

nežádoucí účinky léčiv

1/2009 ROČNÍK 2

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ

■ RIZIKO POSTIŽENÍ ŠLACH PO UŽÍVÁNÍ FLUOROCHINOLONŮ ZŮSTÁVÁ STÁLE PROBLÉMEM!

Informace o riziku tendinitidy a ruptury šlach po systémovém podání fluorochinolonových chemoterapeutik je známa již delší dobu a je obsažena v Souhrnech údajů o přípravku (SPC) těchto léčivých přípravků, přesto zůstává tento závažný a částečně preventabilní nežádoucí účinek stále problémem.

Fluorochinolony indukovaná tendinopatie byla poprvé zaznamenána již v roce 1983 a první případ ruptury šlachy ve spojení s terapií fluorochinolony byl hlášen v roce 1987¹. V říjnu roku 1996 americká léková agentura (FDA) po obdržení více než 200 hlášení v průběhu deseti let začlenila informaci o riziku tendinitidy/ruptury šlach do SPC těchto přípravků^{1,2}.

Počty hlášení týkajících se postižení šlach po fluorochinolonech však zůstávají i po upozornění na stejné úrovni, ba dokonce rostou. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin z října 2008 uvádí, že od roku 2006 v Austrálii obdrželi 23 hlášení, z nichž 10 pochází z roku 2008.

Postižení šlach po užití fluorochinolonových chemoterapeutik je známé především po jejich systémovém podání, nikoli po topickém podávání užívaném v oftalmologii a otorinolaryngologii. Rizikové faktory pro fluorochinolony indukovanou tendinopatii jsou věk nad 60 let, současné užívání kortikosteroidů, transplantace srdce, plic a ledvin v anamnéze. Dále nadměrné zatěžování šlach, selhávání ledvin a chronická dialýza,

tendinopatie v anamnéze, revmatoidní artritida, diabetes mellitus, hyperparathyreóza, postižení periferních cév a deficience magnézia. Tendinitida a ruptury šlach ale byly hlášeny i u pacientů bez těchto rizikových faktorů. Postižení šlach se může vyskytnout v průběhu užívání fluorochinolony, ale i po ukončení terapie a byly dokonce hlášeny i případy výskytu za několik měsíců po ukončení terapie. Ruptura šlachy se nejčastěji objevuje v průběhu dvou týdnů po ukončení terapie, ale může se objevit již pár hodin po podání první dávky nebo až šest měsíců po ukončení terapie¹. Nejčastěji bývá postižena Achillova šlacha, dále šlachy rotátorové manžety, dlouhá šlacha bicepsu, šlacha čtyřhlavého stehenního svalu, šlachy ruky a palce, ale může se vyskytnout postižení jakékoli šlachy. Postižení může být i oboustranné. Prvními známkami postižení šlachy jsou bolest a otok postižené oblasti.

Pacienty je nutné upozornit, aby při zpozorování těchto známek ukončili užívání fluorochinolony, aby se vyhnuli namáhání postižené oblasti a navštívili lékaře, který by měl zvážit změnu

Možný mechanismus vzniku fluorochinolony indukované tendinopatie

Příčina fluorochinolony indukované tendinopatie není stále ještě plně objasněna a zdá se, že se na jejím vzniku podílí více faktorů. Je pravděpodobné, že se jedná o jinou klinickou manifestaci stejného toxického efektu chinolonů na buněčnou komponentu pojivové tkáně, jako je chinolony indukovaná artropatie^{3,5}.

Důležitým aspektem vysvětlujícím tyto nežádoucí účinky fluorochinolony je jejich farmakokinetika. Chinolony vykazují zvýšenou afinitu k pojivové tkáni, což lze krátce po jejich podání dokumentovat jejich zvýšenou koncentrací v chrupavkách, kostech a dalších složkách pojivové tkáně v porovnání s koncentrací naměřenou v plazmě³.

Studie na potkanech (Shakibaei et al.³) upozorňuje na ultrastrukturální změny pojivové tkáně objevující se po podání fluorochinolony. Elektronmikroskopické vyšetření vzorků Achillovy šlachy potkanů dostávajících ofloxacin odhalilo degenerativní změny tenocytů: výskyt mnohočetných vakuol a vesikul v cytoplasmě, které se rozvinuly na základě otoku a dilatace buněčných organel, odpoutání buněk od extracelulární matrix, které vzniká na základě nedostatečné interakce mezi buňkami a extracelulární matrix a výskyt buněčné debris.

