

### Obsah

Vakcinace proti lidským papillomavirům .....	1	SÚKL upozorňuje na riziko kostních fraktur u žen při dlouhodobé léčbě rosiglitazonem .....	3
Kontrastní látky obsahující gadolinium a nefrogenní systémová fibróza .....	3	Nežádoucí účinky léčiv hlášené v roce 2006 .....	4

### VAKCINACE PROTI LIDSKÝM PAPILOMAVIRŮM

Karcinom děložního hrdla patří mezi nádory, které lze oprávněně označit jako preventabilní. Jeho předstádia – prekancerózy – jsou jasně definována a jsme schopni je poměrně jednoduchými metodami diagnostikovat i likvidovat. Tento postup je příkladem sekundární prevence nádorů a prokázal svoji vysokou efektivitu ve všech zemích, kde byl přetvořen do organizovaného a auditovaného skríningu. Jeho základní metodou je onkologická cytologie. V České republice je definitivní podoba skríningu předmětem dosud neuzavřených diskusí odborných společností (gynekologicko-porodnické a patologické), Ministerstva zdravotnictví a zdravotních pojišťoven. Jeho absence rezultuje v přetrvávající poměrně vysokou incidenci cervikálního karcinomu – v roce 2003 to bylo 19,2 /100 000 žen/rok, což představuje ročně cca jeden tisíc nových případů.

Do situace dosud nezavedeného skríningu přichází nyní nová možnost prevence primární, kterou je profylaktická vakcinace proti hlavním rizikovým typům lidských papillomavirů.

#### Předpoklady pro vývoj vakcín

Karcinom děložního hrdla je solidním nádorem, u kterého je dnes nepochybná dominantní role virové kancerogeneze. V 99,7 % případů jsou nádory pozitivní na výskyt rizikových typů lidských papillomavirů (HR-HPV). Existují určité geografické rozdíly v zastoupení jednotlivých typů, ale globálně platí, že za cca 70 % nádorů jsou zodpovědné typy 16 a 18. Sedm nejčastějších typů pak doplňují typy 31, 33, 45, 52 a 58. Typy 16 a 18 jsou dále přítomny v 70 % high-grade lézí děložního hrdla (t.j. cervikálních intraepiteliálních neoplázií – CIN 2 a CIN 3 a adenokarcinoma in situ - AIS) a 25 % low-grade lézí (CIN 1). HR-HPV hrají roli i u dalších karcinomů dolního genitálu – pozitivních je 35-50 % karcinomů vulvy a vagíny, HR-HPV se účastní i na etiopatogenezi karcinomu anu, penisu u mužů a nádorů orofaryngeální oblasti. Nízce rizikové typy, zejména typy 6 a 11, jsou zodpovědné za vznik cca 90 % bradavičnatých (kondylomatózních) lézí genitálu a jsou příčinou i tzv. juvenilní laryngeální papillomatózy<sup>2/</sup>.

Vývoj profylaktických vakcín vyžadoval dostatek znalostí o průběhu HPV infekce a o imunologické odpovědi organismu na tuto infekci. Přenos HPV se děje preferenčně pohlavním stykem. Od sexarche (koitarche) stoupá procento infikovaných a prevalence dosahuje maximálních hodnot - až 40 % - ve 3. životním deceniu, zejména mezi 20-25 lety věku<sup>9/</sup>. Imunitní odpověď organismu je humorální i celulární. Humorální odpověď představuje produkce neutralizačních IgG a sekrečních IgA protilátek. Celulární imunita – specifické cytotoxické T-lymfocyty CD4(+) a CD8(+) – je schopna ve vysokém procentu infekci eradikovat v clearingovém čase 8-12 měsíců. Proto je až 70 % těchto infekcí tranzitorní povahy. Prevalence klesá ve věku 35 let jen na cca 5 %. A právě tato perzistující

infekce je vysoce rizikovým faktorem cervikální kancerogeneze.

