

Styczeń 2008

Pilne: notatka w sprawie bezpieczeństwa

Zaktualizowana informacja – nacieki zapalne (ziarniniaki) w miejscu lub okolicy końcówki dystalnej cewników dooponowych

SynchroMed EL; SynchroMed II; IsoMed

Nr referencyjny Medtronic: FA362

Sz.P.

Drogi Lekarzu,

Niniejszy list stanowi aktualizację wcześniejszej informacji¹ wydanej przez firmę Medtronic w roku 2003 i w założeniach ma dostarczyć środowisku medycznemu najnowsze informacje po wprowadzeniu produktu na rynek o zgłoszonych przypadkach nacieków zapalnych, kojarzonych z dooponowym podaniem leku a także informacje, które mogą ułatwić prowadzenie pacjenta.

Naciek zapalny objawiał się jako chroniczny naciek zapalny lub ziarniniakowy w miejscu lub w okolicy końcówki dystalnej cewników dooponowych i występował wraz z dooponowym wstrzykiwaniem opiatów syntetycznych, baclofenu, leków przygotowywanych w aptece i innych domieszek farmakologicznych. Dokładna etiologia nacieków zapalnych nie jest znana. Ocena kliniczna przy pomocy obrazowania rezonansu magnetycznego lub histologii wykazuje związek nacieków zapalnych z siarczanami morfiny, innymi opiatami oraz domieszkami przeciwbólowymi. Najwyższy zanotowany wskaźnik powstawania nacieków zapalnych związany jest ze stosowaniem opiatów. Najbardziej przekonującą etiologią powstawania nacieków zapalnych przy stosowaniu opiatów jest hipoteza poparta badaniami przedklinicznymi, która wiąże nacieki zapalne z podawaniem siarczanów morfiny i/lub innych opiatów w stosunkowo dużych dawkach i/lub o dużym stężeniu. Obecnie dostępne informacje nie wykluczają definitywnie innych potencjalnych czynników, jak inne środki podawane dożylnie, model cewnika czy materiał, z którego został wykonany.

Częstość występowania nacieków zapalnych związanych z podawaniem opiatów

Jedno z badań, które obejmowało 208 pacjentów, poinformowało o 3% częstości występowania nacieków zapalnych. Aż do września 2007, szacunkowa, zgłoszona do firmy Medtronic zachorowalność na nacieki zapalne wyniosła 0,49% spośród pacjentów, którym wszczepiono system wstrzykiwania leków w celu leczenia bólu. Rzeczywista zachorowalność najprawdopodobniej będzie wyższa z powodu braku informacji o wszystkich przypadkach, ale zakres tego zjawiska nie jest obecnie znany.

W oparciu o obecne analizy firmy Medtronic, zgłoszona zapadalność pacjentów na nacieki zapalne (0,49%) jest w przybliżeniu pięć razy wyższa niż zgłoszona w 2001 roku (0,1%). Oczekuje się, że odnotowany wskaźnik występowania nacieku zapalnego nadal ulegnie zwiększeniu. Fakt ten częściowo jest spowodowany dłuższym średnim okresem czasu, na który wszczepia się produkt. Niektóre odnotowane przypadki wystąpiły w ciągu sześciu miesięcy od rozpoczęcia terapii opiatami, podczas gdy inne pojawiły się dopiero po dziesięciu latach i więcej. Odnotowane przypadki nacieków zapalnych pochodzą z raportów przekazanych firmie Medtronic przez pacjentów i/lub lekarzy, personelu Medtronic lub literatury naukowej.

