

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Νοέμβριος 2010

Ορισμός

- Κάθε δυσμενής δράση ενός θεραπευτικού ή προληπτικού μέτρου πέρα από την κύρια θεραπευτική ή προληπτική του δράση.
 - Επίταση θεραπευτικής δράσης
 - Ανεξάρτητα από την κύρια δράση

αλλά και

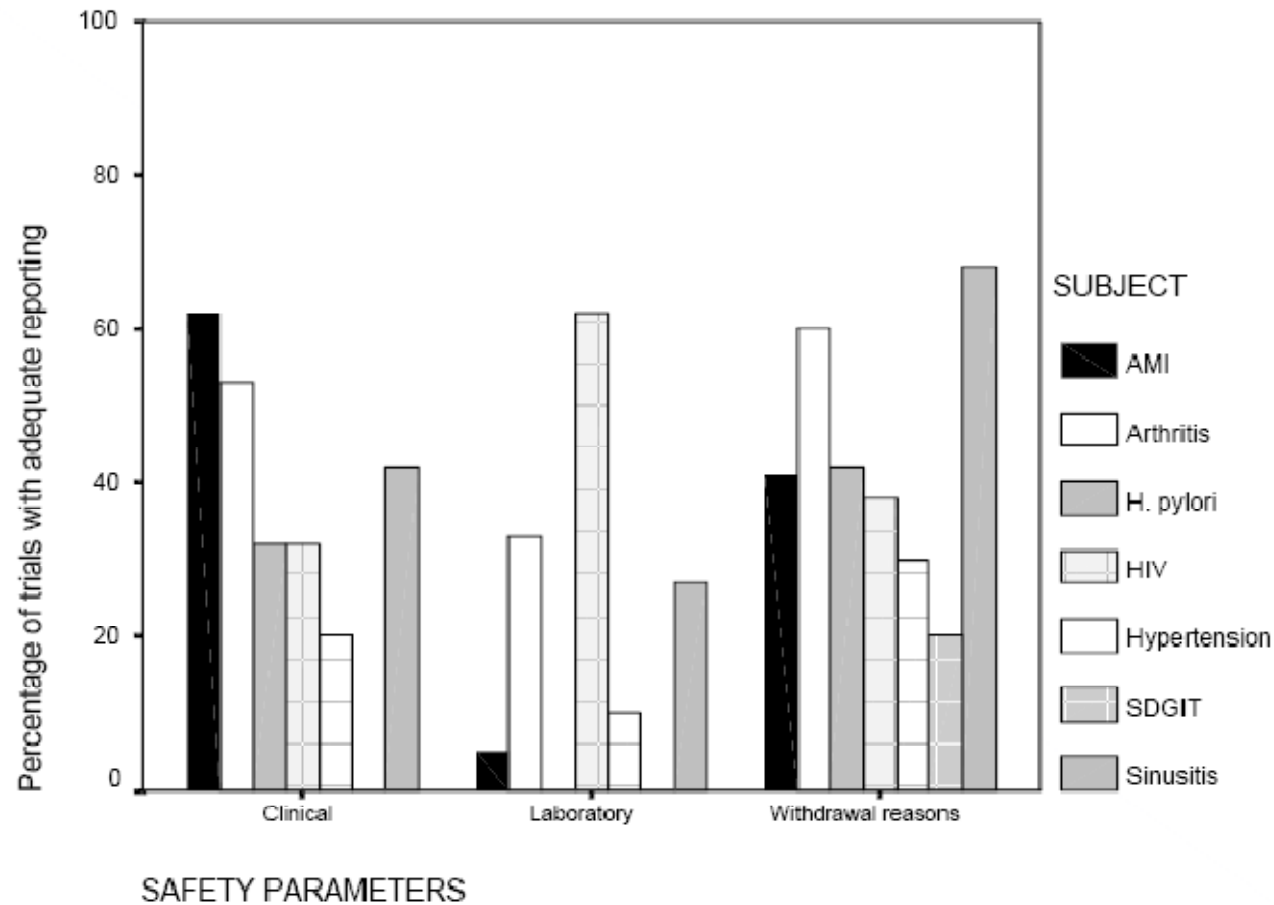
- Δοσο-εξαρτώμενη
- Ιδιοσυγκρασική

Ιατρογενείς νόσοι

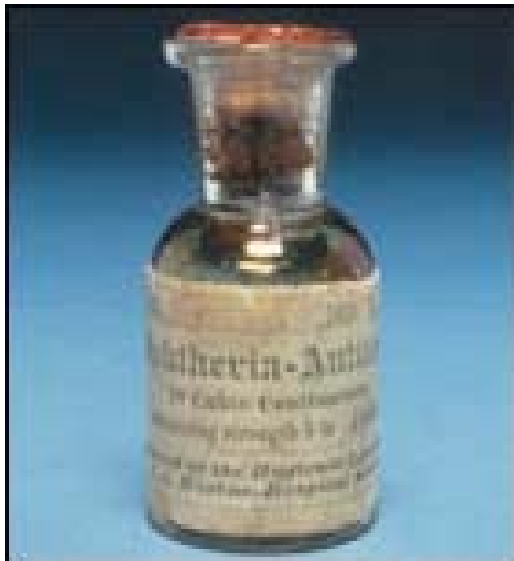
- Νοσολογικές εκδηλώσεις που οφείλονται στην επέμβαση των ιατρών και της ιατρικής τεχνολογίας.
- Βαθμιαία (και ενίοτε αναγκαστική) αντικατάσταση της νοσολογίας της φυσικής πορείας της νόσου από μια νοσολογία ιατρογενών νόσων.
- Κύριος λόγος παράτασης ενδονοσοκομειακής νοσηλείας
- Σημαντικός λόγος εισαγωγής στο νοσοκομείο (5-10%)

- Η λήψη αποφάσεων στην κλινική φροντίδα απαιτεί καλή γνώση τόσο της αποτελεσματικότητας όσο και της ασφάλειας κάθε ιατρικής παρέμβασης
- Η αποδοτικότητα πρέπει να ζυγιστεί κάθε φορά απέναντι στην πιθανότητα πρόκλησης βλάβης
