



VSEBINA

Uporaba antibiotikov pri zdravljenju parodontalne bolezni

Germanij v prehranskih dopolnilih

Novе informacije o zdravilih

UPORABA ANTIBIOTIKOV PRI ZDRAVLJENJU PARODONTALNE BOLEZNI

Doc. dr. Rok Gašperšič, dr. dent. med., specialist parodontolog, Katedra za usne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Parodontalna bolezen in zdravljenje

Parodontalna bolezen je ena najpogostejših vnetnih bolezni pri odraslih in je posledica kopičenja in razmnoževanja bakterij na površini zoba ob robu dlesni. Večinoma se začne kot vnetje dlesni (*gingivitis*), ki se kaže z rdečino, oteklino in krvavitvijo dlesni ob mehanskih dražljajih. Gingivitis šele po daljšem času napreduje v razgradnjo obzobnih tkiv – pozobnice, čeljustne kosti in zobnega cementa (*parodontitis*). Parodontalna bolezen sproži skupek bakterijskih kolonij, obdanih z zunajceličnim polimernim izločkom, ki v vodni raztopini ustvari biofilm, čvrsto pritrjen na površino zoba. Iz zobnih oblog, ki se naberejo ob robu dlesni in v prostoru med dlesnijo in zobom, je bilo osamljenih več 100 različnih vrst bakterij. Čas nemotenega nastajanja, vrste bakterij in gostiteljev odgovor nanje so znani kritični dejavniki, ki odločajo o patogenosti bakterijskih zobnih oblog. Ko je zobnih oblog ob robu dlesni malo in so obzobna tkiva zdrava, so sestavljene večinoma iz grampozitivnih aerobnih mikroorganizmov. Dlesni se vnamejo, ko količina bakterijskih oblog ob njihovem robu preseže določeno kritično vrednost ne glede na sestavo, kar se ob pomankljivem čiščenju zgodi v približno dveh tednih. Z razvojem in napredovanjem bolezni nastanejo obzobni žepi, ki so zaradi vlažnosti, anaerobnega okolja in bogatosti s hranili specifična ekološka niša. Zato se z napredovanjem bolezni spremeni tudi sestava bakterijskih zobnih oblog, tako da je z določenimi oblikami bolezni obzobnih tkiv povezana prisotnost posebnih, večinoma anaerobnih in fakultativno anaerobnih gramnegativnih vrst bakterij *Aggregibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingi-*

valis, *Tannerella forsythia* in spirohete *Treponema denticole*. Bakterije v biofilmu so v stiku z obzobnimi tkivi gostitelja, v katerih sprožijo vnetni odgovor, ne da bi množično prodirale vanje (1).

Gingivitis je začetna in najpogostejša oblika bolezni obzobnih tkiv, prisotna pri več kot 90 % ljudi. Parodontitis se iz gingivitisa razvije le pri nekaterih ljudeh (med 5 in 20 %), njegove značilnosti so razgradnja zobnega ligamenta (pozobnice) in kostnine v neposredni okolici prizadetega zoba in nastanek obzobnih žepov. Po več letih ali desetletjih napredovanja zob zaradi razgradnje pozobnice vzdolž korenine postane majav in na koncu lahko spontano izpade. Hitrost napredovanja parodontalne bolezni (razgradnje obzobnih tkiv) je od posameznika do posameznika različna. V večini primerov je potek razgradnje počasen in oboleli zobje postanejo majavi po več desetletjih, tipično po 50. letu starosti, včasih pa je potek razgradnje obzobnih tkiv hitrejši in zob postane majav in izpade v nekaj letih, lahko že pred 30. letom starosti (2).

Zdravljenje parodontalne bolezni je stopenjsko. V prvi fazi, imenovani *vzročna* ali *oralno-higienska* faza, se s površine zob in iz obzobnih žepov mehansko odstrani večji del bakterijskega biofilma. V tem času je zelo pomembno, da se bolniki tudi sami naučijo natančnega odstranjevanja bakterijskih oblog z roba dlesni. V drugi fazi, ki jo imenujemo *korektivna* ali *kirurška*, se s pomočjo različnih kirurških tehnik obzobne žepe zmanjša, obzobna tkiva pa preoblikuje tako, da je vsakodnevno odstranjevanje bakterijskih oblog olajšano. Tretjo fazo zdravljenja imenujemo *vzdrževalna*, ta traja do smrti. Tudi po aktivnem zdravljenju (oralno-higienski in kirurški fazi) je pri odstranjevanju zobnih oblog potrebna strokovna pomoč, katere obseg je odvisen od stopnje bolezni, sistemskega zdravja, individualne sposobnosti čiščenja in motiviranosti pacienta (3). V večini primerov (več kot 85 %) se s takšnim načinom zdravljenja napredovanje razgradnje obzobnih tkiv ustavi in ohrani večino zob. Le v posamičnih primerih pa parodontalna bolezen kljub zdravljenju napreduje in povzroči izgubo manjšega ali večjega števila zob, lahko tudi vseh (4).

Nacionalni bilten o zdravilih Farmakon izdajata Slovensko farmacevtsko društvo in Slovensko zdravniško društvo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje



Slovensko
farmacevtsko društvo



Slovensko
zdravniško društvo

Naslov uredništva:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

Dunajska 184A, SI-1000 Ljubljana, SLOVENIA

kontaktna oseba: Jelka Dolinar

tel.: 01 569 26 01

fax: 01 569 26 02

e-mail: jelka.dolinar@sfd.si

Odgovorna urednica: Marija Sollner Dolenc

Pomočnik odgovorne urednice: Matija Cevc

Glavni urednik: Martin Možina

Člani: Milena Bergoč Radoha, Boštjan Debeljak, Jurij Fürst, Silvo Koder, Mitja Košnik, Mitja Lainščak, Aleš Obreza, Janez Preželj, Barbara Razinger Mihovec, Lovro Stanovnik

Omejitve mehanskih postopkov zdravljenja parodontalne bolezni

Z opisanim načinom zdravljenja, katerega osnova so mehanski postopki, se bakterijskih zobnih oblog in najbolj patogenih bakterij iz obzobnih žepov ne odstrani povsem, temveč le zmanjša njihovo količino, kar v večini primerov zadošča za ozdravitev vnetja obzobnih tkiv. Odstranitev bakterijskega biofilma s površine zoba je včasih otežena zaradi anatomskih dejavnikov (medkoreninski prostori, konkavitete in brazde zobnih korenin, dentinski tubuli, cementne razjede) in sposobnosti nekaterih bakterij zobnih oblog, da iz obzobnih žepov prodrejo v obzobna tkiva. Nekatero bakterije, ki jih povezujemo z nastankom parodontalne bolezni, naselijo tudi druge predele ustne votline, npr. hrbtišče jezika in nebnice (tonsile palatine), kar poveča možnost ponovne naselitve v obzobnih žepih po mehanski odstranitvi. Nepopolna odstranitev bakterijskih zobnih oblog zaradi anatomskih omejitev in naselitve bakterij v obzobnih tkivih in drugih predelih ustne votline so lahko vzroki za neuspešno zdravljenje predvsem v primerih, ko sta v oblogah bakteriji *Aggregibacter actinomycetemcomitans* in *Porphyromonas gingivalis*. Raziskave so pokazale, da je uspešnost zdravljenja parodontalne bolezni večja, če se doseže popolno in trajno odstranitev teh dveh parodontopatogenih bakterij iz obzobnih žepov in celotne ustne votline (5). K odstranitvi parodontopatogenih bakterij iz obzobnih žepov in ustne votline lahko pomembno prispeva tudi zdravljenje z antibiotiki.

