



VSEBINA

Mateja Logar

Gripa

Cepljenje in pandemski gripa

Lucija Peterlin Mašič, Marija Sollner

Dolenc, Aleš Mrhar

Zastrupitve s paracetamolom: kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kakšno je stanje v Sloveniji?

Milena Radoga Bergoč

Posebna opozorila

Nacionalni bilten o zdravljenih 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 Radoga, Boštjan Debeljak,

Jurij Fürst, Silvo Koder, Mitja Košnik,

Mitja Lainščak, Aleš Obreza, Janez Preželj,

Barbara Razinger Mihovec, Lovro Stanovnik

GRIPA

doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

specialistka infektologinja

Klinika za infektivne bolezni

in vročinska stanja

Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Gripa je vročinska bolezen s prizadetostjo dihal.

Povzročajo jo virusi influence (gripe) tipa A in B. Genomi virusov influence A in B so segmentirani in razmeroma nestabilni, medtem ko je genom virusa influence C stabilen. Virusi influence A so v primerjavi z virusi influence B antigeno manj stabilni in povzročajo okužbe pri ljudeh in tudi pri drugih sesalcih in ptičih. Okužbe z virusi influence A in B lahko potekajo v obliki epidemij. Virus influence C povzroča bolezen, podobno prehladu. Po preboleli boleznii je imunost razmeroma dobra.

Znotraj skupine A in B ločimo še posamezne virusne podtippe. Razlike med podtipi so posledica antigenih razlik v hemaglutininu (HA) in nevraminidazi (NA). S pomočjo HA se virus veže na celično membrano. NA je encim, ki omogoča, da se novonastali virus sprosti iz okužene celice. Za boleznii pri ljudeh so odgovorni trije podtipi HA (H1, H2 in H3) in dva podtipa NA (N1 in N2). Imunost proti tem antigenom, zlasti proti HA, zmanjšuje verjetnost okužbe in ublaži potek boleznii, če se okužimo.

Majhne antigenske spremembe (antigeni zasuk – drift) so posledica mutacij površinskih proteinov HA in NA. Zaradi tega postane virus manj dovzeten za obstoječo imunost. Segmentirana in nestabilnost genoma omogočata prerazporeditev genskega materiala in nastanek večjih antigenih sprememb (antigeni premik – shift) pri virusih influence A. Ko so antigenske spremembe znotraj posameznega podtipa dovolj velike, predhodne okužbe ali cepljenje, ne sprožijo imunosti proti novonastalim,

daljno sorodnim sojem istega podtipa (1-3). Do novega podtipa pride z rekombinacijo genov med ptičimi in humanimi podtipi virusov influenza A najverjetneje prek svinje kot vmesnega člana (2). Večina ljudi tako nima protiteles proti novemu podtipu. Še slabša je zaščita, če se zamenja HA in se pojavi nov podtip virusa. Če taki virusi niso krožili med ljudmi več let ali celo desetletij, veliko ljudi nima nikakršne zaščite pred novim virusom. Zaradi tega se virus lažje širi, več je okužb, več je zbolelih in težji je potek boleznii (1 - 3).

Spomladi 2009 so se pojavila poročila o prvih bolnikih, okuženih z virusom nove gripe. Povzročitelj je virus influence A H1N1. Devetega maja je bila razglašena globalna epidemija in 11. junija pandemija. Po ocenah svetovne zdravstvene organizacije se bo v dveh letih okužila tretjina svetovnega prebivalstva (4).

Epidemiološke značilnosti

Gripa je sezonska bolezen, ki prizadene vse starostne skupine. Klinično so najpomembnejše okužbe z virusi influence skupine A, ki jim sledijo okužbe z virusi influence skupine B. Okužbe, ki jih povzročajo virusi influence A, so najhujše. Pri teh okužbah so tudi najpogostejše napotitve in zdravljenja v bolnišnicah. Z virusom influence C se okužimo v otroštvu. Praviloma povzroča blago okužbo zgornjih dihal.

Epidemije influence A se pojavljajo vsaki dve do tri leta, epidemije influence B pa na štiri do šest let. Pandemije povzročajo samo virusi iz skupine influence A. Epidemija se začne nenadoma na določenem zemljepisnem področju. Vrh doseže v drugem do tretjem tednu in traja od pet do šest tednov. Na začetku se poveča število okužb dihal pri otrocih. Za tem se poveča število obolelih odraslih s klinično sliko, značilno za gripo. Kmalu se poveča število bolnikov, napotenih v bolnišnice zaradi pljučnice, poslabšanja kronične obstruktivne boleznii ali zaradi poslabšanja

srčnega popuščanja. Poveča se število umrlih zaradi pljučnic. Velika je odsotnost z dela.

Virus influence lahko osamimo pri ljudeh le v času epidemije. V obdobjih med posameznimi epidemijami virusa pri ljudeh ne najdemo. Epidemije se skoraj vedno pojavijo v zimskih mesecih. Navadno zbolijo od 10 do 20 odstotkov ljudi, v določenih starostnih skupinah tudi od 40 do 50 odstotkov. V času epidemije najdemo v populaciji več virusov influence. Najpogosteje najdemo dva različna virusa podtipa A, virus influence A in B ali virus influence A in respiratorni sincicijski virus.

O pandemiji govorimo, kadar se med prebivalstvom pojavi nov tip virusa influence A. Ljudje so za okužbo sprejemljivi, ker nimajo protiteles. Virus se hitro razširi po vsem svetu. Po preboleli gripi postanejo ljudje imuni, zato se mora virus spremeniti. Za ta nekoliko spremenjen virus je določen del ljudi znova dojemljiv, zato lahko spet kroži med prebivalstvom. Nastanka pandemije ni mogoče napovedati. Časovni intervali med doslej znanimi pandemijami so bili zelo različni. Nekaj podatkov o dosežanih pandemijah je zbranih v tabeli.