- Δυστυχώς υπάρχουν ισχυρά τεκμήρια, ότι η ασφάλεια αγνοείται συνήθως στην ιατρική βιβλιογραφία, ακόμα και όταν πρόκειται για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

Ποιος νοιάζεται για την ασφάλεια;



Biologics Control Act of 1902 (USA)



- Παραγωγή αντιτοξίνης της διφθέριας σε άλογα και εξαγωγή της με μη αποστειρωμένη διαδικασία.
- Το 1901, 13 παιδιά στο St. Louis πέθαναν από τέτανο.
- Το Αμερικανικό Κογκρέσο θέσει σε ισχύ αντίστοιχο νόμο.

Historical Drug “Development” in Children

Colic, diarrhea,
cholera & teething
alcohol (8.5%)
morphine (1/8 grain)



Teething
Deodorized
tincture of
opium (1.5%)



1906 Pure Food and Drugs Act



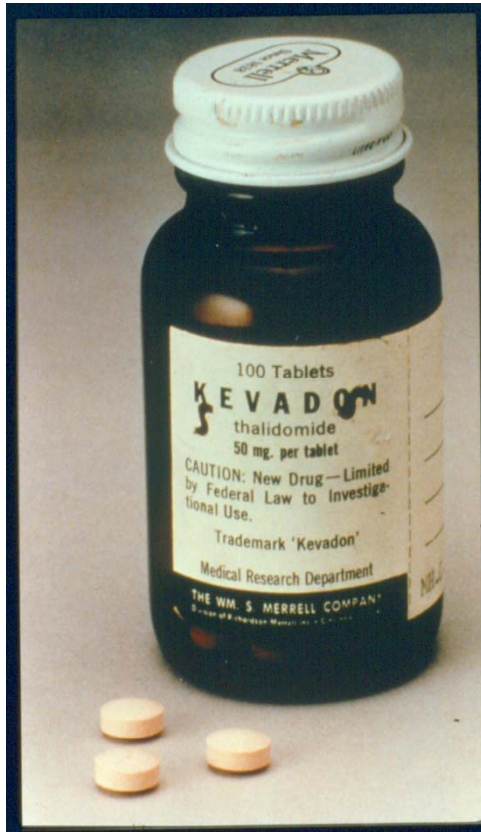
- Το ηρεμιστικό σιρόπι της κας Winslow → «Για την ανησυχία της οδοντοφυΐας. Ευνοεί τη διαδικασία της οδοντοφυΐας. Κατευνάζει κάθε πόνο και κολικούς. Εμπιστευθείτε το, μητέρες! Θα ξεκουράσει εσάς και θα εξασφαλίσει ησυχία και υγεία στα παιδιά σας. Σε όλα τα φαρμακεία!»
- Περιεχόμενα: Μορφίνη και αλκοόλ → κώμα, εξάρτηση, θάνατος.
- Pure Food and Drugs Act