Načini dovajanja antibiotikov pri zdravljenju parodontalne bolezni

Pri zdravljenju parodontalne bolezni z antibiotiki moramo upoštevati, da se parodontopatogene bakterije večinoma razrastejo v kompleksnem biofilmu obzobnega žepa na površini zobne korenine, torej zunaj telesa, kjer so obdane z drugimi bakterijami in zunajceličnim matriksom, kar oteži dostopnost antibiotikov in zmanjša občutljivost zanje.

Prodiranje antibiotika skozi biofilm je v primerjavi s planktonsko kulturo bakterij omejeno, odpornost bakterij proti antibiotikom pa večja. Zato je pred morebitnim antibiotičnim zdravljenjem parodontalne bolezni najprej potrebna klasična mehanska terapija, med katero se z zobnih površin in iz obzobnih žepov čim bolj odstrani biofilm. Pri zdravljenju parodontalne bolezni se antibiotike lahko dovaja sistemsko (*per os*), ob takšnem načinu je treba izbrati antibiotike, ki se dovolj izločajo v obzobni žep z dlesnino tekočino (angl. *gingival fluid*). Antibiotike se lahko dovaja tudi neposredno v obzobni žep, s čimer se v njem lahko doseže večjo koncentracijo in izogne neželenim učinkom, ki lahko nastanejo ob sistemskem dajanju. Gingivalna tekočina iz obzobnih žepov odplavi antibiotike, zato jih je treba za lokalno dovajanje v obzobne žepce ustrezno pripraviti v preparate, ki omogočajo dolgotrajno obstojnost v obzobnem žepu in počasno sproščanje (5). Ugotovljeno je bilo, da brez ustrezne priprave v raztopini ali v gelu vnesen antibiotik v obzobnem žepu v zadostni koncentraciji ostane manj kot minuto (6). Znani pripravki, ki ob vnosu v obzobni žep omogočajo obstojnost in dolgotrajno sproščanje, so minociklin v razgradljivih polimernih mikrosferah (Arestin, OraPharma, Warminster, PA, ZDA), doksiciklin v biorazgradljivem polimeru (Atridox, Block Drug, Jersey City, NJ, ZDA), gel metronidazola (Elyzol Dental Gel, Dumex, Köpenhagen, Danska) in tetraciklin v neresorbilnem plastičnem kopolimeru (Actisite, ALZA, Paolo Alto, CA, ZDA) (5).

Učinkovitost antibiotikov pri zdravljenju parodontalne bolezni

Za zdravljenje parodontalne bolezni so bili uspešno uporabljeni naslednji antibiotiki: tetraciklin, minociklin, doksiciklin, eritromicin, klindamicin, ampicilin, amoksicilin (s klavulonsko kislino ali brez nje), metronidazol in ornidazol za sistemsko dajanje ter tetraciklin, minociklin, doksiciklin in metronidazol za lokalno dajanje. Pri teh antibiotikih so ob sistemskem dajanju dokazali dobro preha-

janje v obzobni žep, saj je bila njihova koncentracija v dlesnini tekočini večja od koncentracije v krvnem serumu. Našteti antibiotiki dobro učinkujejo proti znanim parodontalnim patogenom, nekateri z ožjim spektrom delovanja (amoksicilin), drugi s širšim (tetraciklin, klindamicin, eritromicin). Metronidazol je zelo učinkovit le proti anaerobnim bakterijam, npr. *P. gingivalis*, ni pa učinkovit proti fakultativnemu anaerobu *A. actinomycetemcomitans*. Zaradi številnih različnih bakterij, ki so hkrati v biofilmu obzobnega žepa, je smiselno zdravljenje s kombinacijami antibiotikov, zelo uveljavljena je kombinacija amoksicilina in metronidazola.

Antibiotike za zdravljenje parodontalne bolezni se predpisuje empirično. Izjemoma se pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja izvede mikrobiološko preiskavo, ta je smiselna le, kadar empirično zdravljenje z antibiotiki ni bilo uspešno (5). Sistematična pregleda raziskovalnih prispevkov o učinkovitosti uporabe antibiotikov, ki so bili za zdravljenje parodontalne bolezni predpisani empirično, (7, 8) sta pokazala večjo dodatno korist antibiotične terapije pri bolj razvitih in agresivnejših oblikah parodontalne bolezni, kot najučinkovitejša se je izkazala kombinacija amoksicilina in metronidazola.

Raziskave učinkovitosti lokalnega dajanja antibiotikov v obzobne žepce so pokazale primerljivo učinkovitost klasične mehanske terapije in metronidazolovega gela ter doksiciklina v biorazgradljivem polimeru. Raziskave, v katerih so lokalni antibiotik uporabili kot dodatek mehanski terapiji, so pokazale dodatno izboljšanje kliničnih parametrov ob uporabi minociklina v razgradljivih polimernih mikrosferah (9). Kot zelo smiselna in učinkovita pa se je izkazala uporaba tetraciklina v nerazgradljivem plastičnem kopolimeru v obdobju vzdrževanja, saj so z aplikacijo preparata v obzobne žepce, ki se z mehansko terapijo niso pozdravili, dosegli izboljšanje teh mest, ki je trajalo več kot eno leto (10). Sicer pa je

Tabela 1: Protokoli antibiotične terapije, ki se priporočajo za zdravljenje parodontalne bolezni (prirejeno po van Winkelhoffu in Winklu, 2005).

Antibiotik	Odmerjanje	Spekter bakterij
Metronidazol	250–500 mg, 3-krat dnevno, 7–10 dni	<i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>Treponema spp.</i>
Klindamicin	300 mg, 4-krat dnevno, 7–8 dni	gramnegativni anaerobi
Doksiciklin	100–200 mg, 1-krat dnevno, 7–14 dni	Nespecifična infekcija
Metronidazol + amoksicilin	250–500 mg, 3-krat dnevno, 7 dni 250–500 mg, 3-krat dnevno, 7 dni	<i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> in grampozitivne bakterije
Metronidazol + ciprofloksacin	250–500 mg, 3-krat dnevno, 7 dni 500 mg, 2-krat dnevno, 7 dni	<i>A. actinomycetemcomitans</i> , preobčutljivost proti β -laktamskim antibiotikom Enterični mikroorganizmi

vprašanje o dodatni dolgoročni koristi antibiotične terapije še naprej neodgovorjeno, saj so v večini raziskav dodatno izboljšanje kliničnih parametrov zaradi antibiotikov, ki so bili predpisani v obdobju aktivnega zdravljenja, zaznali le v krajšem obdobju po zdravljenju, po enem letu pa se je ta učinek izničil.