Objawy związane z powstawaniem nacieku zapalnego

Tabela 1 przedstawia podsumowanie częstotliwości występowania objawów związanych z 448 przypadkami nacieków zapalnych od października 1990 do września 2007. Zgłoszone objawy u pacjentów zostały określone w ulotce dla lekarza. Pacjent mógł zgłosić występowanie ponad jednego objawu. Najczęściej występującymi objawami związanymi ze naciekiem zapalnym są:

- zmniejszona odpowiedź na leczenie / niewystarczające zmniejszenie bólu (zgłoszone przez 33,5% pacjentów)
- ból (zgłoszony przez 32,6% pacjentów),
- braki/dysfunkcje neurologiczne (zgłoszone przez 17,4% pacjentów),

Tabela 1 Podsumowanie objawów zgłoszonych przy przypadkach wystąpienia nacieków zapalnych

Objawy [a]	Liczba zgłoszonych przypadków	Procent przypadków, przy których wystąpił objaw (n = 448)
Zmniejszona reakcja na leczenie/niewystarczające zmniejszenie bólu	150	33.5%
Ból	146	32.6%
Braki/dysfunkcje neurologiczne	78	17.4%
Nieznane (raport nie zawierał opisu stanu pacjenta)	74	16.5%
Porażenie/porażenie poprzeczne/niedowład	67	15.0%
Słabość/słabość mięśniowa	62	13.8%
Drętwienie	43	9.6%
Nietrzymanie moczu	32	7.1%
Trudności z chodzeniem	12	2.7%
Zatrzymanie moczu	8	1.8%
Mrowienie	8	1.8%
Bóle głowy	7	1.6%
Skurcze mięśniowe	7	1.6%
Uczucie rozpalenia	6	1.3%
Inne [b]	68	15.2%

[a] Istniała możliwość wskazania więcej niż jednego objawu w raporcie występowania nacieku zapalnego

[b] Wielorakie objawy, każdy zgłoszony w mniej niż 1% przypadków nacieku zapalnego

Ryzyko powstania nacieków zapalnych

Z raportów wynika, że ryzyko wystąpienia nacieku zapalnego narasta z czasem i zwiększa się razem ze zwiększeniem stężenia opiatów. Niemniej jednak, występowanie nacieków zapalnych odnotowano przy zastosowaniu różnorodnych dawek i stężeń opiatów. Dlatego też żadna dawka czy stężenie siarczanów morfiny nie może zostać uznana za zupełnie bezpieczną, nie powodującą powstania nacieku zapalnego. Zalecenia dotyczące dawkowania leku znaleźć można na opakowaniu leku lub w najnowszym krajowym kompendium leków.

Przedkliniczne oraz kliniczne badania dooportunego podawania leku sugerują, że duże dawki i/lub wysokie stężenia opiatów zwiększają ryzyko powstania nacieku zapalnego. Dodatkowo, analiza danych firmy Medtronic wykazuje, że ryzyko powstania nacieku zapalnego ulega zwiększeniu co najmniej w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii opiatami.

Zalecenia dotyczące prowadzenia dooportunowej terapii bólu

Dlatego też, bazując na wszelkich dostępnych sprawozdaniach i informacjach klinicznych, firma Medtronic zaleca podawanie opiatów dooportunowych w taki sposób, aby uzyskać wystarczające uśmierzenie bólu na najdłużej jak to możliwe przy najmniejszej skutecznej dawce i stężeniu.

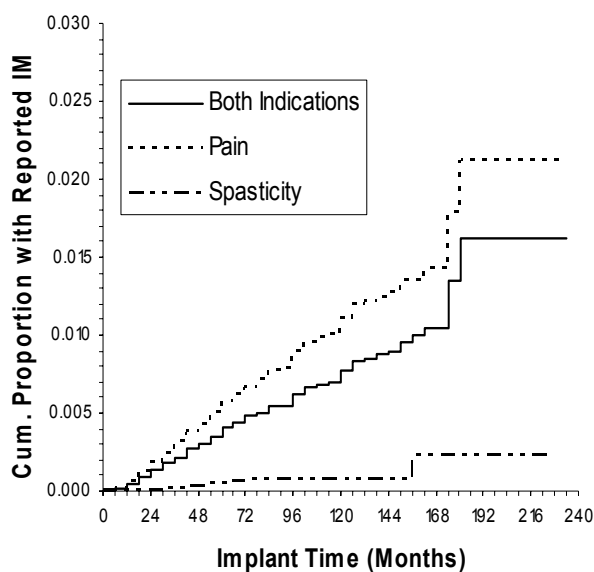
Rysunki 1-3 graficznie przedstawiają szacowane łączne ryzyko i przeżycie nacieku zapalnego według czasu od wszczęcia oraz według zarejestrowanego wskazania do zastosowania systemu

