidy (1), leki psychotropowe (5), antybiotyki (1).

Korzystając z takiej bazy dysponujemy wąskim, chociaż bardzo ważnym wycinkiem danych. Zalety informatyzacji, tworzenie i korzystanie z baz dostrzega środowisko medyczne. Z ankiety prowadzonej od maja do sierpnia 2014 r. w USA wynika, że ponad połowa pytaných lekarzy (z 284, do których skierowano pytania odpowiedziało 123) nie przesłała w ciągu ostatnich 5 lat ani jednego przypadku niepożądanego działania leku. Aż 52% lekarzy za główną przyczynę zaniechania zgłoszenia podało brak zintegrowanego systemu np. szpitalnych baz danych [14]. Informatyzacja przyniosła ze sobą nowe możliwości i należy z nich korzystać, zwłaszcza wobec ogromu zgromadzonych informacji i tempa w jakim ulegają one zwiększeniu. Wiadomo też, że ryzyko towarzyszy wszystkim aspektom opieki medycznej, w tym farmakoterapii. Może ono dotyczyć zarówno błahych sytuacji takich jak niedostateczna skuteczność pomocniczego leku ale czasami dotyka sytuacji ostatecznych. Stąd ciągle podejmowane nowe działania mające na celu usprawnienie systemu.

Piśmiennictwo:

1. Sarinic V.M. et al.: Medication Errors Detected Among the Spontaneously Reported Adverse Drug Reactions to the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices. Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38, 940).
2. Garza-Ocanas L. et al. Underreporting Adverse Drug Reactions (ADR) and Medication Errors (ME): a Problem In Hospital Pharmacovigilance Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38, 985).
3. Coppry M. et al. Adverse Drug Reactions Induced by Cotrimoxazole: Still a lot of Preventable Harm. Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38, 985-986
4. Hedna K. et al. Potentially Inappropriate Prescribing and the Risk of Adverse Drug Reactions In the Elderly Swedish Population Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38, 988
5. Koberle U. et al. Pilot Project of Recording and Assessing Medication Errors Within the German Spontaneous Reporting System. Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38, 995.
6. Marino A. Potential and Actual Drug-Drug Interactions In Elderly Patients Admitted to an Emergency Department; Data from the ANCESTR-ED Study Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38, 1001-1002
7. Babai S. et al. Drug Withdrawn for Hepatotoxicity from EU and US Market Since 1997. What Information Could be Useful? Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38,965.
8. Babai S. et al. Liver Transplantation for Fulminant Hepatitis In France. Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38,965
9. Durand D et al. Management of Medication Errors/Overdosage with Paracetamol (Acetaminophen) In France Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38,981-982
10. Kangura K et al. Enforcing the Habit – the Role of Champions In Pharmacovigilance Education. Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38, 947)
11. Hochberg A.M, Stergiopoulos S.: Is Earlier Signal Detection Always Better? Drug Safety, 11 April 2016).
12. Edwards R., Bencheikh R.S. Pharmacovigilance is.....Vigilance.; Drug Saf.(2016) 39: 281-285
13. Lillo-Le Louet A. et al.: Adverse Drugs Reactions (ADR) Collected by Medical Staffed Ambulances: Pilot Study Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38, 949
14. Grapp G. et al. Health Care Professional Perspectives on Adverse Event Reporting in the United States and Technology's Role Abstracts 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance" Prague, Czech Republic 27-30 October, 2015. Drug Saf. (2015) 38,951

YEL-AND i YEL-AVD – ciężkie działania niepożądane po szczepieniu przeciw żółtej febrze

YEL-AND and YEL-AVD – serious adverse events following yellow fever vaccination

Joanna Biernacka

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: żółta febra, szczepionka przeciw żółtej febrze, niepożądane odczyny poszczepienne (NOP), choroba neurotropowa związana ze szczepieniem przeciw żółtej febrze (YEL-AND), choroba trzewna związana ze szczepieniem przeciw żółtej febrze (YEL-AVD)

Streszczenie: Choroba neurotropowa związana ze szczepieniem przeciw żółtej febrze (YEL-AND) oraz choroba trzewna związana ze szczepieniem przeciw żółtej febrze (YEL-AVD) należą do rzadkich, ale ciężkich reakcji zagrażających życiu. Potencjalne czynniki ryzyka obejmują wiek powyżej 60 lat dla YEL-AVD i YEL-AND, chociaż zgłaszano również przypadki u osób młodszych, oraz chorobę grasicy w wywiadzie dla YEL-AVD.

Key words: yellow fever, yellow fever vaccine, adverse events following immunization (AEFI), yellow fever vaccine-associated neurotropic disease (YEL-AND), yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD)

Summary: Yellow fever vaccine-associated neurotropic disease (YEL-AND) and yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) belong to rare but serious and life-threatening reactions. Potential risk factors include age over 60 years for YEL-AVD and YEL-AND, although it has also been reported for younger persons, and a history of thymus disease for YEL-AVD.