Virus influence se prenaša s kužnimi kapljicami, ki jih v svojo okolico razširjajo bolniki s kihanjem in kašljanjem. Prenaša se tudi s posrednim stikom s površinami, na katerih so virusi iz izločkov dihal bolnikov. Inkubacija traja od enega do tri dni pri sezonski gripi (1 - 3) in en do štiri dni, izjemoma sedem dni, pri novi gripi (4, 5). V izločkih zgornjih dihal bolnikov z gripo so virus influence dokazali šest do sedem dni po začetku bolezni, virus influence B pa še 14 dni od začetka bolezni (2).

Patogeneza

V času inkubacije se virus influence razmnožuje v ciliarnih celicah dihal-

nega epitelija zgornjih dihal. Podvojitveni cikel traja od štiri do šest ur. Celice, v katerih se virusi razmnožujejo, propadejo. Virusi se sprostijo s celice in lahko okužijo sosednje celice. Virus influence prizadene predvsem ciliarne epitelijske celice v sapniku in zgornjih dihalnih poteh. Zaradi vnetja se začnejo luščiti epitelne celice. Da se epitelij funkcionalno obnovi, lahko traja tudi do dva tedna. Kadar pride do pljučnice, se uniči epitelij v pljučnih mešičkih in nastanejo hialine membrane. Sistemski znaki okužbe so predvsem posledica povečane koncentracije različnih citokinov.

Klinična slika

Bolezen se začne nenadoma z mrazem, mrzlico, glavobolom, utrujenostjo, bolniki tožijo zaradi hudih bolečin v mišicah in križu. Za tem se lahko pojavijo še pekoče bolečine v očeh, hripavost in suh kašelj. Telesna temperatura je do 40 °C. Suh kašelj spremljajo bolečine za prsnico in pekoče bolečine v žrelu. Bolniki nimajo teka, lahko tudi bruhamo. Otroci imajo na začetku pogosto tudi drisko in precej hude bolečine v trebuhu. Telesna temperatura je navadno stalno visoka in traja od tri do štiri dni.

Pri kliničnem pregledu najdemo pri bolnikih pordele veznice, pordele sluznico v nosu in ustih. Pri približno eni tretjini slišimo nad pljuči pike in piske. Povečane so lahko vratne bezgavke.

Bolezen po navadi traja en teden. Potek bolezni pri otrocih je praviloma lažji.

Virus influence B povzroča podobno klinično sliko, vendar je potek bolezni večinoma blažji (1 - 3).

Potek nove gripe je podoben kot pri klasični gripi. Bolezen se začne nenadoma s slabim počutjem, visoko

vročino, suhim kašljem, glavobolom, bolečinami v žrelu, mišicah in sklepih. Tudi odrasli bolniki bistveno pogosteje kot pri klasični gripi tožijo zaradi bolečin v trebuhu, imajo drisko in bruhamo (4, 5).

Težji potek gripe pričakujemo pri nosečnicah, bolnikih s presnovnimi motnjami, kroničnih ledvičnih, pljučnih, srčno-žilnih bolnikih, bolnikih z okvarjeno imunostjo, starejših od 65 in mlajših od dveh let. Pri teh bolnikih je temperatura navadno dalj časa povišana, zapleti so pogostejši. Tudi okrevanje je dolgotrajnejše.

Zapleti

Najpogostejši zaplet pri gripi je pljučnica. Razvije se lahko primarna virusna ali sekundarna bakterijska pljučnica. Za primarno virusno pljučnico je značilno, da splošni znaki gripe ne izzvenijo, telesna temperatura je ves čas povišana, pojavijo se dispnea, hipoksija s cianozo, razvije se sindrom akutne dihalne stiske (ARDS). Fizikalni izvid in rentgenska slika pokazeta predvsem prizadetost pljučnega intersticija, spremembe so praviloma obojestranske. Virusna pljučnica je pogostejša pri bolnikih s pridruženimi kroničnimi boleznimi in nosečnicah v zadnjem trimestru nosečnosti.

Sekundarna bakterijska pljučnica se večinoma pojavi proti koncu akutne okužbe z virusom influence. Telesna temperatura znova naraste, bolniki pogosto produktivno kašljajo, izkašljaj je gnojen, v njem lahko dokažemo levkocite in bakterije. Najpogostejši povzročitelji so pnevmokoki. Pogost povzročitelj bakterijske pljučnice po gripi so tudi stafilokoki.

Drugi pogosti zapleti pri gripi so krup, poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, miozitis z mioglobinurijo (prizadene predvsem otroke), miokarditis in perikarditis. Nevrološki zapleti so redki, razvije se lahko encefalitis, transversalni mielitis in Guillain-Barréjev sindrom (1 - 3).

Najpogostejši zaplet nove gripe je poslabšanje osnovne kronične bolezni. Zapleti v območju zgornjih dihal se kažejo kot vnetje obnosnih votlin in srednjega ušesa. Tako kot pri sezonski gripi lahko tudi pri novi gripi zbolimo za primarno

Tabela: Zadnje pandemije influence A

Leto	Interval (leta)	Podtip	Potek pandemije
1889	-	H3N2	srednje hud
1918	29	H1N1	hud
1957	39	H2N2	hud
1968	11	H3N2	srednje hud
1977	9	H1N1	blag
2009	32	H1N1	?

virusno in sekundarno bakterijsko pljučnico. Glede na dosedanje podatke so sekundarne bakterijske pljučnice manj pogoste kot pri klasični sezonski gripi (4).

Pri okužbah z virusom influence A in B in sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline so opažali tudi pojav Reyevega sindroma. Pojavlja se pri otrocih med drugim in 16. letom, zato otrokom in mladostnikom odsvetujemo jemanje acetilsalicilne kisline (2, 3).

Diagnoza

Na gripo pomislimo glede na klinično sliko in epidemiološke podatke. Diagnozo potrdimo z dokazom virusa v izločkih zgornjih dihal. V rutinski diagnostiki največ uporabljamo bris nosno-žrelnega prostora. Za hitro določitev virusa influence uporabljamo indirektno imunofluorescenčno metodo in metodo verižne reakcije s polimerazo. Virus lahko osamimo na tkivni kulturi. Serološke preiskave nimajo pravega mesta pri diagnostiki akutne okužbe (1 - 5).

