

HODNOCENÍ KAUZALITY VE FARMAKOVIGILANCI

MUDr. Petra Vacková
SÚKL

Použité zkratky

ADR(s)- nežádoucí účinek/účinky

AE(s) – nežádoucí příhoda/příhody

AKI – acute kidney injury

BHC – Bradford Hill criteria

CN – case narrative

CSR – clinical study report

DDI – drug drug interaction

DILI – drug induced liver injury

DSUR – development safety update report

EPI - epidemiologie

EV – databáze EudraVigilance

EVPM, EVCTM – postmarketingový modul a modul klinických hodnocení v databázi EV

FV – farmakovigilance

GVP – Guideline on good pharmacovigilance practices

HA – hemolytická anémie

HCP(s) – zdravotnický pracovník/pracovníci

ICSR – individual case safety report

ILD – interstitial lung disease

IMP – investigational medicinal product

KH – klinické hodnocení

LP – léčivý přípravek

MAH – držitel rozhodnutí o registraci

MSs – členské státy EU

NCA – národní kompetentní autority

NPS – neintervenční poregistrační studie

NÚ – nežádoucí účinek/účinky

PASS – post-authorisation safety study

PM – post-marketing

SCAR(s) –severe cutaneous adverse drug reaction(s)

SJS – Stevens-Johnson syndrome

SUSAR –suspected unexpected serious adverse reaction

TEN – toxic epidermal necrolysis

WHO-UMC – World Health Organisation- Uppsala Monitoring Centre

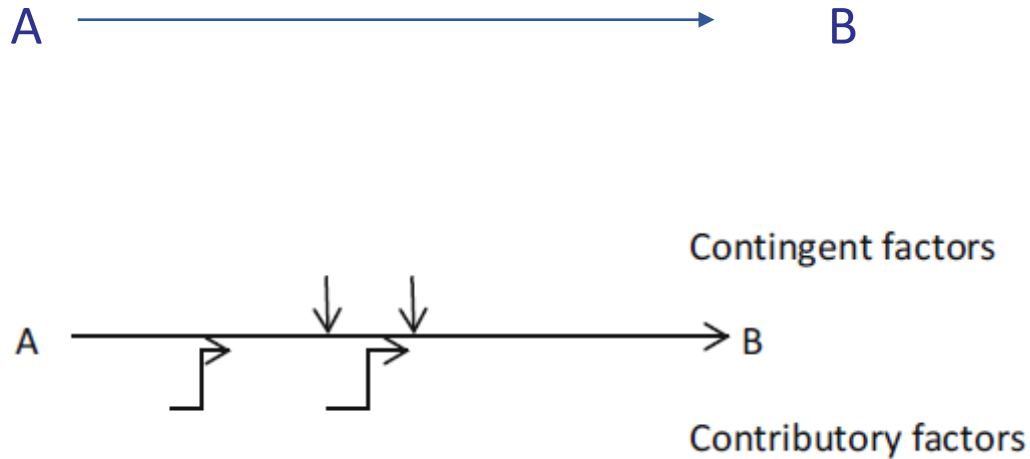
Tématické okruhy

- 👁️ Kauzalita – definice, FV pohled
- 👁️ Regulační kontext – legislativní a jiné požadavky na hodnocení kauzality (povinnosti MAH v této oblasti)
- 👁️ Zaznamenávání kauzality v ICSR
- 👁️ Přehled metod používaných pro hodnocení kauzality ve FV (výhody/nevýhody)
- 👁️ Ukázka některých metod