In vitro studie (Williams et al.⁴) sledující efekt ciprofloxacinu na vzorky psích šlach ukázala, že na fluorochinolony indukované tendinopatii se může podílet nárůst aktivity proteáz vedoucí k degradaci mezibuněčné hmoty, inhibice buněčné proliferace a snížení syntézy kolagenu a proteoglykanů.

Studie (Simonin et al.⁵) ukazuje na významný podíl oxidativního stresu. Volné kyslíkové radikály mohou vykazovat přímý toxický efekt ke komponentám mezibuněčné hmoty nebo mohou aktivovat metaloproteinázy degradující mezibuněčnou matrix. Několikadenní podávání pefloxacinu hlodavcům vedlo

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Tento Informační zpravodaj vydává

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, Praha 10.

Šéfredaktor: MUDr. Mladá Jana

Riziko postižení šlach po užívání fluorochinolonystr.1

Rimonabant – lekce pro poučenístr.2

Antipsychofika a možné riziko ischemické enterokolitidystr.3

Bisfosfonáty a riziko osteonekrózy čelististr.4

Poruchy chování u pacientů léčených agonisty dopaminu a jinými dopaminergními látkamistr.4

Kazuistikastr.5

Jak hlásit nežádoucí účinky léčivastr.5

■ RIZIKO POSTIŽENÍ ŠLACH PO UŽÍVÁNÍ FLUOROCHINOLONŮ – pokračování ze str. 1

medikace. Symptomy ruptury jsou puknutí a třásknutí v oblasti šlachy, bolest, změna tvaru a barvy postižené oblasti a neschopnost pohybu.

Léčba fluorochinolony indukované tendinopatie si vyžaduje okamžité vysazení přípravku a odlehčení končetiny po dobu dvou až šesti týdnů, přičemž v závažnějších případech je nutné pacienta vybavit dlahou a berlemi. I přes adekvátní terapii však dochází až u 30 % nahlášených tendinitid ke

vzniku ruptury postižené šlachy. (Toto procento však může být nadhodnoceno, uvědomíme-li si, že zdaleka ne všechny tendinitidy jsou hlášeny, na rozdíl od ruptur šlach, které představují mnohem závažnější postižení a jsou pravděpodobně hlášeny častěji)². Ruptura šlachy vyžaduje sádrovou fixaci a klid na šest týdnů až šest měsíců, v některých případech si může vyžádat i chirurgický zákrok.

Pokud u pacienta dojde k rozvoji fluorochinolony indukované tendinopatie, doporučuje se u něj již žádné chemoterapeutikum ze skupiny fluorochinolonů nenasazovat².

Informace obsažené v literatuře a v SPC přípravků obsahujících fluorochinolony ohledně rizika tendinitidy/ruptury šlach se týká systémově podávaných fluorochinolonů a nikoli přípravků podávaných topicky. SÚKL však obdržel hlášení o podezření na výskyt tendinopatie po topickém podání ofloxacinu v podobě očních kapek. Jedná se však o patientské hlášení, které zatím ještě nebylo potvrzeno lékařem.

Literatura:

- 1) Gold, L., Igra, H., Levofloxacin-Induced Tendon Rupture: A Case Report and Review of the Literature, *J Am Board Fam Pract.*, 2003 Sep-Oct; 16 (5): 458 – 460.
- 2) Harrell, R., M., Fluoroquinolone-induced tendinopathy: What Do We Know?, *South Med J*, 1999; 92: 622 – 625.
- 3) Shakibaei, M., Pfister, K., Schwabe, R., Vormann, J., Stahlmann, R., Ultrastructure of Achilles Tendons of Rats Treated with Ofloxacin and Fed a Normal or Magnesium-Deficient Diet, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000 Feb; 44: 261 – 266.
- 4) Williams, R., J., Attia, E., Wickiewicz, T., L., Hannafin, Jo., A., The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon and capsular fibroblast metabolism, *American Journal of Sports Medicine*, 2000; 28: 364 – 369.
- 5) Simonin, M., A., Pascale G., P., Minn, A., Gillet, P., Netter, P., Terlain, B., Pefloxacin-Induced Achilles Tendon Toxicity in Rodents: Biochemical Changes in Proteoglycan Synthesis and Oxidative Damage to Collagen, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000 Apr; 44 (4): 867 – 872.
- 6) Kashida, Y., Kato, M., Characterization of fluoroquinolone-induced Achilles tendon toxicity in rats: comparison of toxicities of 10 fluorochinolonů and effects of anti-inflammatory compounds, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997; 41: 2389 – 2393.
- 7) Chhajed, P., N., Plit, M., L., Hopkins, P., M., Malouf, M. A., Glanville, A. R., Achilles tendon disease in lung transplant recipients: association with ciprofloxacin, *European Respiratory Journal*, 2002; 19: 469 – 471.