Potek bolezni

Prognoza je pri večini bolnikov dobra. Bolezen izzveni brez zdravljenja v približno sedmih dneh in ne pušča trajnih posledic. Ocenjujejo, da je smrtnost pri sezonski gripi približno en odstotek. Ogroženi so predvsem bolniki, starejši od 65 let ali mlajši od dveh let, ljudje s kroničnimi srčnimi, pljučnimi, ledvičnimi boleznimi, bolniki s sladkorno boleznijo, malignomi, živčno-mišičnimi boleznimi in nosečnice (1 - 3).

Po dosedanjih podatkih so imeli težji potek nove gripe bolniki s pridruženimi kroničnimi boleznimi (astma, KOPB, okvarjena imunost, srčno-žilne bolezni, kronične ledvične bolezni, živčno-mišične bolezni), otroci mlajši od pet let, ljudje starejši kot 65 let, bolniki z indeksom telesne teže > 30 in nosečnice. Bolniki iz teh skupin so pogosteje potrebovali tudi zdravljenje v intenzivnih enotah. V primerjavi s sezonsko gripo je več otrok potrebovalo bolnišnično zdravljenje. Večina otrok je imela pridružene osnovne bolezni. Med bolniki, ki so potrebovali bolnišnično zdravljenje, je bila umrljivost sedem odstotkov (6). Natančnih podatkov, kakšna bo smrtnost zaradi nove gripe v celotni populaciji, še ni.

Zdravljenje.

Zdravljenje gripe je predvsem simptomatsko. Bolnikom svetujemo naj počivajo, pijejo zadosti tekočine. Za lajšanje bolečin v sklepih in mišicah svetujemo analgetike, za zniževanje vročine antipiretike. Pri težjem poteku bolezni in pri skupinah ljudi, kjer pričakujemo težji potek, uporabljamo tudi protivirusna zdravila (5). Za zdravljenje gripe uporabljamo predvsem zaviralce NA. Zaradi zavore NA se virusi ne morejo sprostiti z okužene celice, v kateri so se razmnoževali. Tako se omeji širjenje virusa. Zaviralci NA so učinkoviti proti virusom influence A in B (4). Svetujejo, da jih začnemo uporabljati čim prej, najbolje 48 urah od začetka težav (4, 6). Z uporabo zaviralcev NA skrajšamo potek in omilimo potek bolezni. Registrirana sta dva zaviralca NA: oseltamivir, ki je v obliki tablete, in zanamivir, ki se uporablja v obliki inhalacijskega praška. Z obema pripravkoma zdravimo dvakrat na dan pet dni (4).

Preprečevanje.

Najučinkovitejše pri preprečevanju gripe je cepljenje. Cepivo mora vsebovati antigene virusov, ki tisto sezono krožijo med prebivalstvom. Vsako leto pripravijo novo cepivo. Zadosten imunski odgovor po cepljenju z inaktiviranim cepivom dosežemo pri 70–90 odstotkov cepljenih, mlajših od 65 let in 30–70 odstotkov starejših od 65 let. Zaščita traja od tri do šest mesecev. Cepiti se moramo vsako sezono pred začetkom pojavljanja gripe. Cepljenje priporočamo vsem, ki imajo večjo verjetnost, da bodo zboleli ali imajo tveganje za hujši potek bolezni. V te skupine sodijo:

- delavci, zaposleni v zdravstvu, gasilci in policisti,
- bolniki s kroničnimi boleznimi (srce in ožilje, pljuča, ledvice, presnovne in metabolne bolezni),
- otroci, ki so na dolgotrajni terapiji s salicilati,
- bolniki z imunskimi pomanjkljivostmi,
- bolniki na dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi,
- starejši od 65 let,
- nosečnice v drugem in tretjem trimestru nosečnosti.

Otroke do tretjega leta in bolnike z okvarjeno imunostjo cepimo z dvema

odmerkoma cepiva, vse druge z enim odmerkom (1 - 3).

Na voljo je tudi monovalentno cepivo, ki vsebuje inaktiviran virus influence A H1N1. Za zaščito starejših zadošča en odmerek cepiva. Za otroke do desetega leta in bolnike z oslabiljeno imunostjo svetujejo cepljenje z dvema odmerkoma cepiva, v razmiku vsaj treh tednov. Skupine ljudi, ki jim svetujemo cepljene proti novi gripi, so podobne kot za cepljenje proti sezonski gripi (5).

Za zaščito pred gripo lahko uporabimo tudi zaviralce NA. Tako oseltamivir kot zanamivir dajemo 10 dni enkrat na dan po stiku z bolnikom z gripo. Za to se odločimo pri ljudeh, ki se ne smejo cepiti proti gripi, ali pri tistih, ki se niso cepili in je pričakovati težji potek gripe (4).

Literatura

1. Treanor JJ, Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone; Philadelphia 2000; 1823–1848.
2. Marolt-Gomišček M. Influenca – gripa: In Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A, eds. Infekcijske bolezni. Tangram, Ljubljana 2002; 381–386.
3. Clarke IM, Bromberg K. Human respiratory viruses. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious diseases. Mosby; London 1999; 8/9. 1–16.
4. <http://emedicine.medscape.com/article/219557-print> . Dostopano 13. novembra 2009.
5. <http://emedicine.medscape.com/article/1673658-overview>. Dostopano 13. novembra 2009.
6. Jain S, Karmimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April/June 2009. N Engl J Med 2009; 361:1935–1944.

CEPLJENJE IN PANDEMSKA GRIPA

Prispevek pripravil
Inštitut za varovanje zdravja

V zimskem času smo že kar navajeni, da med prebivalstvom kroži virus gripe. Toda letos je verjetnost, da bomo zboleli, še večja kot navadno. Virusu sezonske gripe se je namreč pridružil še virus pandemske gripe. Gre za akutno okužbo dihal, ki jo povzroča virus gripe A (H1N1)v. Ker se naš imunski si-

stem do zdaj še ni srečal z njim, ni nihče odporen proti njemu, zato lahko pričakujemo, da bo v kratkem času zbolelo veliko ljudi. V nadaljevanju navajamo koristne podatke, ki bodo v pomoč zdravnikom in farmacevtom pri odgovorih pacientom na njihova vprašanja v zvezi z novo gripo in cepljenjem.