dooponowego podawania leku. Liczby te zostały opracowane przy wykorzystaniu danych pochodzących z systemu raportowania firmy Medtronic po wprowadzeniu produktu na rynek.

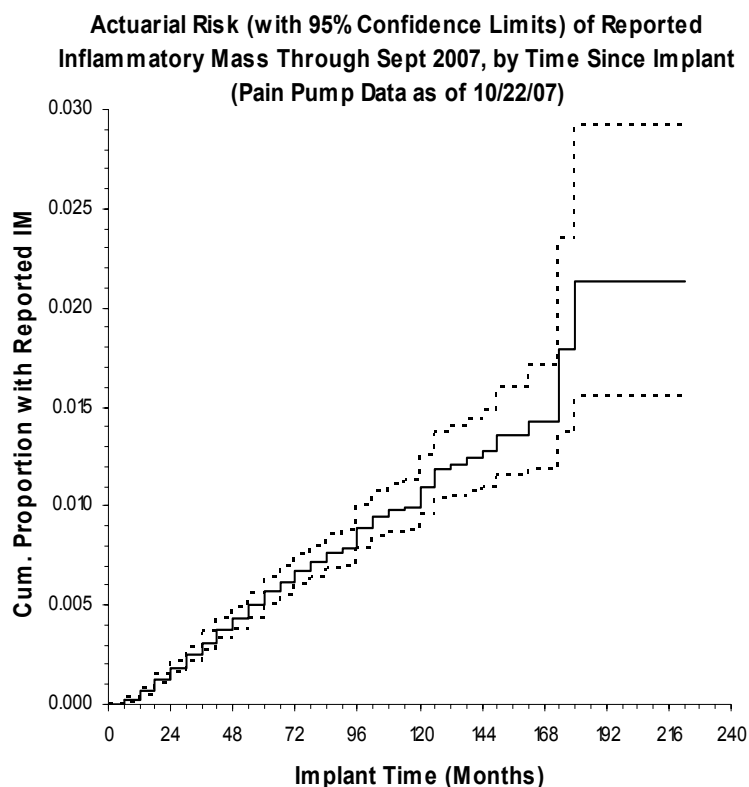
- **Rys 1:** Wskazania: ból przewlekły, spastyczność oraz połączone oba wskazania
- **Rys 2:** Ból przewlekły (z 95% limitem pewności)
- **Rys 3:** Spastyczność (z 95% limitem pewności)

Należy zwrócić uwagę, że nieznanne są rzeczywiste leki wykorzystane w systemach wstrzykiwania, chociaż wysoce prawdopodobne, że do terapii pacjentów ze spastycznością włączono baclofen [albo Lioresal® Intrathecal firmy Novartis Pharmaceutical (wstrzykiwanie baclofenu) lub baclofen przygotowany w aptece].