Klinična uporaba antibiotikov pri zdravljenju parodontalne bolezni

Sistemsko dajanje antibiotikov se priporoča pri agresivnih oblikah parodontalne bolezni, ki so večinoma povezane s prisotnostjo patogenih bakterij *A. Actinomycescomitans* in/ali *P. gingivalis* ter v primerih kroničnega parodontitisa, ko ugotovimo, da zdravljenje samo z mehanskim odstranjevanje bakterijskega biofilma ni bilo uspešno. Antibiotike se v večini primerov predpiše po natančni mehanski odstranitvi bakterijskih zobnih oblog. Izjemi sta akutni stanji nekrotizirajoča oblika parodontalne bolezni in parodontalni absces, pri katerih je prodor bakterij v obzobna tkiva obsežnejši, zato se pri teh oblikah parodontalne bolezni najprej predpiše antibiotike, bakterijske obloge z zob pa odstrani kasneje. V večini primerov agresivnega in le v nekaterih primerih kroničnega parodontitisa se torej najprej izvede oralno-higienska faza, po mesecu in pol se oceni njeno učinkovitost in pri slabem odzivu na zdravljenje se še enkrat v eni fazi odstrani bakterijske obloge in predpiše antibiotike. Predpisovanje antibiotikov po oralno-higienski fazi je priporočljivo predvsem pri obzobnih žepih zmerne globine, saj dodatno izboljšanje po antibiotičnem zdravljenju lahko izboljša stanje in kirurško zdravljenje ni potrebno. Kadar pa se po oralno-higienski fazi zaradi zelo globokih obzobnih žepov načrtuje tudi kirurško zdravljenje, se antibiotike predpiše po opravljenih operacijah. Antibiotike se predpiše empirično, smiselno je, da se najprej uporabi kombinacijo metronidazola in amoksicilina, v primeru alergije na amoksicilin pa kombinacijo metronidazola in ciprofloksacina. Odvzem vzorcev za mikrobiološko preiskavo se priporoča ob neučinkovitosti empiričnega antibiotičnega zdravljenja, vzorec bakterijskih zobnih oblog se odvzame iz najglobljega obzobnega žepa v vsakem od štirih čeljustnih kvadrantov. Ker je občutljivost parodontalnih patogenov za antibiotike dobro znana, preverjanje občutljivosti za antibiotike ni potrebno. V tabeli 1 so predstavljeni antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje parodontalne bolezni, odmerjanje in spekter bakterij, ki so jim namenjeni (11). Priporoča se, da se antibiotično zdravljenje podaljša pri ka-

dilcih, pri katerih je prekrvljenost dlesni okrnjena in nastajanje gingivalne tekočine zmanjšano (12).

Lokalno dajanje antibiotikov v obzobne žepse se priporoča v obdobju vzdrževanja. Antibiotike se v obzobne žepse aplicira le pri bolnikih, pri katerih se s klasičnimi postopki prepreči napredovanje bolezni ob večini zob, in sicer le v tiste obzobne žepse, ki dolgoročno kljub rednemu vzdrževanju ne kažejo znakov izboljšanja (5).

Sklep

Pri večini bolnikov s parodontalno boleznijo je klasično zdravljenje z mehanskimi postopki odstranjevanja bakterijskih zobnih oblog učinkovito in antibiotično zdravljenje ni potrebno. V primeru neučinkovitosti mehanskih terapevtskih postopkov se lahko uvede antibiotično zdravljenje. Sistemske antibiotike (amoksicilin in metronidazol) se predpiše pri agresivnem poteku parodontitisa in v primerih kroničnega parodontitisa, ko nam z mehanskimi postopki ne uspe ustaviti napredovanja razgradnje obzobnih tkiv. Kadar se s klasičnimi terapevtskimi postopki doseže ozdravitev parodontitisa ob večini zob, se antibiotike aplicira le v tiste žepse, ki se niso pozdravili. Za to se uporabi posebne pripravke, ki omogočajo dolgotrajno obstojnost in počasno sproščanje v obzobnem žepu. Antibiotično zdravljenje parodontalne bolezni je utemeljeno šele po oziroma ob klasičnem zdravljenju, nikoli pa namesto njega.

Literatura

1. Berezov AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol* 2000 2011; 55: 36–47.
2. Skalerič E, Petelin M, Kovač - Kavčič M, Skalerič U. Potrebe po parodontalnem zdravljenju pri prebivalcih Ljubljane 20 let po prvem pregledu. *Zobozdrav Vestn* 2008; 63: 63–66.
3. Skalerič U, Gašperšič R. Vrstni red stomatološkega zdravljenja s poudarkom na parodontalnem zdravljenju. *Zobozdrav Vestn* 2005; 60: 175–181.
4. Hirschfeld L, Wasserman B. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol* 1978; 49(5): 225–237.
5. Mombelli A. Antibiotics in periodontal therapy. In: Lang NP, Lindhe J, eds. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 5th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008: 882–897.
6. Goodson JM. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *J Dent Res* 1989; 68: 1625–1632.
7. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 136–159.
8. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 115–181.
9. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, Caton J, Cochran DL, Drisko CH, Fiorellini JP, Giannobile WV, Grossi S, Guerrero DM, Johnson GK, Lamster IB, Magnusson I, Oringer RJ, Persson GR, Van Dyke TE, Wolff LF, Santucci EA, Rodda BE, Lessem J. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol* 2001; 72: 1535–1544.
10. Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Drisko CL, Cobb CM, Kiloy WJ, Caton JG, Lowenguth RA, Quinones C,

Encarnacion M, Knowles M. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: maintenance response. *J Periodontol* 1995; 66: 708–715.

11. Cvetko E, Skalerič U. Indikacije za sistemsko antibiotično zdravljenje parodontalne bolezni. *Zobozdrav Vestn* 2008; 63: 81–89.
12. Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Microbiological diagnostics in periodontics. *Periodontology* 2000 2005; 39: 40–52.

GERMANIJ V PREHRANSKIH DOPOLNILIH

Izr. prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Germanij je element IV. skupine periodnega sistema, ki ga je že pred odkritjem na osnovi periodnega sistema skupaj z njegovimi lastnostmi, napovedal ruski kemik Dmitrij Iva-novič Mendeljejev. Ker je v periodnem sistemu pod silicijem, so fizikalno-kemične lastnosti germanija najbolj podobne prav temu elementu, veliko manj pa kositrju, ki je tipična kovina. V naravi je razširjen tako rekoč povsod v koncentracijah okrog 7 mg/kg v zemeljski skorji, 0,05–0,1 g/kg v morjih, površinskih vodah in pitni vodi. Večina rastlinske hrane vsebuje manjše količine germanija, ki običajno ne presegajo 2 mg/kg. Dnevni vnos predvsem v obliki anorganskih oksospojnin znaša 0,35–3,7 mg. Germanijeve spojine se iz prebavnega trakta hitro in v veliki meri absorbirajo. Plazemske koncentracije, preračunano na elementni germanij, znašajo približno 0,2 mg/kg. Germanij se koncentriira v ledvicah (9,0 mg/kg) in nekaterih predelih centralnega živčevja. Nižje koncentracije so v preostalih tkivih, na primer v skeletnem mišičju (3 g/kg). Izločanje poteka večinoma z urinom s kinetiko prvega reda in razpolovnim časom 2,3 h (1, 2).

O biološkem pomenu germanijevih spojin je le malo relevantnih podatkov. Ker je po lastnostih podoben siliciju, bi lahko v višjih koncentracijah oviral procese, pri katerih so udeleženi silikati (esencialni pri rastlinah, verjetno neesencialni pri višjih živalih in ljudeh). Raziskave na živalih in pri ljudeh so pretežno usmerjene v proučevanje organskih germanijevih spojin, derivatov bis-karboksietilgermanijevoga seskvioksida in ga najdemo tudi pod imeni organski germanij, Ge-132, propagermanij in germanijev seskvioksid. Zadnje ime srečujemo najpogosteje, zato ga bom uporabljal tudi v tem prispevku. Germanijev seskvioksid je v zadnjem obdobju tudi oblika, ki se najpogosteje pojavlja v prehranskih dopolnilih.