#### Hodnocení efektivity vakcín

Pro hodnocení efektivity vakcín se užívá jednak imunologických, jednak klinických parametrů. Navozené titry protilátek v níže uvedených studiích převyšují přirozené titry, dosahují maxima v 7. měsíci po aplikaci a po mírném poklesu pak po celé období extendovaných studií přetrvávaly ve vysokých hodnotách<sup>8/</sup>. Imunogenicita vakcín byla prakticky 100%. Nejvyšší hladiny byly dosaženy aplikací v preadolescentním věku (9 - 13 let). Zabraňují jak nové infekci, tak perzistentní infekci vakcinovanými typy (perzistentní infekce byla definována v 6- resp. 12ti měsíčním intervalu) a to nezávisle na způsobu hodnocení prakticky ve 100 %.

Klinickým parametrem nemohl být z etických a časových důvodů výskyt karcinomu děložního hrdla (vyvíjí se za 10 a více let perzistující HR-HPV infekce). Jako hlavní klinický cílový bod byl proto určen výskyt high-grade lézí, t.j. CIN 2 a 3, resp. adenokarcinoma in situ děložního hrdla a obdobné high-grade léze vulvy (vulvární intraepiteliální neoplázie (VIN 2/3) a vagíny (vaginální intraepiteliální neoplázie (VAIN 2/3). I zde byla dosažena podle protokolu prakticky 100% protekce proti lézím asociovaným s vakcinačními typy. Prokázána byla i crossprotektce proti typům 31 a 45, která tak rozšiřuje spektrum rizikových typů na pokrytí až 82 % karcinomů děložního hrdla<sup>3,5,7/</sup>.

#### Výsledky prodloužených studií

Po slibných výsledcích pilotních studií monovalentních vakcín proti typu HPV 16 proběhly a probíhají rozsáhlé studie fáze II a III dvou vakcín, z nichž jedna již překročila práh klinické aplikace<sup>4,5/</sup>. Extendované studie trvají již více jak 4,5 roku a potvrzují vysokou imunogenicitu těchto vakcín. Jde o kvadrivalentní (tetravalentní) vakcínu spol. Merck&Co. a bivalentní vakcínu spol. Glaxo Smith-Kline.

První z nich očkuje proti typům 16, 18, 6 a 11. Je připravena rekombinantní technikou pomocí kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* a využívá vlastní aluminiové adjuvans. Aplikována byla ve třech intramuskulárních dávkách v 0., 2. a 6. měsíci. Více než 20 000 žen ve věku 16-26 let, ale i dívek a žen od 9 let do 45 let a též mužů, bylo hodnoceno v několika klinických studiích. 73 % osob ve studiích bylo HPV naivních (PCR negativních a seronegativních) na 4 vakcinační typy. Ve vakcinované skupině nebyl zaznamenán žádný případ karcinomu děložního hrdla ani CIN 3 či AIS a jediný případ CIN 2 (studie Future I a II). Zábřana karcinomu děložního hrdla, VIN 2/3 a VAIN 2/3 byla 100%. Výskyt genitálních bradavic se snížil o téměř 70 %. Aplikace ženám již infikovaným některými HPV typy dokázala bránit vzniku CIN 2/3 vyvolaným zbývajícími vakci-

načními HPV typy<sup>7/</sup>. Ve studiích provedených v modifikované populaci, blížící se celkové populaci žen, byla účinnost vakcíny proti CIN nebo AIS vyvolané vakcinačními typy 46,4 %<sup>7/</sup>.

Druhá vakcína je bivalentní – očkuje proti typům 16 a 18. K rekombinantní přípravě využívá baculoviru a efekt potence vlastní velmi potentním adjuvans. Aplikuje se rovněž ve třech dávkách v 0., 1. a 6. měsíci. Byla podávána ženám ve věku 15-25 let, rovněž s rozptylem již od 10 do 55 let věku. Extendované následné sledování ve 28 centrech dosahuje 4,5 roku (střední hodnota 47,7 měsíců), průměrný věk žen je 23 let. Vakcína vykázala 96,9% účinnost na novou infekci, 94,3% účinnost na perzistentní infekci při 6-měsíční definici perzistence a 100% účinnost při 12-měsíční definici. Protekce CIN vakcinovanými typy byla 100%<sup>3/</sup>. Obě vakcíny byly testovány v Evropě a Severní Americe.