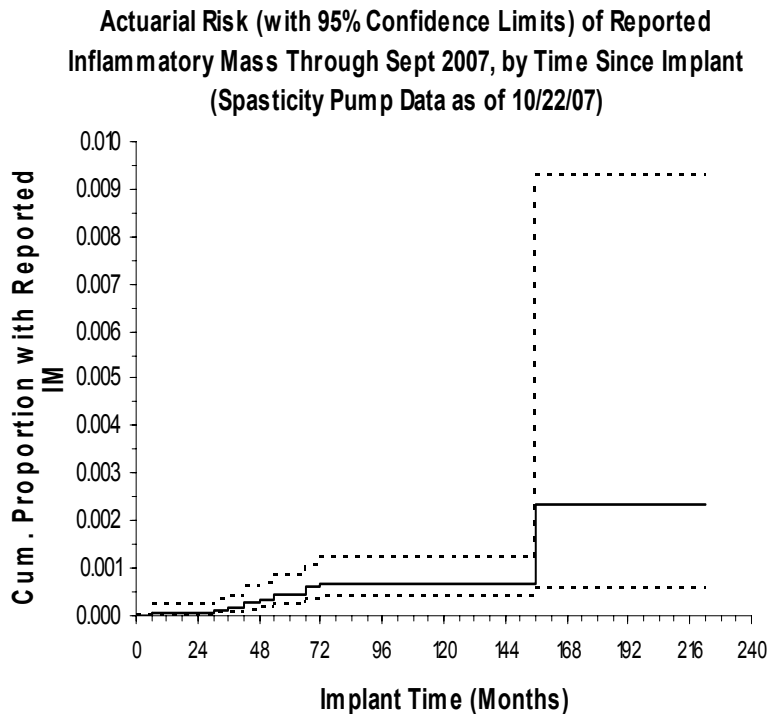
Actuarial Risk of Reported Inflammatory Mass Through Sept 2007, by Time Since Implant and by Indication (Pump Data as of 10/22/07)



Rys 1: Porównanie szacowanego ryzyka powstania nacieku zapalnego w każdym momencie czasowym podczas obserwacji pacjentów z bólem przewlekłym i spastycznością. Linia „oba wskazania” podaje ogólny szacunek, bez względu na rodzaj wskazania.



Rys 2: Leczenie bólu - szacowane ryzyko powstania nacieku zapalnego w każdym momencie czasowym podczas obserwacji pacjentów leczonych opiatami.



Rys 3: Leczenie spastyczności - szacowane ryzyko powstania nacieku zapalnego w każdym momencie czasowym podczas obserwacji pacjentów leczonych baclofenem. Oś Y jest przeskalowana do 1/3 rysunków 1 i 2.

Informacja dotycząca dooponowego wstrzykiwania baclofenu

Firma Medtronic przeanalizowała także swoją bazę danych z raportami oraz literaturę medyczną, aby ocenić ryzyko wystąpienia nacieku zapalnego u pacjentów otrzymujących baclofen.

Odnotowano przypadki powstania nacieku zapalnego jedynie przy dooponowym podawaniu baclofenu. Szacowane ryzyko powstania nacieku zapalnego jest niższe dla pacjentów, u których leczono spastyczność (prawdopodobnie przy dooponowym zastosowaniu baclofenu) niż u pacjentów, u których leczono ból (zob. Rys. 1). Częstym symptomem powiązanim z leczeniem zmniejszonymi dawkami baclofenu jest nawrót spastyczności u pacjentów. Lekarze prowadzący pacjentów ITB TherapySM (Intrathecal Baclofen Therapy – Dooponowe leczenie baclofenem) powinni dokonać oceny według swojej najlepszej wiedzy medycznej i dobrać najbardziej odpowiedni sposób monitorowania dostosowany do konkretnych potrzeb medycznych danego pacjenta, co pozwoli zidentyfikować zwiastujące oznaki i objawy kliniczne nacieku zapalnego, szczególnie jeśli stosuje się leki przygotowywane w aptece lub domieszki baclofenu, które zawierają opiaty.