Raziskave germanijevih spojin so se začele v sedemdesetih in osemdesetih letih prejšnjega stoletja na Japonskem in so še zdaj precej omejene na vzhodnoazijsko območje. Kot »čudežno zdravilo za vse bolezni« naj bi se uporabljale za zdravljenje rakavih bolezni, kroničnih virusnih infekcij, osteoartritisa, alergij, depresije, ciroze, bolezni srca, osteoporoze, kot sredstva za zniževanje povišanega krvnega tlaka, analgetik, za preprečevanje zastrupitev s težkimi kovinami ipd. (3, 4). Poleg tega naj bi bil germanij v človeškem organizmu esencialni element (5). Nobena od zgoraj omenjenih indikacij ni podprta z resnimi kliničnimi študijami oziroma so se nekateri učinki kazali le v bolj ali manj kakovostno izvedenih testih *in vitro*. Največ raziskav je bilo narejenih na področju organogermanijevih protitumornih učinkovin v povezavi s spodbujanjem imunskega odziva, ki bodo nekoliko podrobneje predstavljene v nadaljevanju (2, 6). Druge trditve, ki jih je zapisal že dr. Asai (ustanovitelj Asai Germanium research Institute) (3) in jih pogosto nepreverjeno navajajo proizvajalci germanijevega seskvioksida, npr. dr. Levine (Nutricology inc.), za svoje pripravke, ne temeljijo na resnih dokazih (7). Pogost argument proizvajalcev za pomembnost germanija v živem svetu je tudi povsem nesmiselna trditev, da so številni elementi 4. periode pomembni makro- in mikroelementi (K, Ca, Fe, Cr, Mn, Cu, Co, Zn, Ni, Se), saj sta v isti periodi tudi izrazito toksični arzen in neesencialni brom [6, 7].

Germanij se ne uvršča med esencialne elemente, saj ne izpolnjuje niti ene izmed zahtev, ki so značilne za to skupino elementov. Dnevne potrebe organizma po germaniju niso znane, nobenih podatkov ni o tem, v katerih biokemičnih procesih bi bil lahko vključen, prav tako ne obstajajo podatki o posledicah njegovega pomanjkanja. Tudi če bi se v prihodnosti dokazala esencialnost germanija, ne bo potrebe po nadomeščanju, saj s hrano vnesene dnevne količine zagotovo pokrijejo vse potrebe organizma.

Germanijev seskvioksid in strukturno zanimivo spojino spirogermanij [8] so zaradi začetnih spodbudnih testiranj *in vitro* na različnih rakavih celičnih linijah vključili v klinične študije, ki pa so jih v fazi II zaradi neučinkovitosti pri raku na dojki, ledvicah in prostati ter napredovalem pljučnem raku končali. Pri spirogermaniju so opazili le rahlo in klinično nepomembno sinergistično delovanje v kombinaciji s cisplatinom oziroma 5-fluorouracilom, ne pa tudi z doksorubicinom ali metotretksatom pri zdravljenju kolorektalnega in urotelijskega karcinoma. Kljub poskusom optimizacije strukture in sin-

teze obsežne serije organogermanijevih spojin, zlasti derivatov germanijevega seskvioksida, bistvenega izboljšanja lastnosti ni bilo opaziti [4, 8, 9].

Toksičnost germanijevih spojin je na splošno relativno majhna in je odvisna od strukture molekule. Anorganske spojine germanija, na primer germanijev dioksid, so bolj toksične od organogermanijevih spojin, najbolj resni zapleti pri ponavljajočih se velikih odmerkih so poškodbe ledvic, v katerih se germanij kopiči. Vrednosti LD₅₀ za germanijev dioksid in germanijev seskvioksid po peroralni aplikaciji sta bili izmerjeni na miših in sta 6,3 g/kg oziroma 12,5 g/kg. V literaturi je opisanih več resnejših zastrupitev, nekatere so se končale tudi s smrtjo. Skupno vsem primerom je vnašanje germanijevega dioksida skozi daljše časovno obdobje, pri čemer je celotna vnesena količina presežala 15 g. Dnevni vnos je v vseh primerih presežal 200 mg. Poleg odpovedi ledvic so se pojavili še drugi znaki zastrupitve, ki so precej neznaki: slabost, bruhanje, izguba apetita, zmanjšanje telesne mase, utrujenost, mišična slabost, centralne in periferne nevropatije. Mehanizem toksičnega delovanja na molekularnem in celičnem nivoju še ni raziskan, trenutne hipoteze kažejo v smer toksičnega delovanja germanijevih spojin in motnje funkcije mitohondrijev. Mnenja o toksičnosti germanijevega seskvioksida so različna, čeprav je tudi pri njegovi dolgotrajni uporabi prišlo do zastrupitev [1, 4, 10, 11, 12]. Zagovorniki njegove uporabe trdijo, da je vzrok za toksičnost prisotnost anorganskih nečistot ali neustrezno odmerjanje [13, 14], vendar za to ni nobenih pravih dokazov. Pri spirogermaniju pri uporabljenih odmerkih ni bilo opaziti poškodb ledvic, pojavili pa so se znaki nevrotoksičnosti: parastezije, vrtoglavica, ataksija. V testih na miših in podganah niso opazili, da bi bile germanijeve spojine teratogene oziroma kancerogene [15].

Glede na navedene podatke lahko sklenemo, da uporaba prehranskih dopolnil z germanijevimi spojinami, ki je razširjena zlasti v vzhodni Aziji in deloma v ZDA, nima nobene racionalne podlage. Trditve o njihovi uporabnosti ne temeljijo na rezultatih kakovostnih študij, prav tako za izdelke, ki se lahko naročijo po svetovnem spletu, ne moremo zagotoviti, da so kakovostni in da res vsebujejo germanijeve spojine, ki jih navajajo. O delovanju in potencialnih koristih in nevarnostih uživanja germanijevih dopolnil za zdaj vemo še premalo, da bi lahko zagotavljali ustrezno korist in varnost. Čeprav so germanijeve spojine relativno malo toksične, obstajajo primeri, ki so se po

dolgotrajnem vnašanju omenjenih substanc končali tragično.

Literatura

1. Lukevics E, Ignatovics L: ³²Ge Biological activity of organogermanium compounds, v Gielen M, Tiekink ERT: *Metallotherapeutic drugs & metal-based diagnostic agents*, Wiley, 2005, 279–295.
2. Rosenberg E: Germanium: environmental occurrence, importance and speciation. *Rev Environ Sci Biotechnol* 2009, 8, 29–57.
3. Asai K: *Miracle_cure_organic_germanium*, dostopno [avgust 2010]=na: http://www.internationalssunrise.com/new/download/Miracle_Cure_-_Organic_Germanium_-_Kazuhiro_Asai_PhD.pdf
4. Chase TA, Johns Cupp M, Tracy TS: Germanium, v Johns Cupp M, Tracy TS: *Dietary supplements; Toxicological and clinical pharmacology*, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2003, 197–207.
5. Peng X, Lingxia Z, Schrauzer GN, et al. Selenium, boron, and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease. *Biol Trace Elem Res* 2000, 77, 193–197.
6. Goodman S: Therapeutic effects of organic germanium. *Med Hypothesis* 1988, 26, 207–215.
7. Levine SA: Organic germanium, A novel dramatic immunostimulant. *J Orthomol Med* 1987, 2, 83–87.
8. Ajani JA, Faintuch JS, McClure RM, et al. Phase II study of spirogermanium in patients with advanced colorectal carcinoma. *Invest New Drugs* 1986, 4, 385–387.
9. Zhang CL, Li TH, Niu SH, et al. Synthesis and evaluation of novel organogermanium sesquioxides as antitumor agents. *Bioinorg Chem Appl*, 2009, Article ID 908625, 8 strani. doi:10.1155/2009/908625
10. Obara K, Saito T, Yamakage K, et al. Germanium poisoning: clinical symptoms and renal damage caused by long-term intake of germanium. *Jpn J Med* 1991, 30, 67–72.
11. Van der Spoel JJ, Stricker BH, Esseveld MR, et al. Dangers of dietary germanium supplements. *Lancet* 1990, 336, 117.
12. Asaka T, Nitta E, Machifuchi T, et al. Germanium intoxication with sensory ataxia. *J Neurol Sci* 1995, 130, 220–223.
13. Kaplan BJ, Parish WW, Andrus GM, et al. Germane facts about germanium sesquioxide: I. Chemistry and anticancer properties. *J Altern Complement Med* 2004, 10, 337–344.
14. Kaplan BJ, Parish WW, Andrus GM, et al. Germane facts about germanium sesquioxide: II. Scientific error and misrepresentation. *J Altern Complement Med* 2004, 10, 345–348.
15. Gerber GB, Leonard A: Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of germanium compounds. *Mutat Res* 1997, 387, 141–146.

NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

Anja Prešern, dr. med. in Milena Radoha Bergoč, mag. farm., Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

Motnje v preskrbi z zdravilom Apidra (insulin glulisin)

Imetnik dovoljenja za promet je obvestil Evropsko agencijo za zdravila (EMA) o moteni preskrbi trga z zdravilom Apidra (vložki Apidra s 3 ml raztopine za injiciranje in napolnjeni injekcijski peresnik Apidra SoloStar). Pričakujemo, da bo v Sloveniji preskrba **motena od 1. novembra 2011 do predvidoma začetka leta 2012**.

Zdravilo je hitrodelujoči analog inzulina, na voljo kot raztopina za injiciranje v vialah (ni na trgu RS), vložkih in napolnjenih injekcij-

skih peresnikih, uporablja pa se za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih šest let ali več, ki imajo diabetes in potrebujejo zdravljenje z inzulinom. Zdravilo se uporablja kot subkutana injekcija tik pred obroki ali kmalu po njih ali v obliki stalne subkutane infuzije s črpalko.

Motnja v preskrbi je posledica tehnične okvare na mestu proizvodnje (Frankfurt, Nemčija) julija letos, ki je vzrok za začasno prekinitev proizvodnje.

Zdravniki so bili o moteni preskrbi z zdravilom seznanjeni z neposrednim obvestilom, s katerim so bili tudi obveščeni, da veljajo v času pomanjkanja naslednja priporočila:

- Bolnik lahko preide na drug hitrodelujoči inzulin analog, kot sta Humalog (insulin lispro) ali NovoRapid (insulin aspart). Prehod na drugo vrsto ali znamko inzulina je treba opraviti pod strogim zdravniškim nadzorom in s pozornim spremljanjem ravnih glukoze v krvi.
- Kadar drugi hitrodelujoči inzulin analogi niso na voljo ali niso primerni, lahko bolniki preidejo na navadni kratkodelujoči humani inzulin, kot sta enakovredna lokalno dostopna navadna humana inzulina Actrapid HM in Humulin R. V primerjavi z inzulinom Apidra začnejo navadni humani inzulini delovati pozneje in imajo daljši čas delovanja, zato sta pri prehodu na drug inzulin potrebna neposreden zdravniški nadzor ter pogostejše spremljanje ravnih glukoze v krvi in po potrebi prilagajanje odmerka.

Ob obisku pri zdravniku bodo bolniki glede prehoda na navadne kratkodelujoče humane inzuline oziroma na druge hitrodelujoče inzulinse analoge prejeli informativni listič z naslednjimi napotki:

- zelo pomembno je, da redno in pogosto nadzorujete raven krvnega sladkorja – predvsem v prvih tednih po uvedbi novega inzulina. S tem zagotovite ustrezen nadzor glikemije in po potrebi prilagajate odmerke.
- Pred uporabo novega zdravila preberite Navodilo za uporabo.
- Če imate zaradi prehoda na drug inzulin kakršne koli težave oziroma se slabo počutite, se posvetujte s svojim zdravnikom. Pri resnih težavah (pri npr. povsem nenadzorovani ravnih krvnega sladkorja) ali smrtno nevarnem stanju poiščite nujno medicinsko pomoč.

Pomembnejša opozorila ob prehodu na navadne kratkodelujoče humane inzuline:

- ker začnejo navadni kratkodelujoči humani inzulini delovati pozneje in imajo daljši čas delovanja kot inzulin Apidra, bo

morda treba prilagoditi odmere in čas injiciranja.

Pomembnejša opozorila ob prehodu na druge hitrodelujoče inzulinse analoge so:

- Inzulin Apidra in drugi hitrodelujoči inzulin analogi so si sicer podobni, vendar pa krvnega sladkorja ne nadzorujejo popolnoma enako. Zato se, preden boste prvič uporabili drug hitrodelujoči analogni inzulin, posvetujte s svojim zdravnikom – predvsem se pozanimajte o morebitnih vplivih tega prehoda na urejenost krvnega sladkorja. Zdravnik vam bo svetoval tudi glede odmerka novega inzulina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v času motene preskrbe ponuja zdravnikom, ki bodo nadzirali prehod na druge načine zdravljenja, podporni program, hkrati pa je zdravstvenim delavcem in bolnikom za vsa vprašanja na voljo klicni center na telefonski številki 080 10 65.

Za več informacij si oglejte spletno stran Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/09/WC500112781.pdf.

EMA potrdila pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem za zdravilo Champix (vareniklin)

Evropska agencija za zdravila je potrdila, da ostaja razmerje med koristjo in tveganjem za zdravilo Champix, indicirano pri odvajanju od kajenja pri odraslih, kljub rahlo večjemu tveganju za srčno-žilne neželene učinke ugodno.

Zdravilo ima dovoljenje za promet v EU od leta 2006, podatki o zdravilu pa že vključujejo informacije o srčno-žilnih neželenih učinkih.

Učinkovitost zdravila pri prenehanju kajenja je posledica delno agonističnega delovanja vareniklina na nikotinskih receptorjih $\alpha 4\beta 2$, kjer njegova vezava zadostuje za ublažitev simptomov hlepenja in odtegnitve (agonistično delovanje), hkrati pa s preprečevanjem vezave nikotina na receptorje $\alpha 4\beta 2$ zmanjšuje s kajenjem povezana občutka okrepitev in ugodja (antagonistično delovanje).

Povečano poročanje o srčno-žilnih zapletih so ugotovili pri rezultatih metaanalize, objavljene julija letos v *Canadian Medical Association Journal*, v kateri so iz 14 randomiziranih kliničnih preizkušanj analizirali število srčno-žilnih dogodkov pri skupaj 8.216 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Champix ali placebo. Neželeni dogodki, o katerih so poročali, so miokardni infarkt, možganska kap, motnje srčnega ritma, srčno popuščanje in smrt zaradi srčno-žilnih težav. Rezultati metaanalize kažejo, da so bili neželeni dogodki pri obeh skupinah redki,

da pa je bilo **število dogodkov v skupini, ki je prejela zdravilo, nekoliko višje** (1,06 % ali 52 od 4.908 bolnikov je imelo neželen dogodek) **kot v skupini s placebom** (0,82 % ali 27 od 3.308 bolnikov je imelo neželen dogodek).

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je ugotovil številne pomanjkljivosti metaanalize: majhno število zapisanih neželenih dogodkov, tip upoštevanih neželenih dogodkov, večjo prevalenco prekinitve zdravljenja v skupini s placebom, manjše podatke o časovnem pojavu dogodkov in izključitev študij, v katerih nihče od vključenih ni imel neželenega dogodka, zaradi česar Odbor tudi ni mogel narediti gotovega sklepa te metaanalize.