1938 Food, Drug and Cosmetic Act



- 1937: Sulfanilamide
- Έκδοχο: diethylene glycol (χημικά όμοιο με αντιψυκτικό)
- 107 θάνατοι (πολλά παιδιά)
- Food, Drug and Cosmetic Act (1938)
→ αποδεδειγμένη ασφάλεια πριν την κυκλοφορία ενός φαρμάκου

1962 Kefauver-Harris Amendment



- 1960: Kevadon (Thalidomide) → αίτηση για νέα ένδειξη → απόρριψη από FDA λόγω ασφάλειας
- 1961: απόσυρση από την αγορά στη Γερμανία λόγω συγγενών ανωμαλιών
- 20,000 Αμερικάνοι είχαν ήδη λάβει το φάρμακο στα πλαίσια ερευνητικών δραστηριοτήτων
- 1962 Kefauver-Harris Amendment = η βιομηχανία πρέπει να αποδείξει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Γνωρίζουμε λίγα για την ασφάλεια.

Γιατί;

Το παρόν σύστημα καταγραφής είναι ατελές.

- Καθορισμός δόσης → μελέτες φάσης I/II → μικρό μέγεθος δείγματος
- Μελέτες φάσης III → περισσότερη πληροφορία για τη ασφάλεια → όχι αρκετή για να αποκλείσει μέτριες πιθανότητες πολύ σοβαρών συμβαμάτων
- 95% όριο εμπιστοσύνης για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που δεν έχουν παρατηρηθεί σε n άτομα: $p=3/n$

Παραδείγματα

- 100 άτομα συμμετέχουν σε μια μελέτη για το A αντιφλεγμονώδες → 0 παρενέργειες → ίσως και μέχρι 3%
- 30 χειρουργεία → 0 θάνατοι → ίσως και μέχρι 10%
- Αποκλεισμός κατά 95% μιας σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας συχνότητας 0,0001% → πληθυσμός 30.000 ανθρώπων.

Μελέτες φάσης IV (post-marketing)

- Όχι πάντα τυχαιοποιημένες
- Συνήθως κοόρτες παρατήρησης
- Συνήθως δεν ολοκληρώνονται

Φαρμακοεπαγρύπνηση

- Επιβάλλονται από κεντρικούς οργανισμούς (ΕΟΦ, ΕΜΕΑ, FDA, ...)
- Υποχρεωτική και ανώνυμη δήλωση
- Απουσία κινήτρου ή ποινής

Κίτρινη κάρτα

- «Οι επαγγελματίες υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές κλπ) έχουν καθήκον να συμπληρώνουν την Κίτρινη Κάρτα κάθε φορά που υποψιάζονται ότι ένα φάρμακο μπορεί να έχει προκαλέσει μία ανεπιθύμητη ενέργεια.»
- «Μη διστάζετε να αναφέρετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σας είναι άγνωστες ή για τις οποίες έχετε αμφιβολίες για την συσχέτισή τους με το ύποπτο φάρμακο.»
- Κριτήρια Σοβαρότητας Ανεπιθύμητης Ενέργειας
 - Θάνατος
 - Άμεσα απειλητική για τη ζωή ΑΕ
 - Πρόκληση ή παράταση νοσηλείας
 - Πρόκληση σοβαρής βλάβης ή εμμένουσα ΑΕ
 - Συγγενής Ανωμαλία / βλάβη κατά τον τοκετό
 - Σημαντικό ιατρικό συμβάν

Συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης

- <http://www.eof.gr>
- <http://eudravigilance.emea.europa.eu>
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- <http://www.who-umc.org/>