Zalecenia dotyczące prowadzenia pacjenta

Określenie podatności poszczególnych pacjentów na pojawienie się nacieku zapalnego nie jest możliwe. Skrupulatne prowadzenie pacjenta i zwiększone wyczulenie na objawy nacieku zapalnego mogą zmniejszyć częstość występowania samego nacieku zapalnego lub jego następstw. Firma Medtronic obecnie opracowuje ulotkę dla lekarza dotyczącą wszczepialnych systemów dooponowych SynchronMed oraz IsoMed. Ważne ostrzeżenia oraz zalecenia dotyczące prowadzenia pacjenta związane z naciekami zapalnymi, które zostaną zamieszczone w nowej wersji, przedstawione są w Załączniku A. Uaktualnienie to obejmuje także rozszerzenie zaleceń w zakresie prowadzenia pacjenta zagrożonego naciekiem zapalnym na pacjentów poddanych dooponowemu leczeniu baclofenem. Jeśli chodzi o leczenie bólu, zalecenia w zakresie prowadzenia pacjenta dotyczące nacieku zapalnego, które zamieszczone zostały w ulotce dla lekarza, nie uległy zmianie.

Jeśli chodzi o pacjentów z nowymi oznakami lub objawami neurologicznymi, należy rozważyć konsultację neurochirurgiczną oraz natychmiastowe wykonanie badań obrazowych (np. MRI z kontrastem oraz bez lub obraz tomografii komputerowej) w celu potwierdzenia lub wykluczenia diagnozy nacieku zapalnego.

Firma Medtronic jest świadoma, że leki przygotowywane w aptece oraz inne mieszanki leków farmakologicznych mogą być podawane pacjentom poprzez systemy wstrzykiwania leków. Firma Medtronic usilnie zaleca lekarzom, aby zapoznali się zatwierdzonymi dooponowymi wskazaniemami do tych urządzeń; włączając w to sterylny roztwór siarczanu morfiny bez środków konserwujących, Lioresal[®] Intrathecal (wstrzykiwanie baclofenu) oraz sterylny roztwór ziconotide bez środków konserwujących. Skutki dooponowego podawania innych leków poprzez te urządzenia nie zostały ocenione.

Podsumowanie

Podsumowując, zachęcamy lekarzy do rozważenia poniższych zaleceń:

- Przy stosowaniu dooponowych opiatów należy podawać najniższą skuteczną dawkę i stężenie
- Lekarze powinni uważnie monitorować stan pacjentów, którzy leczeni są przy zastosowaniu ITB TherapySM, co pozwoli rozpoznać zwiastujące oznaki i objawy kliniczne nacieku zapalnego (Załącznik A), szczególnie jeśli stosuje się leki przygotowywane w aptece lub domieszki baclofenu, które zawierają opiaty.
- Jeśli chodzi o pacjentów z nowymi oznakami lub objawami neurologicznymi, należy rozważyć konsultację neurochirurgiczną oraz natychmiastowe wykonanie badań obrazowych w celu potwierdzenia lub wykluczenia diagnozy nacieku zapalnego.

Pomoc

W celu uzyskania pomocy należy skontaktować się serwisem technicznym neuromodulacji pod numerem 022 4656968 lub lokalnym terenowym przedstawicielem firmy Medtronic. Niniejsza informacja, wraz z odsyłaczami do źródeł lub streszczeń, znajduje się na naszej stronie internetowej www.medtronicconnect.com.

Z poważaniem,

Dyrektor Generalny
Janusz Kosicki

Załącznik: Załącznik A – wyjątki z uaktualnionej ulotki dla lekarza firmy Medtronic

Załącznik A

Załącznik A – wyjątki z uaktualnionej ulotki dla lekarza firmy Medtronic

Ostrzeżenia

Naciek zapalny na końcówce cewnika (objawy) -

Naciek zapalny, który może spowodować poważne upośledzenie neurologiczne, w tym porażenie, może pojawić się na końcówce wszczepionego cewnika. Pacjenci poddani leczeniu opiatami wewnątrzrdzeniowymi podczas każdej wizyty powinni podlegać dokładnemu badaniu pod kątem oznak lub objawów neurologicznych.