CHMP je pozval imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, naj **v podatke o zdravilu vključi več informacij o srčno-žilnih neželenih učinkih** zdravila.

Za več informacij si oglejte spletno stran Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109177.pdf.

Cubicin (daptomicin) – tveganje za eozinofilno pljučnico

Cubicin (daptomicin) je indiciran za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv, infektivnega endokarditisa desne strani, povzročena z bakterijo *Staphylococcus aureus*, in bakteriemije z bakterijo *Staphylococcus aureus* (SAB) v povezavi z infektivnim endokarditisom desne strani ali z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv.

Imetnik dovoljenja za promet je z neposrednim obvestilom zdravstvene delavce opozoril na tveganje za eozinofilno pljučnico pri zdravljenju z daptomicinom. Odkar je daptomicin leta 2006 pridobil dovoljenje za promet, iz Evrope in drugih delov sveta poročajo o eozinofilni pljučnici in pljučni eozinofiliji v povezavi z njegovo uporabo. Čeprav je pri večjem delu opisanih primerov šlo za bolnike, ki so daptomicin prejeli za neodobrene indikacije, so tudi uporabo daptomicina pri odobrenih indikacijah povezovali s povečanim tveganjem. Natančna incidenca eozinofilne pljučnice zaradi daptomicina sicer ni znana, spontana poročila pa so za zdaj zelo redka (< 1/10.000 bolnikov).

Najpogostejši simptomi eozinofilne pljučnice vključujejo kašelj, zvišano telesno temperaturo in dispnejo. Izvidi diagnostičnih preiskav vključujejo povečano število eozinofilcev v pljučnem tkivu oziroma v vzorcu bronhoalveolarne lavaže in difuzne infiltrate na rentgenski sliki prsnega koša. Pri zvišanem številu eozinofilcev v periferni krvi

in ugotovljenih pljučnih infiltratih je treba postaviti klinični sum na eozinofilno pljučnico, vendar je treba vedeti, da je bilo v nekaterih primerih eozinofilne pljučnice število eozinofilcev v periferni krvi normalno, tako da odsotnost periferne eozinofilije ne izključuje diagnoze eozinofilne pljučnice.

Takojšnje prepoznavanje kliničnega sindroma in njegove povezanosti z daptomicinom je zelo pomembno za zdravljenje teh bolnikov. V večini doslej poročanih primerih se je eozinofilna pljučnica razvila po dveh tednih zdravljenja. V hudih primerih lahko pride do hipoksičnega dihalnega popuščanja in celo potrebe po mehanski ventilaciji. Klinični ukrepi vključujejo prekinitev zdravljenja in pogosto začetek zdravljenja z glukokortikoidi.

Tveganje za trombembolijo pri peroralnih kontraceptivih, ki vsebujejo drospirenon

Novi epidemiološke študije kažejo, da je **tveganje za venko trombembolijo pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, ki vsebujejo drospirenon, večje kot pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, ki vsebujejo levonorgestrel (tako imenovanih kontraceptivih druge generacije), in je podobno tveganju pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, ki vsebujejo dezogestrel ali gestoden (tako imenovanih kontraceptivih tretje generacije).**

Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je pregledala vse razpoložljive podatke, vključno z nedavnimi objavami in podatki o dodatnih analizah glede tveganja za venko trombembolijo, povezano z jemanjem peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo drospirenon in etinilestradiol, kot sta zdravili Yasmin in Yasminelle.

Ocena ni spremenila sklepa, da je **tveganje za venko trombembolijo** pri katerem koli kombiniranem peroralnem kontraceptivu **zelo majhno**. PhVWP je sklenila, da podatki kažejo na povezavo med kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drospirenon, in večjim tveganjem za venko trombembolijo v primerjavi s peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel, in da je tveganje lahko podobno kot pri kontraceptivih tretje generacije.

EMA še poudarja, naj ta ocena ne služi kot razlog za prekinitev jemanja peroralnih kontraceptivov z drospirenonom ali katerih koli drugih peroralnih kontraceptivov.

Peroralni kontraceptivi, ki imajo dovoljenje za promet v RS: Linatera, Liofora, Palandra, Yarina, Yaz, Yasminelle

Za več podatkov glejte: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106708.pdf.

EMA priporoča omejitve uporabe zdravila Multaq (Dronedaron)

V prejšnji številki Farmakona smo vas obvestili o spremembi podatkov zdravila Multaq zaradi neželenih učinkov zdravila na jetra, zdaj pa vas obveščamo o omejitvi indikacij tega antiaritmika zaradi resnih srčno-žilnih dogodkov.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je po prejemu poročil o resnih okvarah jeter in resnih srčno-žilnih dogodkov začel pregled celotnega razmerja koristi/tveganja zdravila Multaq. Sklenil je, da ostaja razmerje med koristjo in tveganjem zdravila pozitivno **le za omejeno populacijo bolnikov s paroksizmalno ali persistentno atrijsko fibrilacijo** in zato priporoča omejitve njegove uporabe.

Zdravilo se sme predpisovati le za vzdrževanje sinusnega ritma pri bolnikih s paroksizmalno ali persistentno atrijsko fibrilacijo po uspešni kardioverziji. Zaradi **povečanega tveganja neželenih dogodkov na jetrih, pljučih in srčno-žilnem sistemu** lahko zdravljenje z zdravilom Multaq začnemo šele po razmisleku o zdravljenju z drugimi zdravili. Pri bolnikih, ki trenutno jemljejo zdravilo, naj zdravniki ob naslednjem obisku pretehtajo ustreznost zdravljenja.

Pregled zdravila je bil sprožen januarja letos, obseg pregleda pa so julija letos razširili tudi na oceno podatkov študije PALLAS, ki so jo zaradi pojava resnih srčno-žilnih dogodkov (kapi ali miokardnega infarkta) predčasno končali. V študiji PALLAS so zdravilo primerjali s placebom pri bolnikih, starejših od 65 let, s stalno atrijsko fibrilacijo. Čeprav se populacija, zajeta v študijo, ne ujema s populacijo, za katero je zdravilo odobreno, je CHMP izrazil zaskrbljenost glede izida študije in je zato pregled zdravila razširil na podatke o srčno-žilnih dogodkih, poleg tega pa tudi na podatke o neželenih učinkih na pljuča.

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov je CHMP sklenil, da obstaja ob uporabi zdravila Multaq skladno z navodili za predpisovanje večje tveganje za poškodbe jeter in pljuč. Glede srčno-žilnega tveganja je Odbor sklenil, da koristi zdravila odtehtajo z njim povezana tveganja pri bolnikih z nepermanentno atrijsko fibrilacijo pod pogojem, da se za zmanjšanje tveganja za okvare jeter, pljuč in srca podatke o zdravilu ustrezno dopolni.

- Zdravljenje z zdravilom Multaq je omejeno na bolnike s paroksizmalno ali persistentno atrijsko fibrilacijo, ko je bil dosežen sinusni ritem. Zdravilo ni več indicirano pri bolnikih, pri katerih je atrijska fibrilacija še prisotna.
- Zdravljenje lahko začne in nadzoruje le specialist po proučitvi možnosti zdravljenja z drugim antiaritmikom.
- Zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih s permanentno atrijsko fibrilacijo, srčnim popuščanjem ali sistolično disfunkcijo levega prekata.
- Če se pojavi atrijska fibrilacija, je treba razmisliti o opustitvi zdravljenja.
- Pri bolnikih, pri katerih so se po zdravljenju z amiodaronom (drugim antiaritmikom) pojavile okvare jeter ali pljuč, se zdravila ne sme uporabljati.
- Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Multaq, je treba redno pregledovati delovanje pljuč, jeter in srčni ritem. Prve tedne zdravljenja je treba pregledovati predvsem delovanje jeter.