Tolerance vakcín byla velmi dobrá – jen 0,1 % žen vystoupilo ze studie kvadrivalentní vakcíny pro lokální příznaky v místě aplikace či pyretickou reakci<sup>7/</sup>.

Kvadrivalentní vakcína významně redukovala i výskyt kondylomatózních lézí genitálu.

### Registrace

8. června 2006 byla tetravalentní vakcína GARDASIL schválena americkou FDA (Food and Drug Administration).

Na základě prověření EMEA (European Medicines Agency) byla vakcína schválena Evropskou komisí 20. září 2006. Pro evropský trh se používá též název SILGARD. Schválení Evropské komise se vztahuje i na Českou republiku.

U bivalentní vakcíny proti typům 16 a 18 schvalovací proces probíhá.

### Vakcína Gardasil/Silgard

Vakcína obsahuje po 20 mikrogramech L1 proteinu typů 6 a 18 a 40 mikrogramů typů 11 a 16. Je určena k prevenci vysokého stupně cervikální dysplázie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulvárních dysplastických lézí (VIN 2/3) a bradavic zevního genitálu (condylomata accuminata), které jsou v příčinné souvislosti s lidským papillomavirem typů 6, 11, 16 a 18. Schválení bylo založeno na průkazu účinnosti u dospělých žen ve věku 16-26 let a na prokázané imunogenicitě u 9-15letých dívek. Účinnost ochrany u mužů nebyla hodnocena.

Tři dávky po 0,5 ml jsou aplikovány v 0., 2. a 6. měsíci intramuskulárně. Dodávány jsou ve speciální předplněné injekční stříkačce.

Kontraindikací podání je hypersenzitivita k substancím přípravku, gravidita a závažné akutní horečnaté onemocnění. Lehké horečnaté onemocnění není zásadní kontraindikací. Kojícím ženám lze vakcínu podat.

Mezi nežádoucí účinky patří výskyt pyretické reakce a lokální účinky – otok, bolest, erytém, krvácení a pruritus v místě aplikace<sup>7/</sup>. Podrobnější informace o schválené vakcíně pro odborníky a pro pacienty (rovněž v českém jazyce) lze nalézt na <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR>. Schválení se tedy zatím vztahuje pouze na preventivní použití, nikoli na eradikaci existující infekce a je zatím omezeno pouze na ženy. Tím, že se opíralo o údaje ze sledování s trváním do 5 let, nelze dosud zcela spolehlivě stanovit délku trvání protektivního účinku.

### Diskuse

Z epidemiologického hlediska je diskutovanou otázkou optimální věk zahájení vakcinace. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) doporučuje ve shodě s FDA vakcinaci ženám ve věku 9 – 26 let<sup>1/</sup>. Americký poradní výbor

pro imunizační praxi (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) doporučuje pro vakcinaci cílovou populaci 11-12letých dívek, dle uvážení klinika uvádí i věk od 9 let a dále i možnost aplikovat vakcínu též již sexuálně aktivním ženám do 26 let. Aplikace před 15. rokem věku v České republice by znamenala její podání dětskými lékaři. Česká gynekologicko-porodnická společnost ČLS JEP preferuje věk od 15 let, kdy je u nás podle sexuologických studií procento sexuálně aktivních dívek ještě velmi nízké. Na druhé straně jsou však rizikovou skupinou pro cervikální karcinom právě dívky s předčasnou koitarche, pro které by bylo vhodnější časnější zahájení vakcinace. Pro časnější vakcinaci svědčí také dosažené vyšší hodnoty titrů protilátek u nižší věkové skupiny. Vakcína chrání osoby infikované některým z vakcinačních typů (polyinfekce všemi čtyřmi typy je výjimečná) proti infekci dalšími vakcinačními typy. Navíc omezení vylučování virových partikulí může teoreticky snížit riziko infekce dosud neinfikovaných oblastí sliznice dolního genitálního traktu i riziko přenosu na sexuálního partnera.