Żółta febra, zwana także żółtą gorączką, jest chorobą z grupy wirusowych gorączek krwotocznych. Wywołuje ją wirus należący do rodziny Flaviviridae, rodzaju Flavivirus. Występuje w dwóch odmianach miejskiej, w której rezerwuarem patogenów jest człowiek, a wektorem komar *Aedes aegypti* oraz leśnej, w której rezerwuarem wirusów są małpy, a wektorami komary z rodzaju *Haemagogus*, *Sabethes* oraz inne gatunki *Aedes*. Klinicznie i etiologicznie są one identyczne [1].

Żółta gorączka występuje w niektórych częściach Afryki oraz Ameryki Środkowej i Południowej (tabela 1). Ryzyko zarażenia żółtą febrą jest mniejsze w Ameryce Południowej niż w Afryce między innymi ze względu na wyższą wyszczepialność społeczeństw Ameryki Południowej. Dużo zależy także od pory roku. W zachodniej części Afryki najbardziej niebezpiecznym okresem jest późna pora deszczowa oraz wczesna pora sucha (zazwyczaj lipiec–październik), z kolei w Ameryce Południowej największe ryzyko występuje podczas pory deszczowej trwającej od stycznia do maja [2].

Wirus od momentu dostania się do krwioobiegu człowieka rozwija się niezauważalnie od 3 do 6 dni. Początek choroby zazwyczaj jest niespecyficzny, pojawia

się złe samopoczucie, stopniowo narastająca gorączka z towarzyszącymi dreszczami, bóle głowy, bóle mięśni i stawów, utrata apetytu, nudności oraz wymioty. Następnie jest tzw. stadium remisji. W tym okresie objawy znikają, niektóre osoby w pełni odzyskują zdrowie w tym stadium, jednak u innych zakażonych w ciągu mniej więcej 24 godzin stan ulega pogorszeniu. Powraca gorączka, zwykle towarzyszą jej żółtaczką oraz białkomocz. Pojawiają się objawy skazy krwotocznej (krwawe wymioty, krwawienia do przewodu pokarmowego, wybroczyny i wylewy do błon śluzowych, narządów wewnętrznych) oraz niewydolność nerek. To stadium nosi nazwę toksycznego i prowadzi często w przeciągu 12-14 dni do zgonu [1].

W leczeniu żółtej febrzy stosuje się postępowanie objawowe, a jej zapobieganie polega na szczepieniach ochronnych oraz na stosowaniu środków ochrony przed ukłuciami komarów. W Polsce dostępna jest szczepionka Stamaril, która zawiera żywy, atenuowany wirus żółtej febrzy (szczep 17 D-204). Szczepienie u dorosłych i dzieci w wieku dziewięciu miesięcy i starszych obejmuje podanie jednej dawki (0,5 ml) szczepionki, która uodparnia na okres co najmniej 10 lat. Pełna protekcja następuje 10 dni po zaszczepieniu. Kto może lub powinien zaszczepić się przeciw żół-

tej gorączce? Przede wszystkim osoby podróżujące, przejeżdżające lub mieszkające na obszarach, gdzie ryzyko żółtej gorączki jest wysokie (tabela 1), a także osoby podróżujące do krajów wymagających obowiązkowego szczepienia (tabela 2), jak również osoby narażone na kontakt z potencjalnie zakaźnymi materiałami (pracownicy laboratorium). Przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko żółtej gorączce są:

- nadwrażliwość na składniki szczepionki;
- wiek poniżej szóstego miesiąca życia;
- zakażenie wirusem HIV;
- choroby grasicy;
- niedobory odporności;
- infekcja z gorączką;
- choroba nowotworowa.

Dzieci od szóstego do dziewiątego miesiąca życia powinny być szczepione tylko w wyjątkowych sytuacjach (np. podczas dużych epidemii) oraz na podstawie aktualnych oficjalnych zaleceń [2,3].

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, również po użyciu szczepionki Stamaril mogą wystąpić działania niepożądane. Niepożądane odczyny poszczepienne, po zastosowaniu szczepionki przeciw żółtej febrze, są zwykle łagodne (reakcje miejscowe, gorączka, bóle głowy, bóle mięśniowe, osłabienie) i trwają od 5 do 10 dni. U osób uczulonych na białko jaja kurzego lub którykolwiek ze składników szczepionki mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne [4].

Po szczepieniu przeciw żółtej febrze, w bardzo rzadkich przypadkach (0,4-0,8 przypadku / 100 000 dawek), zgłaszano ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne: chorobę neurotropową związaną ze

szczepieniem przeciw żółtej febrze (YEL-AND) i chorobę trzewną związaną ze szczepieniem przeciw żółtej febrze (YEL-AVD).