KAUZALITA – příčinná souvislost

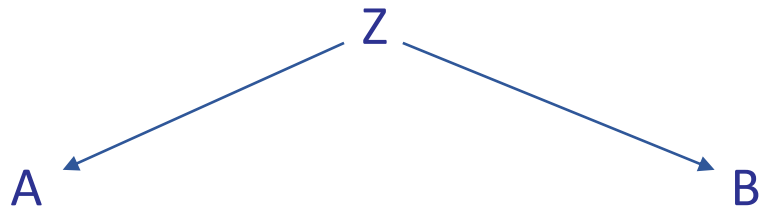
- ☞ Pojem, který lidstvo doprovází už dlouhodobě, souvisí s naší snahou pochopit svět kolem nás. Je častým předmětem vědeckého a filozofického bádání.
- ☞ Vztah příčiny a následku ($A \rightarrow B$)
Drug D $\rightarrow$ adverse event E
- ☞ **Definice:** Influence by which one event, process, state, or object (**a cause**) contributes to the production of another event, process, state, or object (**an effect**) where the cause is partly responsible for the effect, and the effect is partly dependent on the cause. In general, a process has many causes, which are also said to be causal factors for it, and all lie in its past. (*Mario Bunge, 1960, Causality and Modern Science*)
- ☞ široký pojem, stojící na pomezí vědy a filozofie, dotýkající se pochopení pravdy (pravé příčiny událostí), ALE často neumíme vysvětlit svět kolem nás, nevíme 100% co a jak se stalo, často se pouze domníváme...snažíme se věci pochopit a vysvětlit

KAUZALITA a další souvislosti (Contingent/Contributory factors)



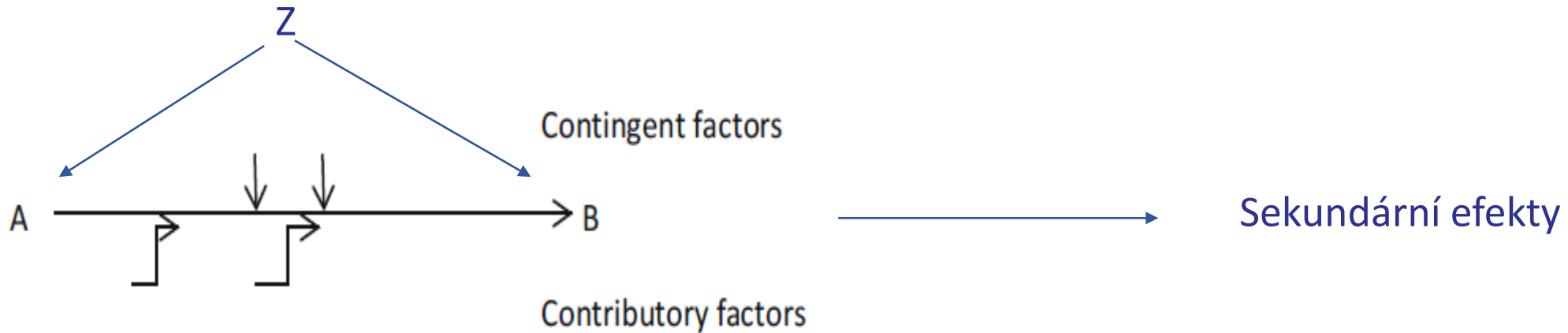
-  **Contigent factors**/Podmiňující faktory – vnitřní, neměnné, nezbytné pro vznik reakce nebo vznik reakce usnadňují, ale sami o sobě nejsou její příčinou
-  **Contributory factors**/Přispívající faktory – vnější, ovlivnitelné, aktivně se spolupodílejí na vzniku reakce

KAUZALITA a další souvislosti (Confounding)



 **Confounding factors**/Matoucí/zavádějící faktory – Confounding je epidemiologický/statistický termín, proměnná (Z), která nezávisle ovlivňuje A i B a vytváří mezi nimi falešnou asociaci. V jednotlivých případech může být obtížné confounding odhalit, ale pomáhá nám v tom klinické pozorování (reakce na vysazení léčby). **CAVE!** (contributory effect, treatment of ADR)

KAUZALITA a další souvislosti (contingent/contributory factors, confounding)



- ☞ Dalších faktorů může být mnoho
- ☞ Nemusíme o nich mít informace nebo je nemusíme znát

→ CAUSAL CHAIN

Nežádoucí příhoda vs. nežádoucí účinek

 **Nežádoucí příhoda/Adverse event:** nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem

D E, E D

 **Nežádoucí účinek/Adverse reaction/ADR:** nepříznivá a nezamýšlená odezva na léčivý přípravek (předpokladem je alespoň rozumná možnost příčinné souvislosti)