Lekarze powinni rutynowo monitorować pacjentów, którym podaje się opiaty, pod kątem następujących oznak lub objawów klinicznych nacieku zapalnego:

- Zmiana charakteru, rodzaju lub intensywności bólu
- Zgłaszanie nowego bólu korzeniowego, szczególnie na lub w pobliżu dermatomalnego poziomu końcówki cewnika
- Do utrzymania efektu przeciwbólowego konieczne jest częste lub duże zwiększanie dziennej dawki leku
- Zwiększenie dawki jedynie tymczasowo uśmierza narastający ból

Aby zapobiec ewentualnemu trwałemu urazowi neurologicznemu, lekarze powinni bezzwłocznie badać pacjentów, u których pojawiają się następujące oznaki lub objawy:

- Nowe lub inne objawy czuciowe (np. drętwienie, mrowienie, przeczulica dotykowa, przeczulica bólowa)
- Nowa sporadyczna lub przerywana dysfunkcja jelit lub zwieracza pęcherza
- Nowa słabość motoryczna, zmiana kroku lub trudności z chodzeniem
- Inne objawy lub oznaki neurologiczne, które różnią się od linii odniesienia (np. zmiany refleksu)

Lekarze powinni rutynowo monitorować pacjentów, którym **dooponowo** podaje się **baclofen**, pod kątem następujących oznak lub objawów klinicznych zwiastujących naciek zapalny:

- Zmiana charakteru, rodzaju lub intensywności spastyczności
- Do utrzymania efektu antyspastycznego konieczne jest częste lub duże zwiększanie dziennej dawki leku
- Radykalne zwiększenie dawki jedynie tymczasowo łagodzi narastającą spastyczność

„Zbiór działań niepożądanych” zawiera więcej informacji na temat rozpoznawania, leczenia oraz łagodzenia nacieków zapalnych.

Leczenie wewnątrzrdzeniowe

Podczas leczenia wewnątrzrdzeniowego, należy stosować WYŁĄCZNIE sterylny roztwór bez konserwantów, przeznaczony do stosowania wewnątrzrdzeniowego. Inne, niewymienione płyny, zawierające konserwanty lub endotoksyny mogą być neurotoksyczne w zastosowaniach wewnątrzrdzeniowych. Stosowanie innych płynów może skutkować wystąpieniem działań niepożądanych obejmujących, między innymi, skrajny ból, kurcze, ataki oraz śmierć.

Podsumowanie działań ubocznych

Komplikacje związane z lekiem

- Miejscowa lub ogólnoustrojowa toksyczność leku i powiązane efekty uboczne
- Tworzenie się nacieku zapalnego na końcówce wszczepionego cewnika, szczególnie u pacjentów, którym podaje się wewnątrzrdzeniowo morfinę lub inne leki opiatyczne.

Rozpoznanie nacieku zapalnego

U pacjentów przyjmujących **dooponowe opiaty**, poniższe objawy lub symptomy **zwiastujące** lub **ostrzegawcze** mogą wystąpić przed nadejściem bardziej poważnego upośledzenia neurologicznego:

- Zmiana charakteru, rodzaju lub intensywności bólu
- Nowy ból korzeniowy, szczególnie na lub w pobliżu dermatomalnego poziomu końcówki cewnika
- Do utrzymania efektu przeciwbólowego konieczne są częste lub duże zwiększanie dziennej dawki leku
- Zwiększenie dawki jedynie tymczasowo uśmierza narastający ból

U pacjentów przyjmujących **dooponowy baclofen jako jedyny środek**, poniższe objawy lub symptomy **zwiastujące** lub **ostrzegawcze** mogą wystąpić przed nadejściem bardziej poważnego upośledzenia neurologicznego:

- Zmiana charakteru, rodzaju lub intensywności spastyczności
- Do utrzymania efektu antyspastycznego konieczne są częste lub duże zwiększanie dziennej dawki leku
- Radykalne zwiększenie dawki jedynie tymczasowo łagodzi narastającą spastyczność

Wszyscy pacjenci poddani leczeniu opiatami wewnątrzkanałowymi podczas każdej wizyty powinni podlegać dokładnemu badaniu pod kątem oznak lub objawów neurologicznych, które obejmują