Vakcína není vakcínou terapeutickou – není určena k léčbě karcinomu děložního hrdla, prekanceróz děložního hrdla, vulvy a pochvy (CIN VIN, VAIN) ani genitálních bradavic.

Otevřená zůstává do budoucna potřeba revakcinace booster dávkou. Perzistující vysoké hladiny titrů protilátek ji zatím neindikují<sup>8/</sup>. Také vakcinace mužů by mohla mít své teoretické zdůvodnění (jsou vektorem infekce) a imunogenicitu vakcíny byla u nich prokázána. Pro nedostatek dat o klinické účinnosti, menší klinický dopad infekce i z ekonomických důvodů není zatím reálně zvažována, ale je možná.

Není zanedbatelné riziko event. nárůstu dominance jiných HR-HPV typů, ale předběžná data jej nepotvrzují. Dosavadní doporučení nepokládají za indikované rutinní testování na HPV před ani po skončení vakcinace. Smysluplná by naopak mohla být testace žen nad 26 let věku, pokud se pro vakcinaci chtějí individuálně rozhodnout.

Relativně vysoká cena vakcíny (u nás aktuálně 10 500 Kč za 3 dávky) bude limitující pro rozvojové země, které se především na vysoké incidenci cervikálního karcinomu v celosvětovém měřítku podílejí. I potřeba chladového režimu skladování vakcín může v těchto oblastech představovat problém.

Je nepochybné, že možnost individuální protekce je významným krokem v prevenci karcinomu děložního hrdla. Z hlediska celopopulačního efektu však k poklesu incidence cervikálního karcinomu (v horizontu řádově desetiletí) může vést jen vakcinace plošná, t.j. zařazení profylaktické HPV vakcinace do celostátních vakcinačních programů, pravděpodobně cílených na populaci dívek před koitarche. To je předmětem rozhodnutí z oblasti státní zdravotní politiky. Prioritou pro finanční krytí zůstává v České republice zavedení organizovaného a auditovaného skríningu cervikálního karcinomu. Plošná vakcinace je investicí pro futuro a je třeba zvážit i možnosti jejího finančního pokrytí.

### Závěr

Dostupnost profylaktické vakcinace proti papillomavirům je významnou událostí v medicíně – v imunologii, onkologii, gynekologii i pediatrii. Představuje dosud unikátní možnost primární prevence prekanceróz a karcinomu děložního hrdla. Její individuální aplikace bude v současné době prostředkem individuální protekce. Celopopulační efekt na snížení incidence cervikálního karcinomu lze očekávat jen při zařazení HPV vakcíny do národních imunizačních programů.

Zahájení vakcinace nenahrazuje v žádném případě stávající metodiky sekundární prevence a zavedené skrínigové programy cervikálního karcinomu.

**Literatura**

1. ACOG Committee Opinion: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol* 2006, 108: 699-705.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002, 55: 244-65.
3. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006, 367: 1247-55.
4. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002, 347: 1645-51.
5. Mao C, Koutsky LA, Ault K et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006, 107: 18-27.
6. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348: 518-27.
7. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6: 271-78.
8. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006, 24: 5571-83.
9. Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003, 157: 218-26.

## KONTRASTNÍ LÁTKY OBSAHUJÍCÍ GADOLINIUM A NEFROGENNÍ SYSTÉMOVÁ FIBRÓZA

Nefrogenní systémová fibróza (NSF), známá též pod označením nefrogenní systémová dermatopatie (NFD), je vzácné onemocnění charakterizované tvorbou a ukládáním pojivové tkáně v pokožce, která se stává silnější, hrubou a tuhou, což občas vede až ke vzniku kontraktur a kloubní imobilitě. Pacienti s NSF mohou mít též systémové projevy s postižením vnitřních orgánů, nejčastěji plic, jater, svalů a srdce. U 5 % pacientů se vyskytla rychle progredující forma NSF. NSF byla hlášena pouze u pacientů s poškozením ledvin. Ačkoliv většina pacientů měla pokročilé až terminální stadium selhání ledvin, několik případů NSF bylo hlášeno též u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin.