*

D $\longrightarrow$ E

 **CAVE! – hlášení z literatury** (odborné publikace, postery, prezentace na lékařských kongresech) – převážně spontánní hlášení, musí splňovat minimální kritéria hlášení – základní je předpoklad kauzálního vztahu mezi přípravkem a nežádoucí příhodou (podezření autora publikace/prezentace, které je jasně uvedeno/sděleno)

Základní principy systému sběru a vyhodnocování hlášení

- ☞ Systém sběru, zaznamenávání a vyhodnocování spontánních hlášení byl zaveden v 60. letech minulého století s cílem včas odhalit možná rizika farmakoterapie a snažit se zabránit jejich dalšímu výskytu.
- ☞ Vzhledem k důležitosti včasného odhalení rizika, jsou hlásitelé instruováni hlásit nikoli výskyt NÚ, ale **podezření**, že se NÚ vyskytl (často si není a nemůže být jist, že se o NÚ skutečně jedná, v individuálních hlášeních lze kauzální souvislost prokázat jen velmi ojediněle).
- ☞ NÚ nelze odlišit od jiných zdravotních poruch/onemocnění. NÚ jako příčina onemocnění je v medicíně spíše okrajovou záležitostí (ostatní příčiny jsou daleko častější) – **dg. per exclusionem** (a podobně jako ani klinická dg. není definitivní a není vždy 100%, tak ani D-hypotéza není 100%).
- ☞ Z principu je výpovědní hodnota jednotlivých hlášení velmi malá a stává se důležitou až při nalezení více podobných hlášení.
- ☞ Systém sběru a vyhodnocování hlášení je ve FV velmi důležitý - řada **regulačních opatření** vychází pouze z informací získaných z této oblasti a většina z nich se na tuto oblast odkazuje.

Vyhodnocení kauzality

- ☉ Vyhodnocení kauzálního vztahu mezi lékem a reakcí (causality of **drug-event asociation**) je jedním ze základních a zásadních úkolů během zpracování přijatého hlášení.
- ☉ Proces, který stanovuje pravděpodobnost **D-hypotézy**.
- ☉ Z principu věci jde o subjektivní vnímání vztahu mezi lékem a nežádoucím účinkem.
- ☉ Závisí do značné míry na kvalifikaci a zkušenostech posuzovatele.
- ☉ Není definitivní.
- ☉ Vyhodnocení kauzality neeliminuje ani nekvantifikuje nejistotu, která je z podstaty věci v hlášeních přítomna – přinejlepším můžeme dosáhnout jisté **kategorizace této nejistoty** (semikvantitativní zaškatulkování, výjimkou jsou metody založené na pravděpodobnostním přístupu).

Regulační kontext

- 🕒 Legislativa (CZ, EU) žádné požadavky na hodnocení kauzality neukládá
- 🕒 EU prováděcí předpisy pro FV (GVP) nechávají v této oblasti velikou volnost
- 🕒 Hodnocení kauzality ICSR je nedílnou součástí vyhodnocení hlášení, nicméně nejde o proces, který by byl standardně požadován pro každé jednotlivé hlášení (mohou být rozdílné požadavky v jednotlivých EU MSs)
 - **CAVE!** – výjimkou jsou nežádoucí příhody vyskytující se v KH a vyžádaná hlášení z organizovaných systémů sběru dat (Neintervenční peregistrační studie /PASSy/, Compassionate/Named patient use) pokud se jedná o primární sběr dat
- 🕒 Pro tyto organizované systémy sběru dat (NPS) musí mít MAH k dispozici mechanismy pro sběr a zaznamenávání informací o vyskytnuvších se AEs (všechny zaznamenané AEs musejí být shrnuty v interim safety analysis a ve final study report)
- 🕒 Navíc, u tzv. vyžádaných AEs z těchto organizovaných systémů sběru dat (solicited reports – všechny vyskytnuvší se AEs mimo ty, kterým určí výjimku z tohoto procesu protokol studie) musí být provedeno vyhodnocení jejich kauzality ve vztahu ke zkoumanému LP (např. WHO-UMC system) tak, aby bylo možné rozhodnout, zda se jedná o NÚ (přinejmenším rozumně možná kauzální souvislost), který musí být expedován do databáze EV. Taková hlášení jsou identifikována pomocí označení typu hlášení - report type – from study.