- Nowe lub inne objawy czuciowe (np. drętwienie, mrowienie, przeczulica dotykowa, przeczulica bólowa)
- Nowa sporadyczna lub przerywana dysfunkcja jelit lub zwieracza pęcherza
- Nowa słabość motoryczna, zmiana kroku lub trudności z chodzeniem
- Inne objawy lub oznaki neurologiczne, które różnią się od linii odniesienia (np. zmiany refleksu)

Jeśli chodzi o pacjentów z nowymi oznakami lub objawami neurologicznymi, należy rozważyć konsultację neurochirurgiczną oraz natychmiastowe wykonanie badań obrazowych (np. MRI z kontrastem i bez lub obraz tomografii komputerowej) w celu potwierdzenia lub wykluczenia diagnozy nacieku zapalnego.

Leczenie nacieku zapalnego

Leczenie rozpoczęte w porę może zminimalizować lub pomóc zapobiec trwałemu upośledzeniu neurologicznemu.

Jeśli nacieki zapalne zostaną wykryte we wczesnym stadium, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania opiatów do nacieku może spowodować jego kurczenie lub zniknięcie bez konieczności stosowania interwencji chirurgicznej.

Uwaga: Procedury awaryjne, znajdujące się w podręczniku technicznym zapakowanym razem z zestawem uzupełniającym, zawierają informacje dotyczące opróżniania pompy. Zatrzymanie pompy na więcej niż kilka dni może sprawić, że wirnik zostanie trwale unieruchomiony. Jeśli leczenie ma zostać przerwane na dłuższy okres, pompę należy wypełnić solą fizjologiczną bez konserwantów oraz zaprogramować na działanie w minimalnym tempie 0,048mL/dziennie.

W zależności od stanu klinicznego poszczególnych pacjentów, leczenie wewnątrzrdzeniowe może być kontynuowane po jednej z poniższych interwencji:

- Wycofać cewnik do poziomu poniżej nacieku zapalnego.
- Usunąć cewnik i zastąpić go nowym, umieszczonym poniżej nacieku zapalnego.
- Odłączyć cewnik od łącznika (cewnik dwuczęściowy) lub przeciąć cewnik powyżej poziomu powięzi lędźwiowo-grzbietowej (cewnik jednoczęściowy), pozostawiając wewnątrzrdzeniową część cewnika nienaruszoną. Podwiązać odsłoniętą końcówkę cewnika, aby zapobiec utracie płynu mózgowo-rdzeniowego. Wszczepić nowy cewnik, umieszczając jego końcówkę poniżej nacieku zapalnego i połączyć go z proksymalną częścią cewnika (pompy).

W przypadku pacjentów, u których stwierdzono znaczny lub postępujący deficyt neurologiczny, należy rozważyć natychmiastowe chirurgiczne usunięcie nacieku zapalnego lub dekompresję kanału kręgowego.

Złagodzenie nacieku zapalnego

Aby uzyskać wystarczającą reakcję kliniczną na najdłuższy możliwy okres przy najmniejszej skutecznej dawce i stężeniu, należy zastosować leczenie wewnątrzrdzeniowe.

Podczas leczenia bólu u pacjentów, jeśli tylko względy medyczne to umożliwiają, końcówka cewnika wewnątrzrdzeniowego powinna zostać umieszczona w lędźwiowym worku oponowym, poniżej stożka rdzeniowego. Umieszczenie cewnika w części lędźwiowej może zmniejszyć skutki neurologiczne, jeśli dojdzie do powstania nacieku zapalnego.

Stan zdrowia pacjentów poddanych leczeniu wewnątrzrdzeniowym podaniem opiatów muszą podlegać dokładnemu badaniu podczas każdej wizyty pod kątem nowych oznak lub symptomów klinicznych czy neurologicznych.

¹ Instrukcje szkoleniowe firmy Medtronic z lipca 2003 „Informacje o naciekach zapalnych, dooponowe wstrzykiwanie leków”