První signály naznačující možný kauzální vztah mezi NSF a kontrastními látkami s obsahem gadolinia byly identifikovány na počátku roku 2006. Látky s obsahem gadolinia byly proto v ČR v červenci 2006 zařazeny do černého trojúhelníku (FI č. 11/2006). Celosvětově bylo identifikováno kolem 200 případů NSF u pacientů s postižením ledvin, kteří byli exponováni kontrastními látkami s obsahem gadolinia, ve většině případů pak nejméně stabilnímu Omniscanu a OptiMARKu. (OptiMARK není v EU registrován). Malé množství případů se týkalo Magnevistu. Nejsou známa žádná hlášení NSF, týkající se ostatních kontrastních látek s gadoliniem.

Mechanismus, proč některé kontrastní látky s gadoliniem mohou spouštět vznik NSF častěji než jiné, není zatím zcela znám. Předpokládá se nicméně, že je to způsobeno rozdílnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi těchto přípravků, a rozdílnou možností uvolnění iontů gadolinia. Ukládání volných iontů gadolinia do tkání a orgánů může indukovat fibrózu a tím i stimulovat vznik NSF. Pacienti s těžkým poškozením ledvin mají větší riziko vzniku NSF, protože eliminace kon-

trastní látky je u nich prodloužena. NSF byla též zaznamenána u pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater. Není však znám žádný případ vzniku NSF u pacientů s normální funkcí ledvin.

Na základě dosud dostupných informací Evropská pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) doporučuje lékařům:

- Nepoužívat Omniscan (gadodiamid) u pacientů se závažným poškozením ledvin (tj. GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nebo u pacientů po transplantaci jater či čekajících na transplantaci jater. U novorozenců a dětí do 1 roku věku kvůli nezralým renálním funkcím podávat gadodiamid pouze s maximální opatrností.
- Ostatní kontrastní látky pro MRI s obsahem gadolinia podávat u pacientů se závažným renálním poškozením jen s maximální opatrností.
- Zdá se, že provedení dialýzy po podání gadodiamidu u pacientů s těžkým poškozením ledvin nezabrání rozvoji NSF.

Dle výše uvedených doporučení byly upraveny texty doprovázející přípravky (Souhň údajů o přípravku a Příbalová informace).

V České republice jsou registrovány tyto kontrastní látky obsahující gadolinium:

gadodiamid (Omniscan), kyselina gadopentetová (Magnevist), kyselina gadobenová (MultiHance), gadobutrol (Gadovist), gadofosveset (Vasovist), kyselina gadoterová (Dotarem), gadoteridol (ProHance) a kyselina gadoxetová (Primovist).

## SÚKL UPOZORŇUJE NA RIZIKO KOSTNÍCH FRAKTUR U ŽEN PŘI DLOUHODOBÉ LÉČBĚ ROSIGLITAZONEM

Rosiglitazon je perorální antidiabetikum, tj. látka používaná ve formě tablet k léčbě cukrovky 2. typu. Patří mezi tzv. thiazolidindiony, což jsou látky, které zlepšují kompenzaci cukrovky snížením insulinové rezistence. Rosiglitazon se používá buď samostatně nebo v kombinaci se sulfonylureou či metforminem. Podávání v kombinaci s insulinem je v Evropě kontraindikováno pro možné zvýšené riziko srdečního selhání.

V ČR jsou registrovány přípravky Avandia (obsahuje rosiglitazon), Avandamet (kombinace rosiglitazonu a metforminu) a Avaglim (kombinace rosiglitazonu a glimepiridu).

Mezi známé nežádoucí účinky rosiglitazonu patří retence

tekutin, která může působit otoky a vyvolat či urychlit srdeční selhání. Dalšími častějšími nežádoucími účinky je zvýšení tělesné hmotnosti (zmmnožením podkožního tuku), anémie a hypercholesterolémie. V souvislosti s podáváním rosiglitazonu byl pozorován také vznik nebo zhoršení makulárního edému.