Pandemska gripa se širi na enak način kot običajna sezonska gripa, največkrat kapljično. Kužne kapljice se prenašajo s kašljanjem, kihanjem ali z govorjenjem, lahko pa se okužimo tudi z dotikanjem onesnaženih površin. Virus na naših rokah preživi zelo kratek čas, vendar ga v tem času, če nismo pazljivi, lahko prek oči, nosu ali ust vnesemo v telo. Zato je za zaščito zelo pomembno odgovorno ravnanje, zlasti upoštevanje ustreznih higienskih navad. Sem spadajo redno in pravilno umivanje rok ter kašljanje in kihanje v robček, ki ga po uporabi odvržemo, ali v zgornji del rokava. Pomembno je tudi, da v primeru, da zbolimo, ostanemo doma in po telefonu pokličemo svojega zdravnika, ki nam bo svetoval, kako ravnati naprej. Večina ljudi si tudi brez posebnega zdravljenja opomore v tednu dni. Če pa se bolezen poslabša, je treba takoj poiskati zdravniško pomoč.

CEPLJENJE

Daleč najučinkovitejša zaščita pred pandemsko gripo je cepljenje, ki je še posebno priporočljivo za osebe, ki imajo večje tveganje za težji potek bolezni. Cepivo je drugačno kot pri sezonski gripu, saj gre za drug virus. »Svetujemo cepljenje proti obema vrstama gripe, da se zaščitite proti pandemski in sezonski gripu, ki trenutno hkrati krožita med prebivalstvom. Cepljenje je lahko tudi sočasno, razmik ni potreben,« je povedala prim. doc. dr. Alenka Kraigher z Inštituta za varovanje zdravja RS.

Kaj je pandemsko cepivo?

Pandemsko cepivo, ki ga uporabljamo v Sloveniji, je »mrtvo« cepivo, ki vsebuje le neaktivne delce virusa pandemske gripe in zato ne more povzročiti bolezni. Izdelano je z enakimi postopki kot običajno sezonsko cepivo. Vsebuje tudi adjuvans (skvalen, polisorbitat 80, toko-

ferol), ki spodbudi boljši odgovor imunskega sistema po cepljenju. Poleg tega vsebuje še pomožne snovi oktaksinol 10, tiomersal, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, magnezijev klorid in vodo za injiciranje.

Kaj so snovi, ki jih vsebuje cepivo?

Zadnje čase je bilo veliko govora o nekaterih snoveh, ki so dodane cepivu, zaradi katerih naj cepivo ne bi bilo varno. A to ne drži, saj raziskave potrjujejo, da so vse snovi v cepivu zdravju neškodljive in ne morejo povzročiti bolezni, cepivo pa je kakovostno, učinkovito – in varno.

Adjuvans je snov, ki je dodana cepivu, da pri cepljeni osebi spodbudi boljši odgovor imunskega sistema in po cepljenju zagotavlja boljšo zaščito. Z razvojem adjuvantnega cepiva se uporabi manj zdravilne učinkovine, kar omogoča, da se lahko pravočasno izdelava večje količine cepiva, da se lahko cepi večje število ljudi. Adjuvantno cepivo pa lahko zagotovi tudi navzkrižno zaščito, če se virus nekoliko spremeni, kar se dogaja razmeroma pogosto. Adjuvans v pandemskem cepivu, ki ga uporabljamo v Sloveniji, je bil uporabljen v modelnem cepivu H5N1 v predpandemskem obdobju in je bil preizkušen pri več kot 45.000 osebah po svetu. Podoben adjuvans se uporablja v cepivih proti običajni sezonski gripu, ki so na evropskem trgu že od leta 1997 in jih je bilo doslej razdeljenih več kot 40 milijonov odmerkov. Resnih neželenih učinkov niso opazili.

Tiomersal je konzervans, ki preprečuje, da bi se cepivo onesnažilo z bakterijami ali glivami. Gre za organsko spojino – etilživosrebrov-tiosalicilat, ki se metabolizira do etil živega srebra, ki se izloča iz telesa. Konzervans je pri večodmernih pripravkih nujen. Tiomersal se sicer navadno uporablja kot dodatek različnim zdravilom (imunoglobulinom, očesnim in nosnim kapljicam ipd.), kozmetičnim pripravkom in tudi nekaterim cepivom. Kot konzervans preprečuje rast bakterij in gliv. Tiomersal ima tudi stabilizacijski učinek, ki pripomore, da ostane cepivo dlje učinkovito. V proizvodnji nekaterih

cepiv in drugih medicinskih izdelkov se uporablja že od leta 1930. V vsem tem času razen blage lokalne reakcije na mestu cepljenja drugi neželeni učinki pri koncentracijah, ki se uporabljajo v cepivih, niso bili dokazani. Raziskave so tudi pokazale, da ni povezave med cepivi, ki vsebujejo tiomersal, in nastankom avtizma ali specifičnih motenj v nevrološkem razvoju. Pandemsko cepivo vsebuje pet mikrogramov tiomersala na odmerek. To je veliko manj, kot je priporočena dnevna omejitev za izpostavljenost živemu srebru. Na primer, en odmerek cepiva vsebuje bistveno manj živega srebra kot konzerva tunine. Nobenega razloga torej ni za izogibanje cepljenju s cepivi, ki vsebujejo tiomersal. Ni nevarno niti za otroke, starejše in nosečnice.