Choroba neurotropowa związana ze szczepieniem przeciw żółtej febrze może przebiegać pod postacią różnorodnych zespołów neurologicznych. YEL-AND w ciągu jednego miesiąca po szczepieniu, może dawać objawy takie jak wysoka gorączka z bólem głowy, mogące rozwinąć się w kierunku jednego lub kilku z następujących objawów: dezorientacja, zapalenie mózgu/encefalopatia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ogniskowe deficyty neurologiczne lub zespół Guillain-Barré. Ryzyko wystąpienia YEL-AND oceniane jest jako wyższe u osób w wieku powyżej 60 lat, chociaż zgłaszano również przypadki u osób młodszych oraz przypadki będące następstwem przeniesienia z matek karmiących na niemowlęta.

Choroba trzewna związana ze szczepieniem przeciw żółtej febrze przypomina ciężką postać kliniczną żółtej gorączki, z niewydolnością wielonarządową oraz śmiertelnością około 60%. YEL-AVD może dawać, w ciągu 10 dni od szczepienia, objawy takie jak gorączka, zmęczenie, ból mięśni, ból głowy i niedociśnienie, z możliwością rozwinięcia jednego lub kilku z poniższych objawów: kwasica metaboliczna, rozpad komórek mięśni i wątroby, limfopenia i małopłytkowość, niewydolność nerek i niewydolność oddechu. Do potwierdzonych czynników ryzyka YEL-AVD należą przede wszystkim wiek powyżej 60 lat, chociaż zgłaszano również przypadki u osób młodszych oraz choroby grasicy.

Zarówno YEL-AND, jak i YEL-AVD stwierdzano wyłącznie po podaniu pierwszej w życiu dawki szczepionki przeciwko żółtej febrze [3,5,6].

Tabela 1. Występowanie żółtej febrzy*

Region	Kraj
Afryka	Angola, Benin, Burkina Faso, Burundi, Czad, Demokratyczna Republika Konga, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Gwinea, Gwinea Bissau, Gwinea Równikowa, Kamerun, Kenia, Kongo, Liberia, Mali, Mauretania, Niger, Nigeria, Republika Środkowoafrykańska, Senegal, Sierra Leone, Sudan, Sudan Południowy, Togo, Uganda, Wybrzeże Kości Słoniowej
Ameryka Południowa i Środkowa	Argentyna, Boliwia, Brazylia, Ekwador, Gujana, Gujana Francuska, Kolumbia, Panama, Paragwaj, Peru, Surinam, Trynidad i Tobago, Wenezuela

*źródło WHO

Tabela 2. Kraje wymagające dowodu szczepienia przeciw żółtej febrze*

Region	Kraj
Afryka	Angola, Benin, Burundi, Demokratyczna Republika Konga, Gabon, Ghana, Gwinea Bissau, Kamerun, Kongo, Liberia, Mali, Niger, Republika Środkowoafrykańska, Rwanda, Sierra Leone, Togo, Wybrzeże Kości Słoniowej
Ameryka Południowa	Gujana Francuska

*źródło WHO

W europejskiej bazie działań niepożądanych Eudra-Vigilance odnotowano 27 przypadków YEL-AND i 12 przypadków YEL-AVD.

W 2015 r. do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wpłynęło 6 zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych po zastosowaniu szczepionki Stamaril, z czego 4 zgłoszenia stanowiły przypadki ocenione jako ciężkie. Wśród otrzymanych zgłoszeń jedno opisywało przypadek 39-letniego mężczyzny, u którego w piątym dniu po podaniu szczepionki Stamaril pojawiła się gorączka w granicach 39,5-39,9 °C, utrzymująca się powyżej 72 godzin. U mężczyzny rozpoznano chorobę neurotropową związaną ze szczepieniem przeciw żółtej febrze pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W pozostałych trzech ciężkich przypadkach zgłoszono następujące działania niepożądane: gorączka, osłabienie, bóle głowy, bóle mięśniowe, ból w klatce piersiowej, trud-

ności w oddychaniu, ból gardła, bóle gałek ocznych oraz drżenie kończyn. W trzech przypadkach konieczna była hospitalizacja.

Chociaż występowanie YEL-AND i YEL-AVD po podaniu szczepionki Stamaril jest bardzo rzadkie, słusznym wydaje się być szczegółowe informowanie pacjentów o możliwości ich wystąpienia, choćby z uwagi na ich niespecyficzny początek.

Piśmiennictwo:

1. Korzeniewski K. Wirusowe gorączki krwotoczne. Forum Medycyny Rodzinnej 2012; 6:205-221.
2. CDC Health Information for International Travel. Yellow Book. 2016.
3. Staples J. E., Gershman M., Fischer M. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2010; 59:1-27.
4. Gładysz A., Klimczak M. Szczepionka przeciwko żółtej gorączce. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A. [red.] Wakcynologia. Wyd. 2., Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, 2007, 481-485.
5. Cottin P., Niedrig M., Domingo C. Safety profile of the yellow fever vaccine Stamaril®: a 17-year review. Expert Rev Vaccines 2013; 12:1351-1368.
6. Barwick Eidex R. History of thymoma and yellow fever vaccination. Lancet 2004; 364:936.