■ RIMONABANT – LEKCE PRO POUČENÍ

Evropská léková agentura (EMA) v říjnu 2008 doporučila pozastavení registrace léčivého přípravku Acomplia kvůli riziku rozvoje závažných psychiatrických poruch včetně rizika sebevraždného chování.

Nadváha a obezita jsou velmi významným celospolečenským zdravotním problémem se stále vzrůstající incidencí, přesto dosud neexistuje uspokojivá léčba. Do každé nově vyvinuté látky, která je přislíbením pro pozitivní ovlivnění obezity, jsou proto vkládány velké naděje.

Léčivý přípravek Acomplia byl zaregistrován centralizovanou procedurou pro

všechny státy EU v červnu 2006 jako doplněk diety a fyzické aktivity k léčbě obézních pacientů nebo pacientů s nadváhou a s přidruženým rizikovým faktorem, jako například diabetes mellitus 2. typu nebo dyslipidémie. V České republice nebyl přípravek Acomplia nikdy uveden na trh.

Acomplia obsahuje látku rimonabant, která jako selektivní antagonistka kanabi-

Možný mechanismus vzniku fluorochinolony indukované tendinopatie pokračování ze str. 1

k oxidativnímu poškození kolagenu typu I a ke snížení syntézy proteoglykanů. O účasti oxidativního stresu na poškození pojivové tkáně vypovídá také úspěšné preventivní podání N-acetylcysteinu, který je v organismu prekurzorem při syntéze antioxidantu glutathionu.

Toxicita fluorochinolonů vůči pojivové tkáni závisí nejspíše na jejich struktuře, jako stěžejní se ukazuje substituent na sedmé pozici molekuly. Ve studii porovnávací toxicitu deseti fluorochinolonů na Achillovu šlachu u potkanů (Kashida, Kato⁶) byly nejtoxičtější feroxacin a pefloxacin. Fluorochinolony obsahující na sedmé pozici methylpiperadiny (floxacin, pefloxacin, levofloxacin a ofloxacin) působily poškození Achillovy šlachy u potkanů častěji, než fluorochinolony, mající v této pozici piperadiny (inoxacin, norfloxacin, ciprofloxacin). V této studii se ukázalo, že substituent na sedmé pozici molekuly také významně ovlivňuje farmakokinetiku fluorochinolonů u potkanů. Methylpiperadiny vedl k vyšší koncentraci léčiva v séru. Toxický efekt vůči pojivové tkáni tak mohl být způsoben přímým toxickým působením substituentu na sedmé pozici, vyšší koncentrací fluorochinolonů v krvi a nebo obojím. V této studii bylo dále poukázáno na to, že v celém procesu se poměrně významně podílí oxid dusnatý (NO) a deriváty kyseliny arachidonové, způsobující vasodilataci a zvýšenou permeabilitu krevních cév, která vede k edému postižené pojivové tkáně.

Zvláštní zjištění přináší studie (Chhajed at al.⁷), která zkoumala výskyt tendinitidy Achillovy šlachy u pacientů po transplantaci plic užívajících ciprofloxacin. U pacientů, u kterých došlo k rozvoji tendinitidy, byla celková dávka ciprofloxacinu signifikantně nižší než u těch, u kterých se tendinitida nevyskytla. A celková dávka ciprofloxacinu u pacientů s rupturou šlachy byla vesměs nižší než u pacientů, kteří měli pouze tendinitidu. Tento nálezn vedl výzkumníky k závěru, že fluorochinolony indukovaná tendinopatie není závislá na dávce a jde nejspíše o idiosynkrastickou reakci.