Skvalen je naravno prisoten v rastlinah, živalih in ljudeh. Pri ljudeh se sintetizira v jetrih. Skvalen je tudi v hrani, kozmetičnih izdelkih, zdravilih in prehrabnih dopolnilih. V cepiva je vključen kot adjuvans, ki se uporablja za stimulacijo imunskega odgovora. Dve cepivi proti pandemski gripu (med njima tudi tisto, ki ga uporabljamo v Sloveniji), ki sta dobili dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, vsebujeta skvalen, prav tako ga vsebuje tudi eno izmed cepiv za sezonsko gripo, ki ga je bilo razdeljenih več kot 40 milijonov odmerkov po vsem svetu. Skvalen, ki se uporablja pri izdelavi cepiv, je destilirana iz jetrnih maščob morskega psa in je zelo prečiščen. Proces čiščenja vključuje procese, pri katerih se uničijo vsi potencialno alergeni proteini, zato je alergija nanj malo verjetna. Pregled vseh prijavljenih primerov alergij in anafilaktičnih reakcij na vsa cepiva, ki ga vsebujejo, ni odkril nobenega primera neželenega učinka zaradi alergije na ribe.

Za koga je cepljenje še posebno priporočljivo?

Cepljenje je pomembno za vsakogar, predvsem priporočljivo pa je za ljudi, pri katerih je večje tveganje za težji potek bolezni. Največje je tveganje pri bolnikih, ki imajo:

- kronične bolezni dihal (astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen),
- kronične srčno-žilne bolezni (izjema je povišan krvni pritisk brez okvare

notranjih organov, ki ne pomeni povečanega tveganja za zaplete gripe),

- kronične ledvične bolezni (predvsem odpoved ledvic),
- kronične jetrne bolezni,
- kronične nevrološke bolezni,
- imunska oslabelost zaradi bolezni ali zdravlil, ki slabijo imunost,
- sladkorno bolezen (zdravljeno z zdravlili).

Večje tveganje za težji potek bolezni imajo tudi:

- nosečnice,
- osebe, starejše od 65 let,
- otroci, mlajši od 2 let.

Cepljenje je izjemno smiselno tudi za zdravstvene delavce, saj tako zavarujejo sebe in svoje družine ter tudi bolnike, s katerimi dnevno prihajajo v stik in pri katerih ima bolezen lahko težjo obliko. Zanje pa je cepljenje pomembno tudi zato, da bodo zagotovili nemoteno delovanje zdravstvene službe v primeru večjega števila zbolelih v državi, ko bodo njihovo znanje in izkušnje še posebej potrebni.

Kako deluje pandemsko cepivo?

Pandemsko cepivo deluje kot druga cepiva, in sicer tako, da imunski sistem, ki je obrambni mehanizem telesa, »nauči«, kako naj se brani proti bolezni. Pandemsko cepivo vsebuje majhno količino beljakovin s površine pandemskega virusa A (H1N1)v. Ko oseba prejme cepivo, imunski sistem razvije protitelesa proti beljakovinom virusa v cepivu. Tako je »pripravljen«, da ob okužbi hitreje tvori protitelesa in se brani pred boleznijo.

Kako se cepi s pandemskim cepivom?

Odraslim in otrokom nad desetim letom starosti zadošča en odmerek cepiva. Otroci, stari od šest mesecev do devet let, potrebujejo dva polovična odmerka, osebe z oslabiljeno odpornostjo zaradi bolezni ali zdravlil pa dva cela odmerka. Med posameznimi odmerki mora miniti vsaj tri tedne. Priporočljivo je, da se za cepljenje z drugim odmerkom uporabi isto pandemsko cepivo. Cepljenje otrok, mlajših od šest mesecev, trenutno ni priporočeno.

Kdo ne sme biti cepljen s pandemskim cepivom?

S pandemskim cepivom ne smejo biti cepljene osebe, ki so imele anafilaktično reakcijo – resno alergično reakcijo, na katerokoli sestavino pandemskega cepiva ali na katero koli snov, ki je lahko v cepivu v sledovih, in sicer: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat ali natrijev deoksiholat. Pri akutni bolezni z visoko telesno temperaturo (nad 38 °C) se cepljenje odloži. Dojenje, denimo, ni ovira za cepljenje s pandemskim cepivom.

Kakšni so možni neželeni učinki po cepljenju s pandemskim cepivom?

Kot pri drugih cepljenjih so tudi po cepljenju s pandemskim cepivom možni neželeni učinki, ki so podobni kot po cepljenju proti običajni sezonski gripi. Najpogostejše so lokalne reakcije na mestu cepljenja (zatrđlina, oteklina, bolečina, rdečina), glavobol, bolečine po mišicah in sklepih, zvišana telesna temperatura ter utrujenost. Večina neželenih učinkov je blagih in prehodnih ter minejo v nekaj dneh. Po Evropi je bilo s tem cepivom cepljenih že več milijonov ljudi. Poročajo o pričakovanih neželenih učinkih, med njimi so hujše reakcije izjemno redke.

Kje se lahko cepim s pandemskim cepivom?

Cepljenje izvajajo v cepilnih centrih, ki so razporejeni po vsej državi. Seznam centrov z načinom naročanja, telefonsko številko in uradnimi urami najdete na spletni strani www.ustavimo-gripo.si, ki je redno ažurirana; cepite se lahko v katerem koli centru ne glede na regijo, v kateri bivate. Za cepljenje proti pandemski gripi nista potrebna ne napolnica ne potrdilo o zdravstvenem stanju. Cepivo je brezplačno, storitev cepljenja pa stane sedem evrov. Zaloge cepiva zadoščajo za vse, ki se želijo cepiti. Več informacij o cepljenju in cepivu lahko najdete na spletnih straneh:

- www.ustavimo-gripo.si
- www.emea.europa.eu
- www.jazmp.si

ZASTRUPITVE S PARACETAMOLOM: KAKO UČINKOVITA JE ZAKONODAJA V VELIKI BRITANiji IN KAKŠNO JE STANJE V SLOVENIJI?

doc. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.,
prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.,
prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

V Sloveniji se o problematiki uporabe zdravlil s paracetamolom veliko razpravlja in opozarja, kar pričajo tudi objavljeni članki o učinkovitosti, varnosti, toksičnosti ter izzivih in pasteh pri uporabi paracetamola v Farmakoniu in Farmaceutskem vestniku (1–4). Paracetamol je ena najuspešnejših zdravilnih učinkovin doslej. Zdravila s paracetamolom so varna, če jih uporabljamo v pravem odmerku. Ker so zdravila s paracetamolom v nekaterih državah v prosti prodaji v trgovinah in na bencinskih črpalkah, je njihova uporaba tvegana, saj so v prekomernih odmerkih pogosto vzrok za namerne (samomorilne) in namerne zastrupitve. V prispevku bomo predstavili dostopne podatke o uporabi in zastrupitvah s paracetamolom v Sloveniji ter o učinkovitosti zakonodaje o zmanjšanju velikosti pakiranja paracetamola v Veliki Britaniji.