9 nejdůležitějších bodů pro posouzení kauzality – meeting in Morges, Switzerland, 1981

- 🕒 Drug prior to event?
- 🕒 Reaction at site of application?
- 🕒 Drug/adverse reaction interval compatible with the event?
- 🕒 Adverse reaction immediately follows drug administration and is of acute onset?
- 🕒 **Rechallenge positive?**
- 🕒 **Dechallenge positive?**
- 🕒 Were concomitant drugs stopped at the same time?
- 🕒 Same adverse reaction to this drug before?
- 🕒 Adverse reaction known with the suspected drug?

3 pomůcky pro vyhodnocení kauzality – Ralph Edwards (UMC), 2017

- ☞ **DoTS** – Drug/Time course/Susceptibility- charakteristika léčivého přípravku, časového průběhu reakce a charakteristika pacienta (vnitřní - podmiňující faktory)
- ☞ **EIDOS** – Extrinsic species, Intrinsic species, Distribution, Outcome, Sequelae – vnější a vnitřní faktory – chemismus, farmakologie, toxikologie LP, vnímavost konkrétního pacienta, distribuce LP v organismu (pravděpodobnost systémových NÚ u lokálně aplikovaných LP)
- ☞ **BHC – Bradford Hill criteria of causation** – 1965, v rámci perspektivy profesní expozice popsáno 9 aspektů kauzální asociace, primárně určeno pro hodnocení kauzality v epidemiologii, ALE některé body jsou použitelné i pro vyhodnocení individuálních hlášení ve FV
- ☞ Základním předpokladem pro odpovídající vyhodnocení kauzality je dostatečné zdokumentování případu (**adekvátní informace o případě** – ne vždy je nezbytné všechny potřebné údaje získat v běžné klinické praxi! – kategorie neklasifikovatelných hlášení dle WHO-UMC).

Bradford Hill criteria of causation (Castor, R. Edwards, 2010, aplikovatelnost na posouzení individuálních hlášení ve FV) - 1

- ☞ **Temporality** – časová podmíněnost – podání LP musí předcházet výskytu NÚ – jediné zcela nutné kritérium, jeho absence kauzalitu vylučuje, konzistentní temporalita a důvěryhodnost časového vzorce
- ☞ **Consistency** – konzistence/reprodukovatelnost pozorování – pozorování stejného vzorce v jednotlivém případě (pozitivní rechallenge)/z obecného úhlu pohledu (stejně výsledky v různých studiích – preklinických, klinických, epidemiologických)
- ☞ **Strength** – síla asociace – v epi – čím silnější je pozorovaný vztah (vyšší RR, OR), tím pravděpodobnější je kauzální souvislost, dotýká se četnosti nahlášení NÚ (limitováno nejednotnou podhlásivostí, stimulovaným reportingem), na principu síly asociace založena moderní metoda detekce FV signálu na základě disproportionality hlášení
- ☞ **Specificity** – označována za nejslabší z BHC, konkrétní jednotlivá příčina vede k výskytu konkrétního (specifického) efektu (s ohledem na množství příčin a podmiňující a přispívající faktory méně důležité, protože efekt může být ve skutečnosti různý – absence specificity kauzalitu nevylučuje)
- ☞ **Dose-response/Biological gradient** – závislost efektu na dávce – pokud je přítomna je silným důkazem pro kauzální vztah (vyšší dávka → častější výskyt NÚ, větší klinická závažnost NÚ), nepřítomnost kauzalitu nevylučuje (existence prahu, idiosynkratické NÚ, vliv individuální vnímavosti pacienta, DDI vedoucí k vyšší expozici)

Bradford Hill criteria of causation (Castor, R. Edwards, 2010, aplikovatelnost na posouzení individuálních hlášení ve FV) - 2