V loňském roce byla ukončena studie ADOPT - dlouhodobá studie bezpečnosti a účinnosti rosiglitazonu ve srovnání s metforminem a glibenklamidem (synonymum je glyburid). Její výsledky byly zveřejněny v *New England Journal of Medicine* (Kahn et al. *N Engl J Med*, 2006, Vol. 355, No.23: 2427-2443).

Bezpečnostní údaje vyplývající ze studie odpovídají převážně známému bezpečnostnímu profilu rosiglitazonu. Z výsledků studie ADOPT však byl zjištěn i nový nežádoucí účinek – **zvýšený výskyt kostních fraktur u žen**, který byl signifikantně vyšší ve skupině žen léčených rosiglitazonem oproti ženám léčeným metforminem nebo glyburidem. U mužů byl výskyt kostních fraktur srovnatelný ve všech třech léčebných skupinách. U žen se nejednalo o fraktury typické při postmenopauzální osteoporóze, ale především o fraktury kostí chodidel, ruky a paže. Mechanismus vedoucí ke zvýšení výskytu kostních fraktur není zatím přesně objasněn. Z preklinických údajů vyplývá, že thiazolidindiony mohou negativně ovlivňovat kvalitu kostí.

Podobně zjištění výskytu kostních fraktur jako ve studii ADOPT ukázalo i předběžné zhodnocení tohoto rizika v jiné současně probíhající dlouhodobé studii s rosiglitazonem. Další hodnocení jak mechanismu účinku, tak klinických údajů nadále probíhá na celoevropské úrovni. Firma GlaxoSmith-Kline rozesílá během března diabetologům informativní dopis, upozorňující na toto riziko.

Údaje o zvýšeném výskytu kostních fraktur u žen byly zatím zjištěny v souvislosti s léčbou rosiglitazonem. Protože je však pravděpodobné, že by mohlo jít o skupinový účinek thiazolidindionů, probíhá v současné době na celoevropské úrovni hodnocení bezpečnosti další látky z této skupiny – pioglitazonu.

**Zjištění zvýšeného rizika kostních fraktur u žen léčených rosiglitazonem není v současné době důvodem k nutnosti změny léčby. Doporučujeme však lékařům, aby na toto možné riziko pamatovali a dbali na kontrolu a zajištění dobrého stavu kostí léčených pacientek.**

Prosíme lékaře, aby nahlásili zjištění kostních fraktur u pacientů léčených thiazolidindiony nebo podezření na jakékoli jiné nežádoucí účinky na formuláři CIOMS (ke stažení na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) v oddíle Vybrané informace na webu SÚKL). Adresa pro zaslání: Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, nebo faxem na číslo 272 185 816.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV HLÁŠENÉ V ROCE 2006

Státní ústav pro kontrolu léčiv má povinnost shromažďovat a vyhodnocovat hlášení podezření na nežádoucí účinky z území České republiky. V průběhu roku 2006 bylo veškeré zpracování spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků převedeno do prostředí Centrální databáze nežádoucích účinků SÚKL (CDNÚ), odpovídající všem příslušným evropským a světovým normám a standardům.

V roce 2006 bylo přijato celkem 1 354 primárních hlášení<sup>1</sup>, z čehož 423 (31,2 %) bylo přijato od držitelů rozhodnutí o registraci (MAH's). 911 hlášení zaslali přímo zdravotničtí pracovníci, především lékaři a karmetizační sestry a 20 hlášení (1,48 %) bylo přijato od lékárníků.

Zdroj hlášení	počet	%
MAH's	423	31,24
Lékárníci	20	1,48
Ostatní zdravotničtí pracovníci (lékaři, sestry, hygienické stanice apod.)	911	67,28
<b>Celkem</b>	<b>1 354</b>	<b>100</b>

<sup>1</sup>K nim bylo provedeno 274 následných (follow-up) hlášení

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarmitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovního (100,- Kč).

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospišilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Doc. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 - 0647  
MK ČR E 7101