Za več informacij si oglejte spletno stran Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/09/WC500112800.pdf

in Farmakon

http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/farmakon_junij_2011.pdf.

Paracetamol za intravensko uporabo (raztopina za infundiranje) – tveganje za napake pri odmerjanju pri dojenčkih in otrocih

Paracetamol raztopina 10 mg/ml za infundiranje se uporablja za:

- kratkotrajno zdravljenje zmerne bolečine, predvsem po kirurških posegih,
- kratkotrajno zdravljenje zvišane telesne temperature, kadar je intravenska uporaba za zdravljenje bolečine ali zvišane telesne temperature zaradi urgentnosti upravičena in/ali kadar druge poti uporabe niso možne.

Na našem trgu je na podlagi dovoljenja za vnos na voljo zdravilo Perfalgan 10 mg/ml raztopina za infundiranje.

Poročali so o napakah pri uporabi teh zdravil (medication error), katerih posledica je bilo preveliko odmerjanje zdravila, predvsem pri dojenčkih in otrocih. Napake so se zgodile, ker je odmerek predpisan v mg, zdravilo pa se odmerja v ml. Če otrok pomotoma dobi enako število ml, kot je predpisano v mg, prejme 10-kratni odmerek paracetamola, kar pa je lahko usodno.

Prosimo, bodite pozorni, da 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg paracetamola ter da je pri odmerjanju zdravila

Tabela odmerkov pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg:

Telesna masa (kg)	Predpisan odmerek (mg)	Volumen za infundiranje (ml)
1	7,5	0,75
2	15	1,5
3	22,5	2,25
4	30	3
5	37,5	3,75
6	45	4,5
7	52,5	5,25
8	60	6
9	67,5	6,75

Povzetek odmerjanja glede na telesno maso

Telesna masa (kg)	Enkratni odmerek	Največji dnevni odmerek	Najmanjši presledek med dvema odmerkoma
≤10	7,5 mg/kg (7,5 ml raztopine/kg)	30 mg/kg (3 ml raztopine/kg)	4 ure
>10 in ≤ 33	15 mg/kg (1,5 ml raztopine/kg)	60 mg/kg (6 ml raztopine/kg), ne sme preseči 2 g (200 ml).	4 ure
>33 in ≤ 50	15 mg/kg (1,5 ml raztopine/kg)	60 mg/kg (6 ml raztopine/kg), ne sme preseči 3 g (300 ml).	4 ure
>50	1 g (1 viala)	4 g (400 ml)	4 ure

pri dojenčkih in otrocih potrebna še dodatna previdnost.

Odmerek je predpisan glede na telesno maso bolnika. Povzetek glavnih značilnosti zdravila za odmerjanje pri donošenih novorojenčkih, dojenčkih in otrocih, ki tehtajo manj kot 10 kg, navaja naslednje odmerke: Odmerek (enkratno odmerjanje): ena intravenska infuzija v odmerku 7,5 mg/kg, to je 0,75 ml raztopine/kg telesne mase.

Režim odmerjanja: največ 4 odmerke na 24 ur s presledki najmanj 4 ure med posameznimi infuzijami.

Največji dnevni odmerek: ne sme preseči 30 mg/kg (3 ml/kg) v 24 urah.

Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri nedonošenčkih ni na voljo.

Za pripravo odmerkov pri otrocih naj se uporablja manjše pakiranje, to je 50 ml (zdravilo je na voljo tudi v pakiranju po 100 ml). Priporoča se skrbno spremljanje, da bolnik ne bi dobival še drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol, ter prehod na peroralno zdravilo takoj, ko je mogoče.

Presledek med posameznimi infuzijami mora biti najmanj 4 ure, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa 6 ur. Preveliko odmerjanje lahko povzroči hepatotoksične učinke. Se posebej veliko je tveganje za poškodbe jeter pri starejših bolnikih, otrocih, bolnikih z okvaro jeter, alkoholikov, podhranjenih bolnikih in bolnikih, ki prejemajo induktorje encimov. Simptomi se pojavijo v 24 urah in

vključujejo slabost, bruhanje, anoreksijo, bledico in bolečine v trebuhu.

Vir: <http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/Drug%20Safety%20Newsletter%2042%20-%20final%20-%20June%202011.pdf>.

Revatio (sildenafil) – povečano tveganje za umrljivost pediatričnih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) pri odmerkih, ki so večji od priporočenih

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zdravstvene delavce z neposrednim obvestilom opozoril na upoštevanje odmerjanja pri otrocih, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Zdravilo je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo ter za zdravljenje pediatričnih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, starih od enega do 17 let. Pri otrocih se je učinkovitost boljšega prenašanja telesnega napora, izboljšane hemodinamike, pokazala pri idiopatski pljučni arterijski hipertenziji in pljučni hipertenziji, povezani s prirojenim obolenjem srca.

Zdravstveni delavci so bili obveščeni, da so v klinični študiji zdravila Revatio za zdravljenje PAH pri pediatričnih bolnikih z odmerki od 10 do 80 mg trikrat na dan v skupini, ki je prejela večje odmerke, opazili povečano tveganje za umrljivost kot v skupini, ki je prejela manjše odmerke. Predpisovalce zdravila zato opozarjajo:

- Naj ne uporabljajo odmerkov, ki so večji od odmerkov, priporočenih v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC).
- Če so predpisani odmerki pri vaših bolnikih trenutno večji od odmerkov, priporočenih v SmPC, naj se v primernem časovnem obdobju zmanjšajo do priporočenih vrednosti, skladno z vašo medicinsko presojo o bolnikovem stanju.
- Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike med prvimi 17 letom starosti, ≤ 20 kg je 10 mg (1 ml sestavljene suspenzije) trikrat na dan, za bolnike, težje od 20 kg, pa je odmerek 20 mg (2 ml sestavljene suspenzije ali 1 tableta) trikrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s PAH se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih.

EMA začela pregled razmerja med koristjo in tveganjem za zdravilo Revlimid (lenalidomid)

Evropska agencija za zdravila (EMA) je potrdila, da ostaja razmerje med koristjo in tveganjem za zdravilo Revlimid (lenalidomid) znotraj odobrene populacije bolnikov pozitivno, hkrati pa želi opozoriti zdravnike na tveganje pojava novih rakavih obolenj kot posledice zdravljenja z zdravilom.

Zdravilo Revlimid v kombinaciji z deksametazonom je indicirano za zdravljenje multiplega mieloma pri bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje.

Postopek pregleda so sprožili zaradi večje pojavnosti drugih primarnih malignih obolenj, ki so jih opazili v treh kliničnih študijah pri bolnikih z novo diagnosticiranim multiple myelomom, zdravljenih sočasno z lenalidomidom in drugimi zdravili. Študije so pokazale štirikrat večje število novih rakavih obolenj pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Revlimid, vključno s solidnimi tumorji, hematološkimi raki in raki imunskega sistema. Čeprav so študije izvedli pri bolnikih, za katere zdravilo ni odobreno, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) izrazil zaskrbljenost, da so rezultati lahko pomembni tudi za odobreno populacijo bolnikov.