- 👁 **Experimental support** – vztah pozorovaný v experimentu zvyšuje pravděpodobnost kauzální asociace (propojení FV a EPI)
- 👁 **Biological plausibility/Plausible mechanism for event** – znalost důvěryhodného mechanismu vzniku přispívá k pravděpodobnosti kauzální asociace, neznalost je častá a kauzalitu nevylučuje
- 👁 **Coherence** – pozorovaná asociace je v souladu s aktuálními znalostmi (provázanost jednotlivých vědních oborů), absence koherence kauzalitu nevylučuje (nový nález vede k přehodnocení současného pohledu na problém, svržení dosavadního paradigmatu)
- 👁 **Analogy** – existence podobného pozorování podporuje kauzalitu - stejná asociace pozorovaná u léčiv náležejících ke stejné skupině (class efekt)

Rozdělení metod používaných pro hodnocení kauzality - 1

Agbabiaka et al. 2008, Methods for Causality Assessment of ADR, A systematic review – 34 publikovaných metod

Klasické metody

- Metody založené na expertním posouzení/globální introspekci
 - Švédská metoda, WHO-UMC systém, ...
- Standardizované metody – algoritmy
 - Irey et al., Karch and Lasagna, detailed Yale algorithm by Kramer, Naranjo, Benichou and Danan, French method, Lagier et al., ...

Metody využívající pravděpodobnostní přístup/Bayesian approach

- Marshford, Lane et al., Hutchinson et al., Lanctot et al.

Rozdělení metod používaných pro hodnocení kauzality - 2

Obecné metody – většina

Organ/Issue specifické metody

- DILI: Roussel Uclaf Causality Assessment method/RUCAM, (Maria and Victorino) M & V scale, (Digestive Disease Week- Japan) DDW-J scale
- SJS/TEN: ALDEN score (Sassolas et al., 2010)
- Séries of aetiological-diagnostic schemes designed by Bénichou's group – kniha *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*: DILI, granulocytopenie, thrombocytopenie, HA, aplastická anémie, vaskulární purpura, fotosenzitivní reakce, AKI a ILD

13 různých kategorií kauzálního vztahu – 13 používaných termínů

🌀 Konvenční klasifikace NÚ – Seidl et al. 1966 – Definite, Probable, Possible, Doubtful ADRs

🌀 Causative

🌀 Definite

🌀 Certain – jistá kauzální souvislost

🌀 Probably/Likely related – pravděpodobná souvislost

🌀 Possibly related – možná souvislost (nejčastější kategorie, různé vnímání s ohledem na příjemce informace)

🌀 Coincidental – (drug as a contributory factor)

🌀 Remote/unlikely – vzdálená/nepravděpodobná souvislost

🌀 Doubtful – pochybná souvislost

🌀 Exclude

🌀 Unrelated

🌀 Negative

🌀 Conditional/Unclassified - Podmíněná/neklasifikovaná

🌀 Unassessable/unclassifiable – Nehodnotitelná/neklasifikovatelná

Metody založené na expertním posudku/globální introspekce

- 👁 Postaveny na klinickém posudku experta (skupiny expertů), který zváží všechny dostupné informace.
- 👁 Historicky první, dosud v praxi nejčastěji využívané, WHO-UMC system (doporučen pro vyhodnocování kauzality u SCARs mimo SJS/TEN, u vakcín), dostatečně senzitivní.
- 👁 Vysoká míra závislosti na zkušenosti experta, nízká inter a intra-individuální reproducibilita založená na vysoké míře subjektivity a dojmologii. Prolínání jednotlivých kategorií, neexistence jasných hranic.
- 👁 Není jasné, na základě jakých kritérií došel posuzovatel k výsledku.