Stanje in vpliv zakonodaje v Veliki Britaniji

Za izboljšanje varnosti uporabe recepta prostih protibolečinskih zdravlil so v Veliki Britaniji leta 1998 sprejeli *Pravilnik o zmanjšanju velikosti pakiranja paracetamola* na 16 g v lekarnah (32 tablet po 500 mg) ter na 8 g v prodajalnah in na bencinskih črpalkah (16 tablet po 500 mg). Tablete so začeli pakirati v pretisne omote ter podali priporočilo o prodaji enega pakiranja na transakcijo. Kljub zmanjšanju velikosti pakiranja lahko farmacevt v lekarni po svoji strokovni presoji kadar koli izda do 100 tablet hkrati, ne da bi kršil zakonodajo.

Namen zakonodaje je bil zmanjšati namerno in nenamerno uporabo prekomernih odmerkov paracetamola. Z zmanjšanjem velikosti pakiranja pa so hoteli omejiti dostopnost in tako zmanjšati zaloge velikih količin paracetamola v domovih, ki so najpogostejši vir za namerne in nenamerne zastrupitve.

Kljub dosedanjim vladnim ukrepom je paracetamol najpogostejši vzrok namernih in nenamernih zastrupitev v Veliki Britaniji in predstavlja 48 odstotkov vseh hospitalizacij zaradi zastrupitev. Povzroči med 100 in 200 smrtnih primerov na leto. Čezmerni odmerki paracetamola so prav tako najpogostejši vzrok akutne jetrne odpovedi v Veliki Britaniji, kar je 60–65 odstotkov vseh primerov jetrnih odpovedi (5).

V zadnjih letih so bile opravljene številne raziskave o vplivu zmanjšanja velikosti pakiranja na število zastrupitev s paracetamolom in smrtnih primerov zaradi čezmernih odmerkov. Rezultati kažejo, da je zakonodaja o zmanjšanju velikosti pakiranja spremenila vzorec s paracetamolom povzročenih zastrupitev, vendar so spremembe veliko manjše, kot so pričakovali. Kljub zmanjšanju velikosti pakiranja in priporočilom o prodaji, se zaloge paracetamola, ki jih imajo ljudje v domovih, niso zmanjšale in predstavljajo pomemben vir za namerne zastrupitve. Trdimo lahko, da le zmanjšana dostopnost, omejena količina zdravila in nadzor zdravnikov in farmacevtov pri izdaji lahko zmanjšajo število namernih in nenamernih zastrupitev in smrtnih primerov (4, 6, 7).

Poraba in zastrupitve s paracetamolom v Sloveniji:

V Sloveniji je paracetamol že nekaj let na prvem mestu po številu izdanih receptov in njegova uporaba se povečuje (Tabela 1). Število izdanih receptov s

paracetamolom se je od leta 2002 pa do leta 2006 povečalo za 35 odstotkov; od leta 2004 do 2008 pa za 12 odstotkov. Seveda pa se moramo zavedati, da je v tej statistiki zajet le paracetamol, ki se izdaja na recept, ne pa paracetamol, ki se ga izda brez recepta (3, 8–11).

V Sloveniji je bilo v register zastrupitev med leti od 2001 do 2006 prijavljenih 1838 zastrupitev odraslih oseb, med temi se jih je 67 odstotkov zastrupilo z zdravili. Od teh se jih je 76 odstotkov zastrupilo z zdravili v domačem stanovanju in kar 85 odstotkov pa je zdravilo zaužilo, da bi storili samomor (12). To stanje je podobno kot v drugih razvitih državah. Kljub temu, da v Sloveniji prevladujejo zastrupitve z zdravili, ki delujejo na živčevje, predvsem z benzodiazepini, je paracetamol na 12. mestu po pogostnosti med zdravili, zaužitimi v samomorilne namene. Zastrupitev je lahko smrtno nevarna zaradi akutne jetrne odpovedi. Podobno kot se je zgodilo v Veliki Britaniji, kjer predstavljajo zastrupitve s paracetamolom kar 41 odstotkov vseh zastrupitev z zdravili, lahko pričakujemo, da bi se ob morebitni prosti prodaji paracetamola v Sloveniji njegova prodaja in uporaba še povečala, s tem pa tudi število namernih kot nenamernih zastrupitev.

Skrb zbujaajoče je tudi dejstvo, da je le četrtina pacientov, ki so bili obravnavani pri nas zaradi te zastrupitve, dobila antitot *N*-acetilcistein (12). Pri nas je *N*-acetilcistein dostopen brez recepta kot ekspanzorans v obliki zrnca za peroralno raztopino (Fluimukan®), medtem ko za parenteralno uporabo kot antitot pri nas ni registriran. Urgentno pa ga navadno aplicirajo intravensko, in sicer 6–12 ur po zaužitju prevelikega odmerka paracetamola. Prednost intravenske aplikacije pred peroralno je hitrejšo učinkovanje ter lažje dajanje bolnikom,

ki bruhaajo, saj *N*-acetilcistein pri velikih odmerkih povzroča slabost (3).

Podatki iz let 2000–2004, ki jih ima Inštitut za sodno medicino, kažejo, da je paracetamol najpogostejša učinkovina, s katero so se zastrupili otroci in mladostniki v preiskovanem obdobju. Od skupaj 46 zastrupitev z zdravili jih je bilo 58,3 odstotka povzročenih s paracetamolom, 36,1 odstotka z benzodiazepini in 5,6 odstotka s salicilati.