Antipsychotika (neuroleptika) a možné riziko ischemické enterokolitidy

Anticholinergní účinky neuroleptik jsou obecně známé, blokáda periferních muskarinových receptorů v zažívacím traktu může vést k obstrukci a dalším gastrointestinálním potížím.

Ve Francii proběhlo v nedávné době několik studií zabývajících se výskytem závažných ischemických až nekrotizujících kolitid v souvislosti s podáváním neuroleptik. Ve studii analyzující 11 případů diagnostikovaných ischemických kolitid na psychiatrické klinice v letech 1992 až 2003¹ vyplynula korelace mezi výskytem ischemické kolitis a počtem užívaných neuroleptik a anticholinergních látek (přidávaných z důvodů prevence extrapyramidových nežádoucích účinků). Jiné šetření provedené Francouzským farmakovigilančním centrem² analyzovalo 70 případů závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků (intestinální nekróza, ischemická kolitis a ischemická nekrotizující kolitis) v souvislosti s podáváním antipsychotik. V 51,4 % případů užívali pacienti více jak jedno antipsychotikum: nejčastěji klozapin, levomepromazin, cyamemazin, haloperidol a olanzapin. U 38 pacientů byl nutný chirurgický zásah, 12 z nich zemřelo.

Na základě toho lze říci, že ačkoli se jedná o známé a vzácné riziko, mortalita je poměrně vysoká a je proto nutné pečlivé sledování jakýchkoli gastrointestinálních symptomů u pacientů užívajících antipsychotika, zvláště u těch, kteří užívají i jiná anticholinergika.

Literatura:

- 1) Peyro Saint paul L, Roberge C, Perroux D, de la gastine B, Mosquet B, Hourmand-Ollivier I, Coquerel A. Ischaemic and neuroleptics. A retrospective study in a psychiatric hospital and a new physiopathology hypothesis. *Fundamental Clin Pharmacol* 2007; 21 (suppl 1): 57 (abstract 279).
- 2) Roux C et al. „Necrotizing colitis during neuroleptic treatment: analysis of the French pharmacovigilance database and review of the literature“, 28th French pharmacovigilance meeting, Toulouse, 11-13 April 2007. *Fundamental Clin Pharmacol* 2007

■ RIMONABANT – LEKCE PRO POUČENÍ – pokračování ze str.2

noidního-1 (CB1) receptoru inhibuje farmakologické účinky kanabinoidních agonistů in vitro a in vivo.

Endokanabinoidní systém je fyziologický systém, který je přítomen v mozku a v periferních tkáních (včetně adipocytů), má vliv na energetickou homeostázu, na glukózový a lipidový metabolismus a tělesnou hmotnost a v neuronech mezolimbického systému ovlivňuje příjem chuť ově velmi příjemných, sladkých nebo tučných jídel. U pacientů s obezitou je obvykle přítomna zvýšená aktivita endokanabinoidního systému. Blokáda CB1 receptorů rimonabantem tlumí zvýšenou aktivaci endokanabinoidního systému s následným snížením příjmu potravy, s poklesem hmotnosti a zlepšením metabolického profilu.

V době registrace přípravku Acomplia již byly známy jeho nežádoucí účinky v oblasti psychiatrických poruch, jako jsou deprese, poruchy spánku, úzkost a agrese. Informace doprovázející přípravek Acomplia na tyto možné nežádoucí účinky upozorňovaly.

Skutečný rozsah tohoto rizika však nebyl v době registrace přesně znám. V Evropské lékové agentuře probíhalo po registraci pravidelné hodnocení bezpečnosti a postupně se ukázalo, že psychiatrických nežádoucích reakcí se vyskytuje více, než napovídaly předregistrační klinické studie.

Po ročních zkušenostech s používáním přípravku Acomplia byly změněny informace o přípravku ve smyslu nově přidané kontraindikace pro pacienty s probíhající velkou depresivní epizodou a/nebo současnou antidepresivní léčbou. Riziko psychiatrických nežádoucích účinků bylo také podrobněji vysvětleno spolu s doporučením ukončit léčbu v případě rozvoje příznaků.