Algoritmy

- ☞ Strukturalizované a standardizované dotazníky/decision trees
- ☞ Většina sdílí podobnou základní strukturu – vyžadují zodpovězení předdefinovaných otázek na základě informací o případě, každá z otázek je ohodnocena skórem, součtem jednotlivých skóre je dosaženo výsledku – kategorie pravděpodobnosti, která vyjadřuje šanci, že podezřelý LP byl příčinou vzniku NÚ.
- ☞ Důvěryhodnější, reprodukovatelnější, (jednodušší)
- ☞ Dovolují posoudit jen předdefinované oblasti, subjektivita při zodpovězení některých otázek, skórování je arbitrární → žádný z algoritmů není univerzálně akceptovaný

Probabilistické metody/Bayesian approaches

- 👁 Založeny na Bayesian theoremu – měl by existovat vztah mezi pravděpodobností výroku (D hypotéza) vyhodnoceného na základě přechozích zkušeností a po získání nových údajů – specifické informace o konkrétním případě (výskytu AE) jsou použity k transformaci apriorní pravděpodobnosti (D hypotézy) v následnou pravděpodobnost.
- 👁 **A priori probability** – původní zkušenosti – všechno co hodnotitel ví o vztahu D a E (farmakologická fakta, vlastní klinická zkušenost, informace z publikovaných sérií kazuistik a z epidemiologických studií) – background information
- 👁 **Posterior probability** – následná pravděpodobnost závisající na údajích z konkrétního případu

Probabilistické metody/Bayesian approaches – výhody a nevýhody

- ☞ Na rozdíl od algoritmů umožňuje posouzení nekonečného množství proměnných
- ☞ Nejobjektivnější, nejvalidnější a jasný výsledek (vyjádření pravděpodobnosti v %)
- ☞ Zapojení počítačů (umělé inteligence) do procesu hodnocení kauzality

- ☞ Vyžadují komplexní matematické kalkulace a zkušenosti s použitím, časově velmi náročné, základní limitací je také častá neexistence dostatku údajů pro stanovení apriorní pravděpodobnosti → minimálně používané v běžné FV praxi

Dostupné metody hodnocení kauzality - shrnutí

- 👁 I přes existenci velkého množství metod neexistuje jednotně uznávaná metoda (zlatý standard)
- 👁 Všechny dostupné metody mají své výhody a nevýhody
- 👁 Výsledky posouzení kauzality různými metodami nejsou často jednoduše porovnatelné
- 👁 Z vědeckého pohledu jsou preferovány probabilistické metody, ovšem v praxi značně převažuje použití klasických metod (expertní analýzy a algoritmů)
- 👁 Hodnocení kauzality je časově a personálně náročné, s ohledem na nedostatky klasických metod má pouze omezenou vědeckou hodnotu!

Dostupné metody hodnocení kauzality - doporučení

Zaměření na vybraná hlášení

- Vyžádaná hlášení z organizovaného systému sběru dat (NPS)
- Neočekávané/závažné reakce, case series, hlášení hodnocená v rámci ověření FV signálu – cumulative review of PM data
- Rozdílné hodnocení kauzality (hlásitel - pac., HCP/investigátor, MAH, léková autorita)
- Zkřížená kauzalita! (více podezřelých LP, více nežádoucích reakcí – rozdílné hodnocení kauzality pro každý drug-event pár)

Použití preferované metody v určitých oblastech (orgánově/issue specifické metody)

Použitá metoda by měla být zaznamenána, stejně jako má být zaznamenáno, kdo posudek vytvořil

Hodnocení kauzality – zaznamenávání v ICSR (EVPM vs. EVCTM)

🌀 **V EVPM – optional** - Stupeň předpokládané kauzality **pro každý drug-event pár** má být strukturovaně zaznamenán (R3 formát - pole: G.k.9.i.1 - G.k.9.i.2.r.3) – prvky je možné opakovat tak, aby bylo zaznamenáno posouzení kauzality různými posuzovateli/různými metodami **CAVE!** Není možné zaznamenávat vyhodnocení kauzality za jiného účastníka procesu! (Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B (R3) Data Elements and Message Specification – data elements should be left blank)

– 3 oblasti s volnými textovými poli (ideálně uvést i v CN)