Zastrupitev s paracetamolom se pojavi pri enkratnem odmerku več kot 200 mg/kg pri otrocih, mlajših od šest let, ali pri več kot 150 mg/kg pri otrocih, starejših od šest let (13). Zavedati pa se moramo, da se farmakokinetični in farmakodinamični procesi paracetamola pri otrocih in odraslih razlikujejo ter da so novorojenčki in majhni otroci manj dovzetni za hepatotoksičnost paracetamola kot odrasli. Pri otrocih je največja nevarnost kronična uporaba paracetamola, ker se upočasni eliminacija in se paracetamol kumulira v telesu. Pri kronični uporabi se pri otrocih hepatotoksičnost pojavi pri odmerkih, ki so večji od 75 mg/kg na dan. (14)

SKLEP

Paracetamol je varno zdravilo, če ga uporabljamo v pravem odmerku. Pokazalo se je, da recepta prosta zdravila ljudje dojemajo kot popolnoma varna, teže pa je tudi vzpostaviti povezavo med zdravilom in opaženimi neželenimi učinki. Opravljene raziskave o vplivih zakonodaje pri paracetamolu dokazujejo, da zmanjšana dostopnost, omejena količina zdravila in nadzor zdravnikov ter farmacevtov zmanjšajo število namernih in nenamernih zastrupitev in smrtnih primerov. Nad zdravili, ki se izdajajo na recept v lekarnah, imajo zdravniki in farmacevti nadzor, lahko priporočajo pravilno in varno uporabo ter opozorijo pacienta na možna tveganja. Podobno lahko trdimo za recepta prosta zdravila s paracetamolom, pri katerih mora biti farmacevt pozoren tudi na zahtevano količino zdravila in glede na pogovor s pacientom o njegovih bolezenskih težavah smiselno omejiti količino izdanega zdravila. Tega nadzora, omejevanja in tudi svetovanja o uporabi pa za zdravila, ki so na voljo v specializiranih trgovinah in na bencinskih črpalkah, ne moremo pričakovati.

Tabela 1: Število predpisanih receptov za zdravila s paracetamolom med letoma 2004 in 2008 (3, 8–11).

leto	št. izdanih receptov	% števila receptov	indeks porabe
2004 (8)	549.967	3,9	2004/2003 109
2005 (9)	602.311	4,2	2005/2004 110
2006 (10)	548.938	3,7	2006/2005 91
2007 (11)	619.436	4,0	2007/2006 113
2008 (3)	616.261	3,9	2008/2007 99

LITERATURA

1. Mlinarič A. Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi izdelki s paracetamolom ostali v lekarnah. *Farmakon* 2007 (26): 1–2.
2. Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo? *Farm Vest* 2005 (56): 229–240.
3. Locatelli I, Tršinar M, Stepanovič A. NSAR in paracetamol: izzivi in pasti? *Farm Vest* 2009 (60): 98–103.
4. Peterlin Mašič L, Mrhar A. Toksičnost in zastrupitve s paracetamolom: Kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kaj se lahko naučimo iz tega primera? *Farm Vest* 2009 (60): 115–117.
5. Lee W M. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology* 2007(46): 966–970.
6. Hawkins L C, Edwards J N, Dargan P I. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom. *Drug Safety* 2007 (30): 465–479.
7. Morgan O W, Griffiths C, Majeed A. Interrupted Time-Series Analysis of Regulations to Reduce Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning. *PLoS Medicine* 2007 (4): 654–659.
8. Inštitut za varovanje zdravja RS. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2004. Oktobar 2005.
9. Inštitut za varovanje zdravja RS. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2005. December 2006; in Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006 (75): 253–257.
10. Inštitut za varovanje zdravja RS. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2006. December 2007; in Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2006. *Zdrav Vestn* 2007 (76): 487–492.
11. Inštitut za varovanje zdravja RS. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2007. December 2008.
12. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008 (77): 39–45.
13. Starship Children's Hospital. Paracetamol poisoning. Dosegljivo na <http://www.starship.org.nz> [15. 2. 2008].
14. Nagelj Kovačič N, Dolinar T, Mrhar A. Pomen farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnosti paracetamola za njegovo klinično učinkovitost in varnost pri otrocih. Zbornik XVIII. Srečanje pediatrov v Mariboru, 2008, 43–47.

POSEBNA
OPOZORILA

Milena Radoha Bergoč, mag. farm.

Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

Medsebojno delovanje
med klopidogrelom in
zaviralci protonske črpalke

Klopidogrel zavira agregacijo trombocitov in je indiciran za preprečevanje

aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z miokardnim infarktom, ishemično kapjo ali dokazano periferno arterijsko boleznijo ter pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. Varnost in učinkovitost klopidogrela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni. V EU je v prometu pod imeni: Plavix (tudi na slovenskem trgu), Iscover, Clopidogrel Winthrop, Klopidogrel 1A Pharma, Klopidogrel Acino, Klopidogrel Hexal, Klopidogrel Dura, Klopidogrel Krka, Klopidogrel Mylan, Klopidogrel Qualimed, Klopidogrel ratiopharm, Klopidogrel Sandoz, Klopidogrel Teva, Klopidogrel TAD, Grepid.

V zadnjem času je bilo objavljenih nekaj študij, v katerih so spremljali klinične izide zdravljenja s klopidogrelom. Podatki kažejo, da lahko pride do pomembnega medsebojnega delovanja (interakcije) med klopidogrelom in zaviralci protonske črpalke (**omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol**), kar zmanjša učinek klopidogrela. To lahko poveča tveganje za trombotične dogodke, skupaj z akutnim miokardnim infarktom. Mehanizem medsebojnega delovanja še ni popolnoma pojasnjen, možna razlaga je, da nekateri zaviralci protonske črpalke preprečijo pretvorbo klopidogrela v aktivno obliko. Biotransformacija klopidogrela je namreč nujna za inhibicijo agregacije trombocitov.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) in delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) pri EMA ob upoštevanju vseh podatkov priporočata, **naj se klopidogrel ne uporablja sočasno z zaviralci protonske črpalke, razen, kadar je to nujno potrebno.** Povzetki glavnih značilnosti zdravil s klopidogrelom so ustrezno dopolnjeni: V poglavje 4.5

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, je vključena naslednja informacija:

Drugo sočasno zdravljenje:

Klopidogrel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela in tako zmanjšajo njegovo

klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

Zaviralci protonske črpalke:

Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidogrelom in morda vsemi učinkovinitimi te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogrela.