Dalšího hodnocení poměru přínosů a rizik přípravku Acomplia se účastnila mezinárodní skupina odborníků z oboru diabetologie, kardiovaskulárních chorob a psychiatrie, která konstatovala, že od doby registrace přípravku

se jeho bezpečnostní profil zhoršuje, avšak pro závěrečné posouzení jsou zapotřebí ještě další údaje.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMEA provedl v říjnu 2008 zhodnocení všech dostupných údajů od registrace až do září 2008 v rámci formálního přehodnocení vyžádaného Evropskou komisí. Byla zhodnocena všechna hlášení nežádoucích účinků a všechny studie, které byly ukončeny po registraci.

Výbor CHMP potvrdil, že Acomplia je mírně účinná jako pomocná léčba pro snížení tělesné hmotnosti a vykazuje také příznivé účinky na hladinu krevních tuků a cukru. Nebylo však dosud prokázáno, že by působila preventivně proti kardiovaskulárním chorobám.

V peregistračním období bylo zjištěno riziko psychiatrických nežádoucích účinků u pacientů léčených Acomplii přibližně dvojnásobné oproti obézním neléčeným pacientům. Ve sledovaném období bylo nahlášeno celkem 36 000 závažných psychiatrických reakcí včetně suicidií.

Zpřísnění doporučení pro používání Acomplie se neprokázalo jako účinné ve snižování rizika psychiatrických reakcí. Proto výbor CHMP uzavřel své hodnocení s tím, že rizika léčby Acomplii převyšují její přínosy a doporučil pozastavení registrace ve všech státech EU.

Vždy je třeba mít na paměti, že při zaregistrování nového léčivého přípravku s jakkoli slibným léčivým účinkem je třeba být velmi opatrný k bezpečnosti jeho používání. Bezpečnostní údaje získané před registrací mají vypovídající hodnotu, která odpovídá velikosti a složení populace zařazené do předregistračních klinických hodnocení, což nemusí a často neodpovídá situaci užívání v široké klinické praxi, zejména u polymorbidních pacientů.

Osud léčivého přípravku Acomplia může posloužit jako varování nabádající ke zvýšené opatrnosti při používání zcela nových léčivých látek.

Zdroje:

- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53777708en.pdf>
SPC Acomplia dostupné na:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-Pl-cs.pdf>

■ BISFOSFONÁTY A RIZIKO OSTEONEKRÓZY ČELISTI - PŘIPOMENUTÍ PRO LÉKAŘE

Používání bisfosfonátů v České republice má v posledních letech stoupající tendenci a osteonekróza čelisti může být závažným a obtížně léčitelným nežádoucím účinkem těchto přípravků. V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly oddělení farmakovigilance v průběhu let 2007 a 2008 z území České republiky hlášeny 3 případy osteonekrózy čelisti. U jednoho pacienta komplikace osteonekrózy vedly až k multiorgánovému selhání a úmrtí.

Bisfosfonáty jsou syntetické analogy přírodního pyrofosfátu. Do skupiny bisfosfonátů patří alendronát, etidronát, ibandronát, klodronát, neridronát, pamidronát, risedronát, tiludronát a zoledronát. Nejvýznamnějším mechanismem jejich působení je inhibice osteoklastické resorpce kostí. Intenzita anti-resorpčního účinku jednotlivých bisfosfonátů se však liší. Základní okruhy indikací registrovaných přípravků ze skupiny bisfosfonátů zahrnují: osteoporózu, Pagetovu kostní nemoc, léčbu hyperkalcémie způsobené onkologickým onemocněním a prevenci kostních příhod (patologické fraktury případně jiné kostní komplikace vyžadující chirurgickou léčbu anebo radioterapii) u pacientů s pokročilou formou onkologického onemocnění postihujícího kostní tkáň. Bisfosfonáty se podávají perorálně anebo intravenózně.

Na základě hlášení nežádoucích účinků v průběhu peregistračního sledování bezpečnosti bisfosfonátů bylo identifikováno zvýšené riziko vzniku osteonekrózy čelisti u pacientů léčených látkami z této skupiny. Následně bylo v roce 2006 pro celou skupinu bisfosfonátů doporučeno následující doplnění části 4.4 SPC „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“:

U pacientů léčených pro maligní one-

mocnění včetně primárně i.v. podávaných bisfosfonátů byla hlášena osteonekróza čelisti, zejména ve spojení s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Mnoho z těchto pacientů bylo současně léčeno chemoterapií a kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena i u pacientů léčených orálními bisfosfonáty pro osteoporózu.