- Zdroj (posuzovatel kauzality)
- Metoda
- Výsledek

🌀 **Causality assessment of ICSR in EVCTM** – rozdílný přístup oproti PM ICSR – investigátor a sponzor studie mají povinnost vyhodnotit závažnost vyskytnuvších se nežádoucích příhod a kauzalitu mezi IMP a/nebo konkomitantní terapií a vyskytnuvšími se nežádoucími příhodami → **SUSARs** mají být hlášeny/expedovány do EVCTM (ostatní AEs jsou průběžně evidovány v DSUR a vyhodnoceny v rámci CSR) a musí (**conditional/mandatory**) mít stanovenou (a zaznamenánu) kauzalitu alespoň jednou binární metodou (ANO/NE), např. **EU Method of Assessment** (Binary decision method detailed in the CIOMS Working Group VI report)

– 3 oblasti s předdefinovanými hodnotami

- Metoda (1- EU Method of Assessment)
- EU Zdroj/EU Source of assessment (předdefinované hodnoty: 1-investigátor, 2 -sponzor, 3-NCA, 4-MAH, 5-HCP, 6-nonHCP)
- EU Výsledek/EU Result of assesement (předdefinované hodnoty: 1 – Reasonable possibility, 2- No reasonable possibility), při nedostatku informací pro vyhodnocení kauzality se doporučuje volit možnost 1 (může být později upraveno)

The WHO-UMC causality assessment system

Certain – jistá kauzalita
 Probable - pravděpodobná
 Possible - možná
 Unlikely - nepravděpodobná

Podmíněná/neklasifikovaná
 Nehodnotitelná/neklasifikovatelná

Table 2. WHO-UMC Causality Categories

Causality term	Assessment criteria*
Certain	- Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake - Cannot be explained by disease or other drugs - Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) - Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) - Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	- Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake - Unlikely to be attributed to disease or other drugs - Response to withdrawal clinically reasonable - Rechallenge not required
Possible	- Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake - Could also be explained by disease or other drugs - Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	- Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) - Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional / Unclassified	- Event or laboratory test abnormality - More data for proper assessment needed, or - Additional data under examination
Unassessable / Unclassifiable	- Report suggesting an adverse reaction - Cannot be judged because information is insufficient or contradictory - Data cannot be supplemented or verified

* All points should be reasonably complied with

Naranjo algoritmus

Probability category/Total score:

Definite ≥ 9

Probable 5-8

Possible 1-4

Doubtfull ≤ 0

Table I. ADR probability scale

To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.

	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
Total score				

RUCAM Causality Assessment for DILI - 1

🕒 Vyvinut v Paříži 1989

🌐 Dostupný na webu LiverTox

🕒 2 stupňové hodnocení:

- Stanovení typu postižení/R skóre
- Stanovení RUCAM skóre

RUCAM Causality Assessment					
Drug: _____ Initial ALT: _____ Initial Alk P: _____ R ratio = [ALT/ULN] ÷ [Alk P/ULN] = _____ ÷ _____ = _____					
The R ratio determines whether the injury is hepatocellular (R > 5.0), cholestatic (R < 2.0), or mixed (R = 2.0 – 5.0)					
	Hepatocellular Type		Cholestatic or Mixed Type		Assessment
1. Time to onset					
	Initial Treatment	Subsequent Treatment	Initial Treatment	Subsequent Treatment	Score (check one only)
○ From the beginning of the drug:					
• Suggestive	5 – 90 days	1 – 15 days	5 – 90 days	1 – 90 days	☐ +2
• Compatible	< 5 or > 90 days	> 15 days	< 5 or > 90 days	> 90 days	☐ +1
○ From cessation of the drug:					
• Compatible	≤ 15 days	≤ 15 days	≤ 30 days	≤ 30 days	☐ +1
Note: If reaction begins before starting the medication or >15 days after stopping (hepatocellular), or >30 days after stopping (cholestatic), the injury should be considered unrelated and the RUCAM cannot be calculated.					
2. Course		Change in ALT between peak value and ULN	Change in Alk P (or total bilirubin) between peak value and ULN		Score (check one only)
After stopping the drug:					
• Highly suggestive	Decrease ≥ 50% within 8 days		Not applicable		☐ +3
• Suggestive	Decrease ≥ 50% within 30 days		Decrease ≥ 50% within 180 days		☐ +2
• Compatible	Not applicable		Decrease < 50% within 180 days		☐ +1
• Inconclusive	No information or decrease ≥ 50% after 30 days		Persistence or increase or no information		☐ 0
• Against the role of the drug	Decrease < 50% after 30 days OR Recurrent increase		Not applicable		☐ -2
○ If the drug is continued:					
• Inconclusive	All situations		All situations		☐ 0
3. Risk Factors:		Ethanol	Ethanol or Pregnancy (either)		Score (check one for each)
○ Alcohol or Pregnancy	Presence	Presence			☐ +1
	Absence	Absence			☐ 0
○ Age	Age of the patient ≥ 55 years	Age of the patient ≥ 55 years			☐ +1
	Age of the patient < 55 years	Age of the patient < 55 years			☐ 0