Ostale dopolnitve oziroma celotni povzetki glavnih značilnosti zdravil, ki so pridobila DzP po centraliziranem postopku so objavljeni na spletnem naslovu: <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/html/alfregister.htm>

CHMP želi pridobiti tudi podatke o vplivu drugih sočasno uporabljenih zdravil na presnovo klopidogrela (v smislu zmanjšanja njegovega učinka) in podatke o vplivu genetskih razlik pri sicer majhnem številu posameznikov, pri katerih, neodvisno od interakcij z drugimi zdravili, ne pride do popolne pretvorbe klopidogrela v aktivno obliko. Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 manjšo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela in manjše antitrombotične odzive; delež kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu je pri teh bolnikih na splošno večji, kot pri bolnikih z normalnim delovanjem CYP2C19.

Ketoprofen za dermalno uporabo – opozorilo glede fotosenzitivnih reakcij

Ketoprofen lokalno deluje protibolečinsko in protivnetno. Na trgu je na voljo kot krema in gel in se izdaja brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah.

Možnost fotosenzitivne reakcije in s tem povezanih resnih kožnih reakcij pri lokalni uporabi ketoprofena je že znana in tudi navodilo za uporabo vsebuje opozorilo in navaja možnost tega neželenega učinka. Dermalno aplicirani ketoprofen pa lahko sproži tudi prolongirano fotosenzitivnost, možno po eni sami aplikaciji. Zaradi večje izpostavljenosti soncu je še posebej v poletnem času lahko pričakovati porast poročil o fotosenzitivnih reakcijah. Strokovne delavce želimo spomniti naj bolnika ob predpisovanju in izdajanju zdravila jasno opozorijo, da se v času zdravljenja in še dva tedna po njem ne izpostavlja neposrednim sončnim in UV žarkom, prav tako solariju. V primeru preobčutljivostne reakcije kože na sončno svetlobo naj preneha uporabljati kremo/gel in se posvetuje z zdravnikom ali s farmacevtom.

S poročanjem o neželenih učinkih zdravil lahko pomagate pri spremljanju varnosti zdravil. Navodila za poročanje o neželenih učinkih zdravil so objavljena na spletni strani agencije za zdravila (JAZMP) <http://www.jazmp.si>.

Poročila o čisti aplaziji rdečih krvnih celic (PRCA) pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom CellCept® (mofetilmikofenolat)

Zdravilo CellCept je imunosupresiv, indiciran v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri odraslih, ki so prejeli alogeni ledvični, srčni ali jetrni presadek in otrocih ter adolescentih (starih od 2 do 18 let), ki so prejeli ledvični presadek.

Pri zdravljenju z zdravilom CellCept v kombinaciji z drugimi zdravili, skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. V nekaterih primerih se je zaradi zmanjšanja odmerka ali prenehanja zdravljenja z zdravilom CellCept stanje izboljšalo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi PRCA, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Spremembe pri zdravljenju se sme uvajati le pod nadzorom zdravnika specialista, da bi se tveganje za zavrnitev presadka čim bolj zmanjšalo.

Čista aplazija rdečih krvnih celic (PRCA - Pure Red Cell Aplasia) je vrsta anemije, pri kateri je število prekursorjev rdečih krvničk selektivno zmanjšano, kar se vidi ob pregledu kostnega mozga. Kriterija, ki se pogosto uporabljata pri postavitvi diagnoze, sta manj kot 5 % eritroblastov ustrezne celularnosti v kostnem mozgu in manj kot 10.000/mm³ retikulocitov v periferni krvi. PRCA ne vpliva na druge izoblikovane krvne celice, npr. trombocite in bele krvničke.

Poročila o povezavi erlotiniba (Tarceva) s perforacijami v prebavilih in druga nova opozorila in previdnostni ukrepi

Erlotinib je zaviralec tirozinske kinaze receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR, znan tudi kot HER1). Zdravilo Tarceva je indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije. V kombinaciji z gemcitabinom je zdravilo Tarceva indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je obvestil strokovne delavce o novih podatkih glede varnosti zdravila. Ocenil je poročila v zvezi z boleznimi prebavil, kožnimi boleznimi in očesnimi boleznimi. Za varno uporabo zdravila so dana naslednja nova opozorila in previdnostni ukrepi:

Perforacije v prebavilih:

- Bolniki, ki prejemajo zdravilo Tarceva, imajo večje tveganje za razvoj perforacij v prebavilih, ki so jih opazili občasno.
- Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zavirajo angiogenezo, kortikosteroide, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in/ali kemoterapijo na osnovi taksanov, ali so v preteklosti imeli peptični ulkus ali bolezni divertiklov, je tveganje večje.
- Pri bolnikih, pri katerih se pojavi perforacija v prebavilih, je treba zdravljenje z zdravilom Tarceva dokončno opustiti.

Kožne bolezni z mehurji in luščenjem kože:

- Poročali so o primerih kožnih bolezni z mehurji in luščenjem kože, z zelo redkimi primeri vred, ki so nakazovali na Stevens-Johnsonov sindrom/toksično epidermalno nekrolizo in so bili v nekaterih primerih smrtni.
- Zdravljenje z zdravilom Tarceva je treba prekiniti ali opustiti, če se pri bolniku pojavijo hude oblike mehurjev ali luščenja kože.

Očesne bolezni:

- Med uporabo zdravila Tarceva so zelo redko poročali o primerih perforacije ali ulceracije roženice. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva so opazili druge očesne bolezni, vključno z nenormalno rastjo trepalnic, suhim keratokonjunktivitisom ali keratititsom, ki so prav tako dejavniki tveganja za perforacijo/ulceracijo roženice.
- Zdravljenje z zdravilom Tarceva je treba prekiniti ali opustiti, če se pri bolnikih pojavijo akutne očesne bolezni, kot je bolečina v očeh, ali se le-te poslabšajo.