U pacientů s rizikovými faktory (např. maligní onemocnění, chemoterapie, radioterapie, léčba kortikosteroidy, špatná ústní hygiena nebo komorbidity jako anémie, koagulopatie, infekce, onemocnění dutiny ústní) je třeba před zahájením léčby bisfosfonáty zvážit zubní vyšetření včetně adekvátního preventivního zubního ošetření.

Během léčby bisfosfonáty by u pacientů s rizikovými faktory neměly být prováděny invazivní zubní výkony. U pacientů, u kterých se během léčby bisfosfonáty vyvine osteonekróza čelisti, může zubní ošetření vyvolat zhoršení stavu. Dosud neexistují údaje, které by doložily, zda přerušení léčby bisfosfonáty sníží riziko vzniku osteonekrózy čelisti u pacientů, kteří během léčby vyžadují stomatologický výkon.

Klinická rozvaha ošetřujícího lékaře musí být založena na individuálním posouzení prospěchu a rizika pro každého jednotlivého pacienta.

Připomínáme lékařům výše zmíněné rizikové faktory a možná preventivní opatření. Zdravotničtí pracovníci mohou významně přispět k prevenci i k včasnému zachytu případného výskytu osteonekrózy čelisti u pacientů léčených bisfosfonáty a to jak edukací pacientů, uvážlivým přístupem k plánování stomatologické péče, tak i ostražitostí vůči možným známkám začínající osteonekrózy.

Pokud v souvislosti s léčbou bisfosfonáty zaznamenáte osteonekrózu čelisti nebo jiné nežádoucí účinky, prosíme Vás o jejich nahlášení. Formulář hlášení i kontaktní údaje oddělení farmakovigilance jsou k dispozici na www.sukl.cz.

Poruchy chování u pacientů léčených agonisty dopaminu a jinými dopaminergními látkami

U pacientů léčených agonisty dopaminu i jinými dopaminergními látkami (dále jen dopaminergní látky) se vyskytly případy patologického hráčství, zvýšení libida včetně hypersexuality i jiných poruch chování. Tyto nežádoucí účinky většinou odezněly po snížení dávky nebo po ukončení léčby.

Nejvíce případů poruch chování je dokumentováno u pacientů s Parkinsonovou nemocí, ale tyto nežádoucí účinky se vyskytly také u pacientů užívajících dopaminergní látky v jiných indikacích. Poruchy chování byly zaznamenány častěji u mužů a v souvislosti s užíváním vyšších dávek, přičemž v některých případech si pacienti dávku zvýšili sami - bez konzultace s lékařem. Po celoevropském přehodnocení dostupných dat o poruchách chování bylo následně doporučeno i doplnění informací o případech patologického hráčství, zvýšení libida a hypersexuality do textů doprovázejících dopaminergní přípravky indikované nejenom pro terapii Parkinsonovy nemoci ale i pro léčbu syndromu neklidných nohou a endokrinních poruch spojených s hyperprolaktinemií.

Patologické hráčství či zvýšení libida včetně hypersexuality mohou mít velice závažné dopady na pacienta i na jeho rodinu a okolí. A to nejenom v oblasti financí a mezilidských vztahů, ojedinele byly popsány případy až delikventního chování.

Zejména praktičtí lékaři či jiní zdravotničtí pracovníci prvního kontaktu mohou díky lidem z pacientova okolí získat informace o změnách v chování pacienta dříve než specialista, který léčbu dopaminergním přípravkem zahájil a řídí.

Mějte na mysli možnou souvislost mezi změnami v chování pacienta a léčbou dopaminergními přípravky.

KAZUISTIKA

Výskyt nekrotizující fasciitidy u pětiletého chlapce v souvislosti s očkováním

V rámci preventivní pětileté prohlídky byla u chlapce do pravostranného hýžd'ového svalu aplikována kombinovaná vakcína proti tetanu, záškrtu a dávivému kašli. Za 24 hodin po aplikaci vakcíny si maminka chlapce všimla výrazného zarudnutí a otoku v místě aplikace a kontaktovala lékařskou službu první pomoci. Již při prvotním vyšetření bylo vysloveno podezření na fasciitidu, které se následně potvrdilo při kontrastním vyšetření magnetickou resonancí, které ukázalo myositidu m. gluteus maximus l. dx., povrchovou i hlubokou fasciitidu a celulitidu podkoží.

Celkový stav chlapce při přijetí nebyl alterován, chlapec byl afebrilní a dobře spolupracoval. Místní nález byl popsán jako zarudnutí kůže, zvýšená teplota a výrazný otok nad celou pravou hýždí. Laboratorní známky zánětu byly nízké, tak jako po celou dobu jeho hospitalizace. Ještě v den příjmu chlapce do nemocnice byla provedena incize postižené oblasti a byl odebrán materiál na kultiivační vyšetření a provedena biopsie. Mikrobiologické vyšetření operační rány bylo negativní, ale vyšetření výtěru z podkoží zastihlo koaguláza negativní stafylokoky. Při histologickém vyšetření byla v podkožním tuku zastížena intersticiální panikulitida mírného stupně se zřetelnou účastí eozinofilů, v preparátu z fascie obraz eozinofilní fasciitidy s typickými plaménkovitými figurami a ve svalové biopsii známky intersticiální myositidy, také se zřetelnou účastí eosinofilů. Vlastní svalové elementy nebyly nápadněji postiženy.

Nekrotizující fasciitida jako následek očkování si v tomto případě vyžádala desetidenní hospitalizaci a opakovanou chirurgickou intervenci. Operace a pooperační období proběhly bez komplikací, rána se zhojila per primam intentionem a chlapec byl propuštěn v dobrém stavu do domácího ošetřování.

Nekrotizující fasciitida je vzácné avšak závažné infekční postižení měkkých tkání, charakterizované široce se táhnoucí nekrotizací svalové fascie a podkožní tkáně. Nejčastějším původcem je *Streptococcus pyogenes*, dále stafylokoky a *Pseudomonas aeruginosa*, často je infekce způsobena smíšenou anaerobně-aerobní flórou. Rizikovými faktory rozvoje nekrotizující fasciitidy u dětí jsou otevřené zranění, chirurgický zákrok, plané neštovice, syndrom toxického šoku, intramuskulární injekce, dentální absces, omfalitida, avšak nekrotizující fasciitida se vyskytla také bez přítomnosti těchto rizikových faktorů. Prvotními známkami jsou indurace postiženého místa, erytém a edém, následuje diskolorace a tvorba bul. Časté jsou také celkové příznaky jako horečka a tachykardie.

Na výskyt nekrotizující fasciitidy, která může ohrozit zdraví až život pacienta je nutno myslet i při tak běžném zákroku jako je vakcinace. Pokud se nekrotizující fasciitida vyskytne, vyžaduje rychlé stanovení diagnózy, odpovídající chirurgickou intervenci a vhodnou antibiotickou léčbu.

JAK HLÁSIT NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVA?

Pro hlášení podezření na nežádoucí účinek slouží formulář

Tento formulář je ke stažení na www.sukl.cz, sekce Rychlé odkazy, volba Formulář pro hlášení nežádoucího účinku. Na požádání Vám rádi formulář zašleme, kontaktujte nás telefonicky na 272 185 885 nebo e-mailem na farmakovigilance@sukl.cz. Na stejném místě (www.sukl.cz) je také k dispozici nový **elektronický webový formulář** pro přímé hlášení do Centrální databáze nežádoucích účinků.

Prosíme o co neúplnější vyplnění formuláře. Pokud na formuláři není dostatek místa, neváhejte připojit další listy, např. s výsledky laboratorních vyšetření, pitevni protokol atd. Formulář zašlete i tehdy, pokud nejsou známy všechny údaje.

Co hlásit?

Ze zákona o léčivech vyplývá povinnost lékaře hlásit jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku. Hlaste prosím i zneužití nebo zneužívání, předávkování, nebo máte-li podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku.

Vyplněné formuláře

„Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku“

zasílejte prosím na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Oddělení farmakovigilance, 100 41 Praha 10, Šrobárova 48

fax: 271 732 377, 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