Odbor je pretehtal koristi zdravila in tveganja za odobreno populacijo. Pregledali so vse razpoložljive podatke o novih rakavih obolenjih v odobreni populaciji, skupaj s podatki iz študij, in podatke iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

CHMP je sklenil, da koristi zdravljenja znotraj odobrene indikacije, zlasti izboljšano preživetje, odtehtajo z njim povezana tveganja, in svetoval, da je treba podatke o zdravilu posodobiti z opozorilom

za zdravnike glede tveganja za nova rakava obolenja.

Za več informacij si oglejte spletno stran Evropske agencije za zdravila
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/09/WC500112820.pdf.

Sprycel (dasatinib) – tveganje za pojav pljučne arterijske hipertenzije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zdravstvene delavce z neposrednim obvestilom opozoril, naj natančno upoštevajo navodila za zmanjšanje tveganja za pojav pljučne arterijske hipertenzije (PAH). V povezavi z zdravljenjem z dasatinibom so namreč poročali o primerih PAH, pri čemer so z desnostransko srčno kateterizacijo ugotovili nekaj primerov prekapilarne PAH. O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom, in sicer tudi več kot eno leto po njegovi uvedbi. Bolniki, pri katerih so med zdravljenjem z dasatinibom poročali o pojavu PAH, so se pogosto sočasno zdravili z drugimi zdravili ali pa so poleg osnovne maligne bolezni imeli še druge bolezni. Pri nekaterih bolnikih s PAH so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov. Dasatinib je citostatik iz skupine zaviralcev protein-kinaze in se uporablja za zdravljenje kronične mieloične levkemije in akutne limfoblastne levkemije.

Priporočila za zmanjšanje tveganja so:

- Pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom je pri bolniku treba ovrednotiti znake in simptome že prisotne srčno-pljučne bolezni.
- Pri vsakem bolniku, ki ima simptome srčne bolezni, je treba na začetku zdravljenja narediti ehokardiografijo. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno ali pljučno bolezen pa je treba presoditi, ali je ehokardiografija potrebna.
- Če se po uvedbi zdravljenja z dasatinibom pojavita dispneja in utrujenost, je pri bolniku najprej treba iskati pogoste vzroke teh stanj (npr. plevralni izliv, pljučni edem, anemija, pljučni infiltrati).
- V času diagnostičnega postopka dispneje in utrujenosti je treba odmerek dasatiniba zmanjšati ali zdravljenje z njim prekiniti.
- Če po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja ni izboljšanja ali za stanje ni ustreznega pojasnila, je treba posumiti na PAH.
- Diagnostiko PAH je treba izvesti po običajnih smernicah.
- Če je potrjena PAH, je treba zdravljenje z dasatinibom končati.
- Bolnike z ugotovljeno PAH je treba spremljati v skladu s smernicami.

EMA priporoča uvedbo nove kontraindikacije za svečke s terpeni

Evropska agencija za zdravila (EMA) priporoča posodobitev podatkov o zdravilih v obliki svečk, ki vsebujejo terpe, glede novih kontraindikacij: **uporaba zdravila ni priporočena pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, pri otrocih z anamnezo vročinskih krčev ali epilepsije in pri otrocih z nedavno anamnezo anorektalne lezije.**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je sklenil, da obstaja pri tej skupini bolnikov tveganje ob uporabi zdravila, vključno z nevrološkimi motnjami, zlasti konvulzij, in pa tveganje za anorektalne lezije.

Svečke, ki vsebujejo derivate terpena (vključno s kafro, cineolom, niaoulijem, zeljo divje materine dušice, terpineolom, terpinom, citralom, mentolom in eteričnimi olji bora, evkalipta in turpentina) se uporabljajo zlasti kot dopolnilno zdravljenje produktivnega in neproduktivnega kašlja.

Pregled zdravil je bil sprožen, ko je francoska agencija za zdravila izrazila pomislek nad varnostjo svečk s terpeni, predvsem glede tveganja resnih nevroloških neželenih učinkov, kot so konvulzije pri majhnih otrocih. Poleg tega je agencija izpostavila, da zanesljivi podatki o učinkovitosti teh zdravil niso na voljo in da zdravila ne izpolnjujejo najnovejših kliničnih priporočil za zdravljenje kašlja pri otrocih.

Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke, skupaj z oceno razmerja med koristjo in tveganjem, ki ga je opravila Francija, in podatke, ki so jih zahtevali od imetnikov dovoljenj za promet s temi zdravili v EU. Na podlagi pregleda je Odbor sklenil, da mora biti uporaba svečk s terpeni kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 30 mesecev, pri otrocih z anamnezo vročinskih krčev ali epilepsije in pri otrocih z nedavno anamnezo anorektalne lezije. Napotki za uporabo derivatov terpenov v drugih oblikah (raztopinah za vdihavanje ali vtiranje v kožo) so nespremenjeni.

Svečke s terpeni v Sloveniji nimajo dovoljenja za promet, na voljo pa so kot galenski pripravki v nekaterih lekarnah.

Za več informacij si oglejte spletno stran Evropske agencije za zdravila
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Terpenic_31/WC500112824.pdf.

Učinkovine z znanim tveganjem za pojav Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize

Delovna skupina za farmakovigilanco pri EMA je za učinkovine, pri katerih je glede

na podatke registra RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions) in pregledanih študij znano tveganje za pojav Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN), pripravila ključne elemente opozoril v povzetku glavnih značilnosti zdravil in navodilih za uporabo, da bi lahko znake dovolj zgodaj prepoznali in jih ustrezno obravnavali. Zgodnje odkritje znakov in takojšnja prekinitve zdravljenja sta namreč najpomembnejša za ugodnejši izid zdravljenja SJS in TEN.

V omenjeno skupino zdravil sodijo učinkovine: alopurinol, karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital, fenitoin, meloksikam, piroksikam, tenoksikam, nevirapin, sulfadiazin, sulfadoksin, sulfafurazol, sulfametoksazol in sulfasalazin.

Imetniki dovoljenj za promet z zadevnimi zdravili bodo za zdravila v EU pregledali povzetke glavnih značilnosti zdravil in navodila za bolnike ter dopolnili informacije v skladu s priporočili PhVWP.

SmPC teh učinkovin mora vsebovati naslednje informacije:

- Pri zdravilu so poročali o hudih kožnih reakcijah, kot sta SJS in TEN (pogostnost je opredeljena kot zelo redko: manj kot 1 bolnik na 10.000 bolnikov), ki so lahko usodne. Zdravnik mora bolnika ustrezno informirati o znakih SJS in TEN (kot so napredujoči kožni izpuščaji z mehurji in poškodbami sluznic) ter ga skrbno spremljati glede morebitnih kožnih reakcij. Tveganje je največje v prvih tednih zdravljenja. Če se pojavijo znaki SJS in TEN, je treba zdravljenje takoj prekiniti, kar poveča možnosti za boljši izid zdravljenja.
- Pri bolnikih, pri katerih se je pojavil SJS ali TEN, se zdravljenja z zadevnim zdravilom ne sme znova uvesti.

Bolnike je treba v navodilu za uporabo poučiti o znakih obeh resnih kožnih reakcij (na začetku rdečkasti madeži ali okrogle zaplate z mehurčkom v sredini) ter na katere znake naj bodo še posebno pozorni (razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in konjunktivitis, pogosto te spremembe spremljajo znaki, podobni gripi, izpuščaji lahko napreduje v široko razširjene mehurje in luščenje kože). Pri pojavu navedenih znakov je treba zdravljenje takoj prekiniti in poiskati pomoč zdravnika. Prav tako jih je treba opozoriti, da se, če se je pri zdravljenju SJS ali TEN že pojavila, ne smejo nikoli več zdraviti s tem zdravilom (učinkovino).

Za več informacij glejte:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500115279.pdf.