RUCAM Causality Assessment for DILI - 2

Celkové skóre 0-14

≤ 3 Unlikely hepatotoxicity

4-5 Possible

6-8 Probable

> 8 Highly probable

4. Concomitant drug(s):			Score (check one only)
☐ None or no information or concomitant drug with incompatible time to onset			☐ 0
☐ Concomitant drug with suggestive or compatible time to onset			☐ -1
☐ Concomitant drug known to be hepatotoxic with a suggestive time to onset			☐ -2
☐ Concomitant drug with clear evidence for its role (positive rechallenge or clear link to injury and typical signature)			☐ -3
5. Exclusion of other causes of liver injury:			Score (check one only)
Group I (6 causes):		☐ All causes in Group I and II ruled out	☐ +2
☐ Acute viral hepatitis due to HAV (IgM anti-HAV), or		☐ The 6 causes of Group I ruled out	☐ +1
☐ HBV (HBsAg and/or IgM anti-HBc), or		☐ Five or 4 causes of Group I ruled out	☐ 0
☐ HCV (anti HCV and/or HCV RNA with appropriate clinical history)		☐ Less than 4 causes of Group 1 ruled out	☐ -2
☐ Biliary obstruction (By imaging)		☐ Non drug cause highly probable	☐ -3
☐ Alcoholism (History of excessive intake and AST/ALT ≥ 2)			
☐ Recent history of hypotension, shock or ischemia (within 2 weeks of onset)			
Group II (2 categories of causes):			
☐ Complications of underlying disease(s) such as autoimmune hepatitis, sepsis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cirrhosis or sclerosing cholangitis; or			
☐ Clinical features or serologic and virologic tests indicating acute CMV, EBV, or HSV.			
6. Previous information on hepatotoxicity of the drug:			Score (check one only)
☐ Reaction labeled in the product characteristics			☐ +2
☐ Reaction published but unlabeled			☐ +1
☐ Reaction unknown			☐ 0
7. Response to readministration:			Score (check one only)
☐ Positive	Doubling of ALT with drug alone	Doubling of Alk P (or bilirubin) with drug alone	☐ +3
☐ Compatible	Doubling of the ALT with the suspect drug combined with another drug which had been given at the time of onset of the initial injury	Doubling of the Alk P (or bilirubin) with the suspect drug combined with another drug which had been given at the time of onset of the initial injury	☐ +1
☐ Negative	Increase of ALT but less than ULN with drug alone	Increase of Alk P (or bilirubin) but less than ULN with drug alone	☐ -2
☐ Not done or not interpretable	Other situations	Other situations	☐ 0
TOTAL (add the checked figures)			

Take home messages a poděkování

- 👁 Z důvodu neexistence zlatého standardu a s ohledem na problémy doprovázející vyhodnocení kauzality ICSR je tato oblast ve FV jen nejasně regulována – jednotlivým účastníkům FV systému je ponechána značná volnost v nastavení pravidel v této oblasti.
- 👁 Pokud je vyhodnocování kauzality standardně prováděno, má být také dobře zaznamenáváno (kdo, jakou metodou a s jakým výsledkem posouzení provedl). Zaznamenat lze pouze to, co bylo sděleno. Není možné zaznamenávat vyhodnocení kauzality za jiného účastníka procesu!



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz