

Analiza sigurnosnog profila TNF-alfa inhibitora na temelju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u 2018. i 2019. godini

Kanižaj, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:814332>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lucija Kanižaj

Analiza sigurnosnog profila TNF- α inhibitora na temelju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u 2018. i 2019. godini

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić i suvoditeljstvom dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce.

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić i komentorici dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na uloženom trudu, iskazanom strpljenju te utrošenom vremenu pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala i mojoj obitelji, Ivanu i prijateljima na podršci i ljubavi koje su mi olakšale studiranje. Učinili ste mi ovo lijepim, zabavnim i nezaboravnim razdobljem.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. TNF- α	1
1.2. TNF- α inhibitori	3
1.2.1. Sigurnosni profil	5
1.3. Farmakovigilancija	10
1.3.1. Farmakovigilancija bioloških lijekova.....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME	12
3. MATERIJALI I METODE	14
4. REZULTATI I RASPRAVA	16
4.1. Rezultati	16
4.1.1. Prijavitelji sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora	16
4.1.2. Dob i spol pacijenta u prijavama sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora	17
4.1.3. Raspodjela nuspojava prema TNF inhibitorima.....	18
4.1.4. Ozbiljnost prijavljenih sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora	19
4.1.5. Prijavljene nuspojave na TNF- α inhibitore	21
4.2. Rasprava.....	26
5. ZAKLJUČCI	31
6. LITERATURA	32
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	36
7.1. Sažetak	36
7.2. Summary	36

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

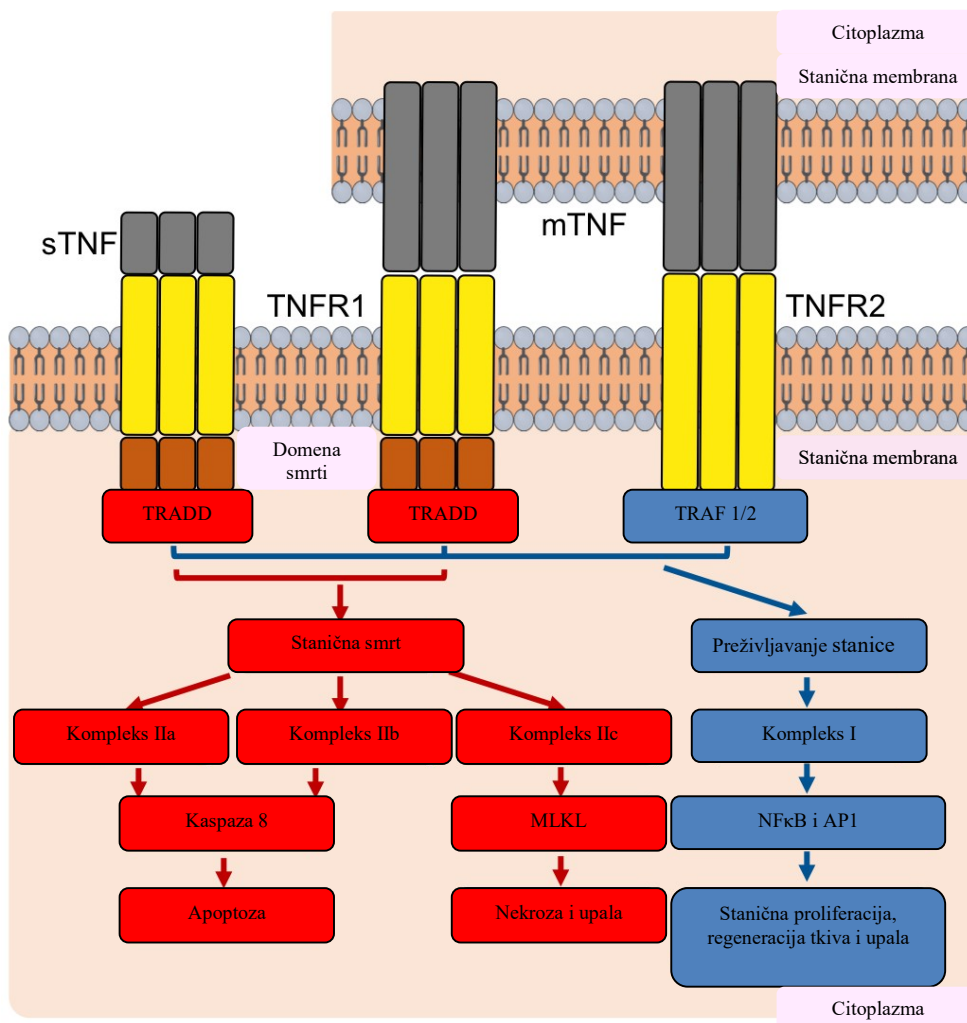
1.1. TNF- α

Faktor nekroze tumora- α (eng. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) je topljiva proupalna signalna molekula imunskog sustava, prvi put izolirana i karakterizirana 1984. godine kao proteinski polimer od 17 kDa. Sastavljen je od tri nekovalentno povezana polipeptida. Ime je dobio po prvoj zabilježenoj funkciji – nekrozi tumorskih stanica (Aggarwal i sur., 2012).

Sintetizira se najčešće u makrofagima i monocitima, ali se može sintetizirati i u drugim stanicama u obliku transmembranskog proteina te tek na poticaj drugih signalnih molekula prelazi u topljivi oblik. Veže se na dvije vrste receptora TNF- α receptor 1 (TNFR1) i TNF- α receptor 2 (TNFR2) koji su također u organizmu prisutni u transmembranskom i topljivom obliku. Receptori u topljivom obliku mogu vezati slobodnu TNF- α molekulu te joj produljiti vrijeme poluraspada ($t_{1/2}$), zaštititi od razgradnje i stvoriti privremeno skladište molekula (Zelová i Hošek, 2013).

TNFR1 receptor se nalazi na svim stanicama u organizmu. Unutarstanični dio molekule sadrži takozvanu „domenu smrti“ (eng. *death domain*, dd) koja potiče apoptozu stanice preko kaspaza 3 i 8. U stanju mirovanja stanice taj put je blokiran inhibitornim proteinom, no kad dođe do aktivacije stanice, zbog promjene konformacije, inhibitorni protein odlazi i zamjenjuju ga druge molekule u signalnom slijedu koje također blokiraju taj apoptozni put. Primarna funkcija ovog receptora je proizvodnja proupalnih signalnih molekula i poticanje preživljavanja stanice što radi aktivacijom transkripcijskog faktora NF κ B. Samo u slučaju da se ne aktivira željeni transkripcijski faktor, inhibitorne molekule se maknu s domene smrti i počinje kaskada koja vodi u apoptozu stanice (Balkwill, 2006).

TNFR2 je puno manje istražen receptor. Nalazi se samo na određenom tipu stanica poput endotelnih stanica, stanica imunskog sustava i neurona. Za razliku od TNFR1 nema domenu smrti, te može biti aktiviran samo transmembranskim oblikom TNF- α . Drugim signalnim kaskadama također dolazi do transkripcijskog faktora NF κ B koji ima ulogu u aktivaciji, migraciji i proliferaciji stanica.



Slika 1. Pregled signalnih putova TNF- α preko receptora TNFR1 i TNFR2 (preuzeto i prilagođeno iz Holbrook i sur., 2019)

Mehanizmi koje TNF- α u organizmu potiče su uglavnom proupalni, ali neophodni za obranu organizma od infekcija i nekih vrsta tumora. Njegovo djelovanje je strogo kontrolirano opsežnom povratnom spregom kao i funkcije ostalih signalnih molekula imunskog sustava. De novo sintezu i izlučivanje TNF- α direktno potiču strane molekule poput LPS-a, molekula s virusa, parazita ili bakterija, endotoksini ili druge signalne molekule imunskog sustava poput IL1, INF γ , TGF β te autokrino sam TNF- α . Uz poticanje lučenja proupalnih molekula TNF- α potiče i lučenje protuupalnih molekula poput IL 10, kortikosteroida i prostaglandina koji negativnom povratnom spregom inhibiraju upalu, potiču obnovu otečenih stanica i smiruju upaljeno područje (Holbrook i sur., 2019).

Široko gledano TNF- α ima utjecaj na proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu imunskih i ne-imunskih stanica u organizmu. Važan je za akutni odgovor organizma kod infekcija, uključen u homeostazu i jedan je od glavnih imunoregulirajućih molekula u organizmu. Njegovo pravilno funkcioniranje je neophodno za zdrav rad imunološkog sustava i obranu organizma od patogena (Kollias i Kontoyiannis, 2002).

Osim fizioloških funkcija TNF- α je jedan od glavnih patogenih upalnih čimbenika u imunosno posredovanim bolestima poput upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis), te u psorijazi, anksiloznom spondilitisu, reumatoidnom i psorijatičnom artritisu i sl. (Kirkham, 2020). Neke bolesti imaju autoimunu pozadinu poput reumatoidnog artritisa za kojeg je karakteristično stvaranje auto-protutijela na proteine sinovijalne membrane zglobova, što dovodi do upale (Smolen i sur., 2016). Kod drugih, poput upalnih bolesti crijeva, patogeni mehanizam nije poznat. Pretpostavlja se da je uzrok bolesti skup čimbenika poput genetske predispozicije, poremećaja mikrobioma crijeva, poremećaja u imunosnom odgovoru te okolnim čimbenicima (Shapiro i sur., 2016). Ono što je svim ovim bolestima zajedničko je dokazana važna uloga proupalnog citokina TNF- α u patogenezi bolesti.

1.2. TNF- α inhibitori

Nakon otkrića i karakterizacije proupalnog citokina TNF- α ustanovljene su njegove brojne uloge unutar mreže imunoloških signalnih molekula. Prva otkrivena funkcija po kojoj je dobio ime je indukcija nekroze tumorskih stanica. Kasnije otkrivena uloga u autoimunim i imunosno posredovanim bolestima kao što su reumatoidni artritis, Crohnova bolest, ankilozni spondilitis i psorijaza (Holbrook i sur., 2019) vodi do razvoja prvih bioloških lijekova za ove bolesti.

TNF- α inhibitori poput adalimumaba i infliksimaba su odobreni za veći broj indikacija u odnosu na druge poput etanercepta, koji nije dokazano učinkovit u liječenju upalnih bolesti crijeva i sarkoidoza.

Za neke djelatne tvari su proizvedeni i odobreni bioslični lijekovi. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije bioslični lijekovi su bioterapijski proizvodi slične kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti kao prije registriran referentni bioterapijski proizvod (Kirkham, 2020).

Tablica 1. Trenutno odobreni TNF- α inhibitori u Hrvatskoj (podaci preuzeti <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>)

Aktivna tvar	Lijek	Godina odobrenja
Infliksimab	Remicade	1999.
	Inflectra	2013.
	Remsima	2013.
	Flixabi	2016.
	Zessly	2018.
Etanercept	Enbrel	2000.
	Benepali	2016.
	Erelzi	2017.
	Lifmior	2017.
	Nepexato	2020.
Adalimumab	Humira	2003.
	Imraldi	2017.
	Amgevita	2017.
	Hyrimoz	2018.
	Hefiya	2018.
	Halimatoz	2018.
	Hulio	2018.
	Kromeja	2019.
	Idacio	2019.
	Amsparity	2020.
Certolizumab	Cimiza	2008.
Golimumab	Simponi	2009.

Do danas je razvijeno i odobreno pet TNF- α inhibitora, tri monoklonska protutijela, jedan fuzijski protein i jedan Fab fragment monoklalnog protutijela koji veže antigen. Infliksimab je prvi razvijeni TNF- α inhibitor registriran 1999. godine (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>). Razvijen je kao kimerno monoklonsko protutijelo sa sačuvanom Fab regijom mišjeg protutijela. Adalimumab i

golimumab su humanizirana IgG1 monoklonska protutijela, sadrže većinom iste sekvence kao i endogene humane molekule, ali i neke različite sekvence koje su posljedica razlika u glikozilaciji stanica što može uzrokovati imunološku reakciju na ove proteine. Certolizumab je kovalentno vezan Fab fragment monoklalnog protutijela, odgovoran za vezanje antigena, na polietilenglikol. Ne sadrži Fc regiju protutijela kao adalimumab i golimumab pa zato ne potiče aktivaciju komplementa, citotoksičnost posredovanu stanicama ili apoptozu. Etanercept je fuzijski protein koji neutralizira učinke citokina TNF- α i TNF- β . Građen je od izvanstaničnog dijela TNF- α R2 molekule spojenim na dimer Fc regije humanog IgG1 (Lázár-Molnár i Delgado, 2016).

1.2.1. Sigurnosni profil

Iako su učinkovitost TNF- α inhibitora i primarni sigurnosni profil utvrđeni brojnim kliničkim istraživanjima, javljaju se pitanja njihove dugoročne sigurnosti. Njihov glavni mehanizam djelovanja je inhibicija proupalnog citokina TNF- α što smanjuje obrambene mehanizme organizma te tako povećavamo rizik od raznih infekcija. Smanjena obrana organizma može dovesti i do reaktivacije latentnog oblika tuberkuloze i hepatitisa C. Neka istraživanja upućuju na moguću povezanost inhibicije TNF- α i razvoja maligniteta, imunogenosti i moguć gubitak terapijskog odgovora, reakcije na mjestu primjene, autoimune reakcije, zatajenje srca, demijelinizacije ili kožne reakcije. Iako se većina nuspojava uzrokovana TNF- α inhibitorima smatra ozbiljnima one se ne smiju promatrati izolirano već u odnosu na pozitivne učinke lijeka na kontrolu bolesti i na nuspojave imunosupresivnih lijekova koji su prva linija liječenja i uglavnom imaju sličan, ako ne i ozbiljniji profil nuspojava (Kirkham, 2020).

Reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene poput svrbeža, boli, crvenila, nadraženosti, modrica ili oticanja česte su za sve lijekove supkutane primjene. Predstavljaju česte i manje značajne nuspojave ovih lijekova. Pojavljuju se u prvom mjesecu terapije i traju 3 do 5 dana nakon primjene. Lagano se tretiraju hladnim oblozima, lokalnim kortikosteroidima ili analgeticima uz promjenu mjesta primjene između aplikacija lijeka (Kirkham, 2020).

Infuzijske reakcije

Nuspojava infuzijske reakcije se pojavljuje kod primjene intravenskog infliksimaba te se može podijeliti na dvije vrste – akutnu i odgođenu. Do akutne reakcije, koja je češći oblik, dolazi unutar 24 h od aplikacije lijeka i to najčešće u prva 4 h nakon primjene, dok do odgođene dolazi unutar dva tjedna nakon primjene. Akutna infuzijska reakcija može biti alergijske pozadine posredovana IgE, prezentirana simptomima poput hipertenzije, bronhospazma, urtikarije, te kod nekih pacijenata anafilaktičkog šoka ili češće ima nespecifične simptome koji nisu posredovani IgE.

Odgođena infuzijska reakcija je slična serumskoj bolesti po vremenu potrebnom za prezentaciju simptoma te po simptomima poput osipa, boli u zglobovima, mijalgiji, umoru i ponekad vrućici. Moguća je prevencija ovakvih nuspojava premedikacijom s difenhidraminom i acetaminofenom ili antihistaminikom druge generacije 90 minuta prije infuzije, te titriranjem infliksimaba početnom primjenom brzinom od 10 ml/h koja se polagano povećava svakih 15 min do 125 ml/h. Kod pacijenata koji imaju povijest anafilaktičkih reakcija potrebno je za prevenciju dati prednizon uz difenhidramin i acetaminofen 24 h prije infuzije infliksimaba. Ako dođe do infuzijske reakcije, liječi se simptomatski ovisno o jačini simptoma. Većina ovakvih reakcija nije anafilaktičke prirode i liječi se hidracijom, acetaminofenom uz antihistaminik (Kirkham, 2020).

Infekcije

Inhibicijom TNF- α smanjujemo obrambene mehanizme našeg imuniteta protiv različitih patogena pa su tako infekcije među najčešćim i najozbiljnijim nuspojavama na TNF- α inhibitore. Najčešće infekcije do kojih dolazi su infekcije gornjeg dišnog sustava, bronhitis, i urinarne infekcije, dok su pneumonija, divertikulitis, pijelonefritis i postoperativne infekcije puno ozbiljnije i rjeđe. Zabilježene su i prijave oportunističkih infekcija poput histoplazmi, aspergilusa, listerioza koje su zabilježene u većem intenzitetu kod pacijenata na terapiji s adalimumabom i infliksimabom u odnosu na terapiju s etanerceptom (Dogra i Khullar, 2013).

Smanjenjem obrambene funkcije imunološkog sustava povećava se i mogućnost reaktivacije latentne tuberkuloze zbog čega se potrebno prije početka terapije s biološkim lijekovima testirati na tuberkulozu. U slučaju pozitivnog nalaza na latentnu tuberkulozu potrebna je profilaksa antituberkuloticima kako bi se prevenirala aktivacija bolesti (Kamata i Tada, 2018).

TNF- α ima bitnu ulogu i u inhibiciji replikacije virusa hepatitisa B (*HBV*) te u klirensu inficiranih hepatocita. Njegovom inhibicijom može doći do reaktivacije bolesti jetre. Nije razjašnjeno ima li inhibicija samog TNF- α ulogu u reaktivaciji hepatitisa, ili se on aktivira indirektno zbog smanjene aktivacije T-limfocita. Zbog toga je potrebno napraviti pretrage na HBV markere kod svih pacijenata prije početka terapije. U slučaju da je bolesnik nositelj inaktivnog virusa potrebna je profilaksa antivirusicima prije početka imunosupresivne terapije te strogo praćenje bolesti cijelim trajanjem terapije (Dogra i Khullar, 2013).

Također je primijećena progresija bolesti jetre uzrokovana hepatitis C virusom (*HCV*) te se ne preporučuje primjena ovih lijekova kod pacijenata s kroničnom infekcijom hepatitisa C. Prije početka terapije potrebno je napraviti i testiranja na markere hepatitisa C.

Terapija s TNF- α inhibitorima je kontraindicirana kod aktivnih bakterijskih infekcija ili bakterijskih infekcija koje zahtijevaju terapiju antibioticima, kod aktivne ili neliječene latentne tuberkuloze, aktivne infekcije herpes zosterom, aktivnih invazivnih gljivičnih infekcija poput invazivne aspergiloze, nezacjeljenih kožnih ulkusa i kod aktivne infekcije hepatitisa B i hepatitisa C virusom ili kroničnih HBV i HCV infekcija sa značajnim oštećenjem jetre (Winthrop, 2020).

U slučaju bilo kakvih znakova infekcija poput vrućice, neuobičajenog umora, proljeva ili povraćanja, gubitka tjelesne težine, kašlja, mijalgije i sl. potrebno je prijaviti zapažene simptome liječniku kako bi se reagiralo na vrijeme i kako bi se spriječile ozbiljne posljedice infekcija. Poseban oprez potreban je kod starijih osoba koje fiziološki imaju slabiji imunološki odgovor na infekcije i češće može doći do ozbiljnih stanja (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>).

Hepatotoksičnost

Postoji mali rizik od pojave hepatotoksičnosti tijekom terapije s TNF- α inhibitorima. Od odobrenja zaprimljene su prijave na nuspojave poput zatajenja jetre, hepatitisa i kolestaze, smrtonosne bolesti jetre i potrebe za transplantacijom. Većina ovih prijava odnosila se na infliksimab. Kao prevencija prije početka terapije s infliksimabom treba se odrediti i pratiti vrijednosti jetrenih enzima tijekom terapije, od kojih je najbitnija alanin aminotransferaza (Kirkham, 2020).

Kožne reakcije

Kožne reakcije su česte nuspojave ovih lijekova. Pojavljuju se kao nuspojave s raznim pozadinama u koje ubrajamo reakcije na mjestu primjene, virusne, bakterijske i gljivične

kožne infekcije, psorijazu ili psorijatične promjene na koži, ekcematozni dermatitis, kožne promjene uzrokovane lupusom erimatozusom, alopecija i drugo. Većina se liječi bez potrebe za prekidom terapije TNF- α inhibitora (Kirkham, 2020).

Neurološki događaji

Iako su relativno sigurni lijekovi, u nekim slučajevima se TNF- α inhibitori povezuju s pojavom ili pogoršanjem postojeće demijelinizacije u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Nije poznato na koji su način ta dva procesa povezana. Moguća je pojavnost demijelinizacije kod osoba koje se liječe od upalnih bolesti jednostavno zato što su skloniji takvom obliku imunosno-posredovanih bolesti gdje uporaba TNF- α inhibitora samo otkriva/pogoršava već postojeći problem ili sami lijekovi dovode do demijelinizacijskih poremećaja (Kemanetzoglou i Andreadou, 2017). Zaprimljene su prijave simptoma demijelinizacije poput konfuzije, ataksije, distezije i parastezije tijekom ispitivanja sigurnosnog profila te je demijelinizacija vidljiva na snimkama magnetne rezonancije. U svakom slučaju potreban je oprez prilikom propisivanja terapije s TNF- α inhibitorima kod osoba s postojećim demijelinizirajućim poremećajima poput multiple skleroze, te se terapija treba odmah prekinuti u slučaju sumnje na demijelinizaciju ili pogoršanje postojeće bolesti. Sami pacijenti također trebaju pratiti moguć nastanak simptoma poput utrnulosti, promjena vida, mišićne slabosti ili omaglice i odmah obavijestiti svojeg liječnika (Kirkham, 2020).

Hematološke reakcije

Također rijetka nuspojava TNF- α inhibitora je pojava citopenija od kojih je blagi oblik neutropenije najčešći, dok su drugi oblici citopenija i aplastične anemije rijetki. Neutropenija označava manje od 2×10^9 stanica/L. Rizik od neutropenije je veći kod pacijenata koji su na terapiji drugim antireumatskim lijekovima koji utječu na tijek bolesti (*DMARD*), pacijenata koji su na početku terapije s TNF- α inhibitorima imali granično niske razine neutrofila i kod pacijenata koji imaju povijest neutropenije. Rijetko uzrokuje prestanak terapije, a perzistentni i rekurentni oblik je češće uočen kod pacijenata koji su mijenjali terapiju s jednog TNF- α inhibitora na drugi. Zbog mogućih citopenija preporučuje se provjeriti broj krvnih stanica mjesec dana prije početka terapije i ponavljati pretrage svakih 3 do 6 mjeseci (Kirkham, 2020).

Kongestivno zatajenje srca

Uz primjenu TNF- α inhibitora prijavljeni su i slučajevi pogoršanja postojećeg kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost, te jako rijetko pojava novonastalog kongestivnog zatajenja srca. Primjena infliksimaba je kontraindicirana kod bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca, dok je kod blažeg oblika (NYHA I/II) primjena moguća uz povećan oprez, kardiološko praćenje bolesti te izbjegavanje visokih doza TNF- α inhibitora (Sinagra i sur., 2013). Kod pacijenata sa simptomatskim zatajenjem srca preporučuju se druge terapijske opcije, a kod pacijenata kod kojih dođe do pojave zatajenja srca dok su na terapiji TNF- α inhibitorom treba se uočiti moguća povezanost između lijeka i moguće nuspojave te se treba obustaviti terapija (Kirkham, 2020). Kod pojave simptoma kao što su nedostatak zraka, oticanje gležnjeva, ustrajan kašalj ili umor koji ukazuju na kongestivno zatajenje srca potrebno je odmah potražiti liječničku pomoć (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>).

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi razvoja raznih zloćudnih bolesti i limfoma kod pacijenata liječenih TNF- α inhibitorima. Povezanost imunosno posredovanih bolesti i malignih bolesti nije potpuno razjašnjena. Imunosni odgovor organizma na maligne tvorbe u tijelu može biti uzrok aktivacije autoimunih i imunosno posredovanih bolesti ili pak kronična upala i oštećenje tkiva tijekom razvoja imunosno posredovanih bolesti može potaknuti razvoj malignih tvorbi (Cappelli i Shah, 2020).

Imunosupresivna terapija koja je prva linija liječenja ovakvih bolesti, a i sami TNF- α inhibitori svojim smanjenjem obrambene funkcije organizma smanjuju mogućnost da organizam sam ukloni početke razvoja malignih stanica te tako doprinose razvoju malignih bolesti. Točna povezanost između njih i jesu li TNF- α inhibitori uzrok razvoja maligniteta ili samo ubrzavaju rast postojećih tvorbi još nije poznata (Patel i sur., 2009).

Potreban je povećan oprez prilikom liječenja bolesnika s anamnezom zloćudnih bolesti. Kao mjera opreza pacijenti, liječnici i farmaceuti trebali bi što brže reagirati kod pojave simptoma koji upućuju na moguć razvoj maligniteta kao što su oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, neobjašnjiv težak svrbež, nove kožne lezije i sl. (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>).

Autoimune reakcije

TNF- α inhibitori kao i drugi biološki lijekovi proteinske građe kod nekih pacijenata potiču razvoj protutijela na sam lijek (eng. *anti-drug antibodies*, ADA). Takva protutijela mogu potaknuti nastanak raznih nuspojava poput reakcija na mjestu primjene, infuzijske reakcije, citopenija, infekcija autoimunih ili demijelinizacijskih bolesti i dr., te smanjiti učinkovitost terapije. Rizik razvoja protutijela na lijek je veći kod monoklonskih protutijela kao što su infliksimab, adalimumab i golimumab i njihovih biosličnih lijekova.

Iako su ovakve reakcije rijetke, svi odobreni TNF- α inhibitori su povezani s povećanim rizikom nastanka autoprotutijela uključujući protutijela na proteine jezgre, protutijela na ds-DNA i protutijela na fosfolipidne komponente. Autoimunost uzrokovana lijekom se najčešće prezentira vaskularnim sindrom, najčešće kutanim vaskulitisom, sindromom nalik na lupus ili psorijatičnim kožnim promjenama. U većini slučajeva nuspojava nestaje prilikom prekida terapije TNF- α inhibitorom, rijetko dolazi do potrebe za ciljanim liječenjem autoimunih manifestacija (Bendtzen, 2019).

1.3. Farmakovigilancija

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta, nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta (uključujući predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije (engl. „*off-label*“), pogrešnu primjenu, zlorabu i medikacijske pogreške) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženost. Farmakovigilancija je znanost koja obuhvaća skup aktivnosti vezanih za otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupke u slučaju nastanka nuspojava lijekova i drugih informacija o štetnosti primjene lijekova (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/>).

Podaci o lijekovima prikupljeni tijekom pretkliničnih i kliničkih ispitivanja ne daju sve informacije o nuspojavama ispitivanog lijeka. Pretklinička ispitivanja se vrše na životinjama tako da se sigurnosni profil iz te faze može dosta razlikovati od profila dobivenog na ljudima. U kliničkim ispitivanjima su ispitanici sa strogo definiranom prehranom, fizičkom aktivnosti, ne smiju uzimati druge lijekove i nemaju drugih bolesti, te je i trajanje tog ispitivanja ograničeno. Kroz tu fazu dobijemo informacije samo o čestim nuspojavama. Informacije o novim, rijetkim ili ozbiljnim nuspojavama, dugotrajnim učincima lijekova, mogućim neočekivanim interakcijama lijekova ili utjecaju na druge bolesti dobivamo isključivo kroz praćenje sigurnosnog profila lijekova nakon što su oni stavljeni u promet

(<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/>).

Prijave sumnji jedne ili više nuspojava prijavljuju zdravstveni radnici, korisnici lijekova ili njihovi članovi obitelji i njegovatelji nositelju odobrenja ili nadležnom tijelu. Nacionalna tijela Europske unije odgovorna za farmakovigilanciju i nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet zaprimljene sumnje na nuspojave prosljeđuju u europsku bazu nuspojava EudraVigilance (Koletić, 2019).

1.3.1. Farmakovigilancija bioloških lijekova

Proizvodnja bioloških lijekova obuhvaća velik broj složenih sinteza i pročišćavanja molekula čije promjene mogu dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema. Do promjena protokola proizvodnje dolazi kod unaprjeđenja tehnologije, s ciljem povećanja proizvodnje ili poboljšanja kvalitete lijekova. Razlike u proizvodnji mogu dovesti do velikih razlika sigurnosnog profila i farmakološkog učinka između serija istog lijeka, a razlike u proizvodnim protokolima za bioslične lijekove su još veći. Zbog toga smjernice za farmakovigilanciju bioloških lijekova zahtijevaju njihovu sljedivost putem zaštićenog imena i serije lijeka što olakšava detekciju uzroka određene nuspojave ako je ona vezana uz proizvodni proces (Koletić, 2019).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

TNF- α inhibitori su monoklonska protutijela indicirana u liječenju raznih imunosno posredovanih bolesti kao što su Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, psorijaza, reumatoidni artritis ili ankilozatni spondilitis (Kirkham, 2020). Ono što je zajedničko ovim bolestima je to da imaju u pozadini jaku imunološku reakciju u obliku kronične upale s visokim vrijednostima TNF- α kao glavnog proinflamatornog citokina (Panaccione, 2013).

TNF- α ne sudjeluje samo u patološkim procesima u organizmu, već kao sastavni dio imunološkog sustava sudjeluje u raznim obrambenim mehanizmima kao što su zaštita organizma od raznih infekcija i razvoja raka. Njegovom inhibicijom smanjujemo obrambenu funkciju organizma koja može dovesti do razvoja raznih ozbiljnih nuspojava. Za ovu skupinu lijekova moguće ozbiljne nuspojave uključuju razne infekcije s mogućim smrtnim ishodom, po život opasne infekcije kao što su to sepsa, tuberkuloza i oportunističke infekcije, te razne zloćudne bolesti kao što su leukemija i limfom.

Imunološki modulatori osim što sudjeluju u upalnim procesima imaju funkciju i u proliferaciji, diferencijaciji, preživljavanju stanica kao i u apoptozi, zato TNF- α inhibitori mogu uzrokovati ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije kao što su pancitopenija, aplastična anemija, demijelinizacija u središnjem i perifernom živčanom sustavu, lupus ili Stevens-Johnsonov sindrom (Kirkham, 2020). Ove brojne ozbiljne nuspojave TNF- α inhibitora mogu ozbiljno narušiti kvalitetu života pacijenata i upravo zbog toga potrebna je pravilna edukacija pacijenata o mogućim nuspojavama i mjerama minimizacije rizika za neke od tih nuspojava, te pozorno praćenje terapije. Pravodobno uočavanje nuspojave, njezino prijavljivanje i liječenje uvelike mogu olakšati život pacijenata.

Od 16. svibnja 2019. počinje postepeno odobravanje izdavanja bioloških lijekova u javnim ljekarnama na poseban recept HZZO-a izdan na temelju preporuke bolničkog specijalista i uz odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove (<https://www.hzzo.hr/novi-lijekovi-na-listama-lijekova-3/>). Promjenom statusa ovih lijekova ljekarnici javnih ljekarni postaju odgovorni za davanje uputa o načinu primjene lijeka, prijavljuju nuspojave i upoznaju pacijente s mjerama minimizacije rizika te je zbog toga izrazito bitna njihova pravilna edukacija.

Cilj ovog diplomskog rada je analizirati nuspojave TNF- α inhibitora prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019.

godine, te povećati svijest o sigurnosnom profilu ovih lijekova i mjerama minimizacije rizika posebice dodatnim mjerama.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu analizirane su prijave na nuspojave TNF- α inhibitora adalimumaba, infliksimaba, golimumaba i etanercepta koje su prijavljene HALMED-u. Analizirane su prijave zaprimljene od strane HALMED-a u periodu od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine. U analiziranom razdoblju nije zaprimljena niti jedna nuspojava na certolizumab pegol. Analizirani su agregirani podaci koji nisu sadržavali osobne podatke pacijenata. Za obradu podataka korištena je deskriptivna metoda.

Glavni računalni program koji se koristio u ovom radu bio je Microsoft Excel (dio programskog paketa Microsoft Office 2007., Microsoft Corporation One Microsoft Way Redmond, WA, SAD).

Prijave sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora analizirane su u odnosu na ukupan broj zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u zadanom razdoblju, zatim prema vrsti prijavitelja nuspojave, prema dobi i spolu pacijenta, suspektnom lijeku, najčešćim lijekovima u istodobnoj primjeni, ozbiljnosti reakcije, pripadnosti nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (eng. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), prema najčešće prijavljenim nuspojavama te prema najozbiljnijim nuspojavama.

Sve zaprimljene prijave sumnji na nuspojave unose se u VigiFlow i šalju u bazu pojedinačnih sigurnosnih prijava (eng. *individual case safety reports*, ICSRs) svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World health organisation*, WHO) (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>) i Eudravigilance (bazu nuspojava Europske unije). Prilikom unošenja u VigiFlow nuspojave se kodiraju prema odgovarajućim pojmovima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (*MedDRA*). Kodirani pojmovi nuspojave su pridruženi klasifikaciji organskih sustava čiji prijevodi su vidljivi na stranici HALMED-a (<http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27/>).

Prijavljene nuspojave TNF- α inhibitora analizirane su prema kriteriju ozbiljnosti. Nuspojave se prema ozbiljnosti dijele na ozbiljne i neozbiljne. Ozbiljnom se smatra svaka nuspojava koja dovodi do smrti osobe, stanja opasnog po život, potrebe za bolničkim liječenjem ili produljenjem bolničkog liječenja, trajnog ili teškog invaliditeta ili

nesposobnosti, prirođene anomalije ili mane od rođjenja, te ako se radi o drugim medicinski važnim stanjima (https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2013_07_83_1797.html).

Lista ozbiljnih nuspojava prema kriteriju „druga medicinski važna stanja“ (eng. *Important medical events*, IME) se redovno objavljuje na HALMED-ovoj službenoj internetskoj stranici (<http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati

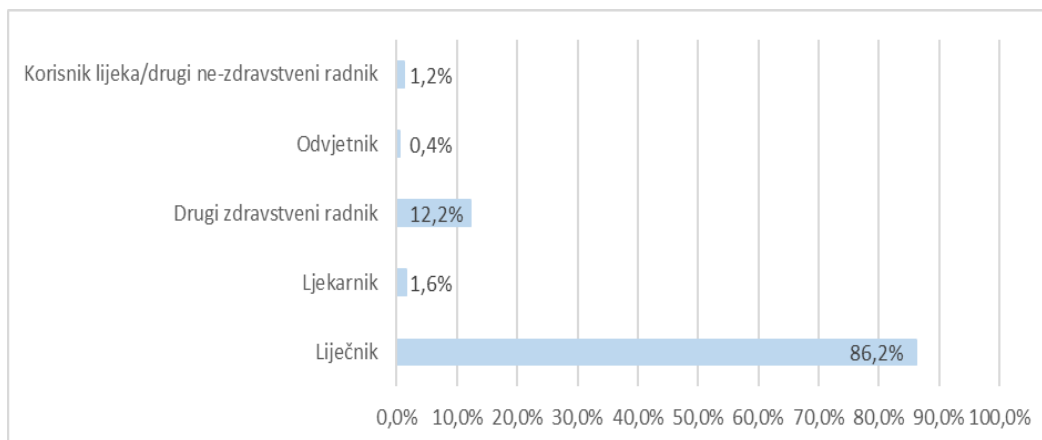
Agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je 246 prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine. Od ukupno zaprimljenih 8 871 prijava sumnji na nuspojave, prijave na TNF- α inhibitore čine 2,77 % prijava u razmatranom razdoblju kao što je prikazano u tablici 2.

Tablica 2. Broj i udio prijava na nuspojave TNF- α inhibitora u odnosu na ukupan broj zaprimljenih prijava na nuspojave u 2018. i 2019. godini

Godina	Broj prijava na TNF- α inhibitore	Ukupan broj prijava nuspojave	Udio prijava na TNF- α inhibitore (%)
2018.	122	4 683	2,61
2019.	124	4 188	2,96
ukupno:	246	8 871	2,77

4.1.1. Prijavitelji sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora

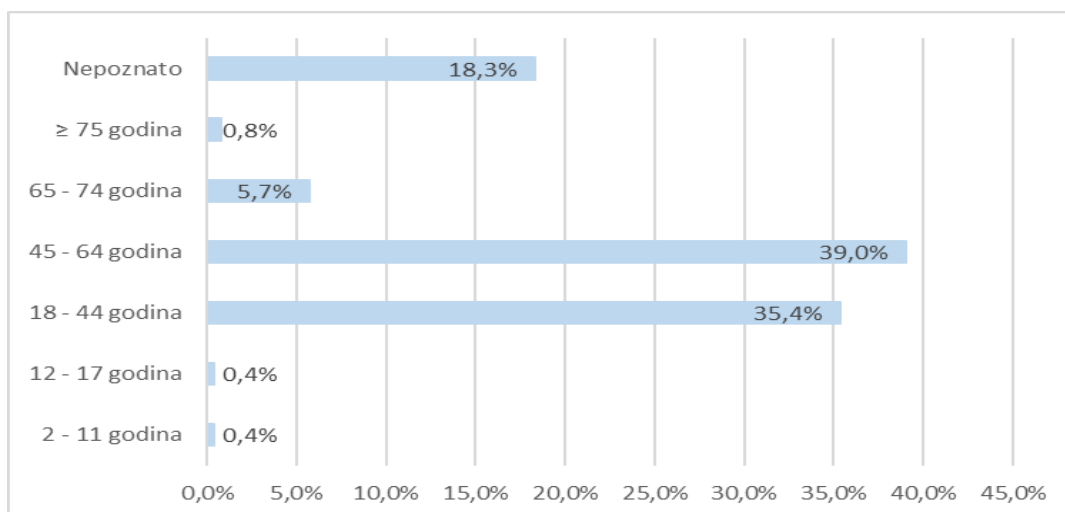
Prijavitelji sumnji na nuspojave na TNF-inhibitore su većinom zdravstveni radnici od kojih su najviše prijava poslali liječnici (86,2 %), dok su ljekarnici prijavili samo 4 sumnje na nuspojave TNF- α inhibitora (1,6 %). Sami pacijenti su prijavili 1,2 % ukupnih prijava na nuspojave TNF- α inhibitora, a jednu je prijavu prijavio odvjetnik (0,4 %) (Graf 1).



Graf 1. Udio prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora prema prijaviteljima u 2018. i 2019. godini

4.1.2. Dob i spol pacijenta u prijavama sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora

Najviše prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora zaprimljeno je za odrasle, od 18 do 64 godine (74,4 %), kako je i prikazano na Grafu 3, nakon njih slijede stariji od 65 (6,5%), dok je za djecu i adolescente, 2-17 godina, zaprimljen najmanji broj prijava (0,8 %) (Graf 2). Dob nije poznata za 45 zaprimljenih prijava (18,3 %).



Graf 2. Udio prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora prema dobi pacijenta u 2018. i 2019. godini

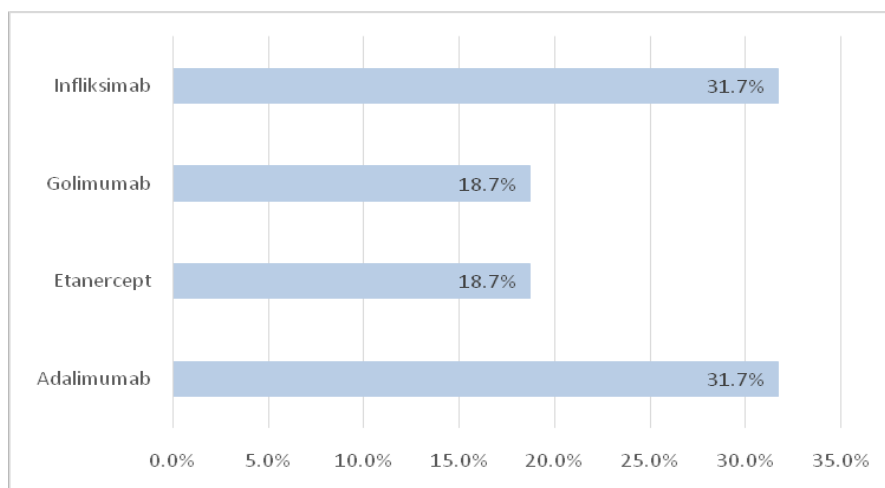
U tablici 3 vidimo da je od 246 zaprimljenih prijava 149 ih se odnosilo na pacijente ženskog spola (60,6 %), 96 na pacijente muškog spola (39,0 %), dok za samo jednu prijavu spol pacijenta nije bio poznat (0,4 %).

Tablica 3. Broj i udio prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitore u odnosu na spol pacijenta u 2018. i 2019. godini

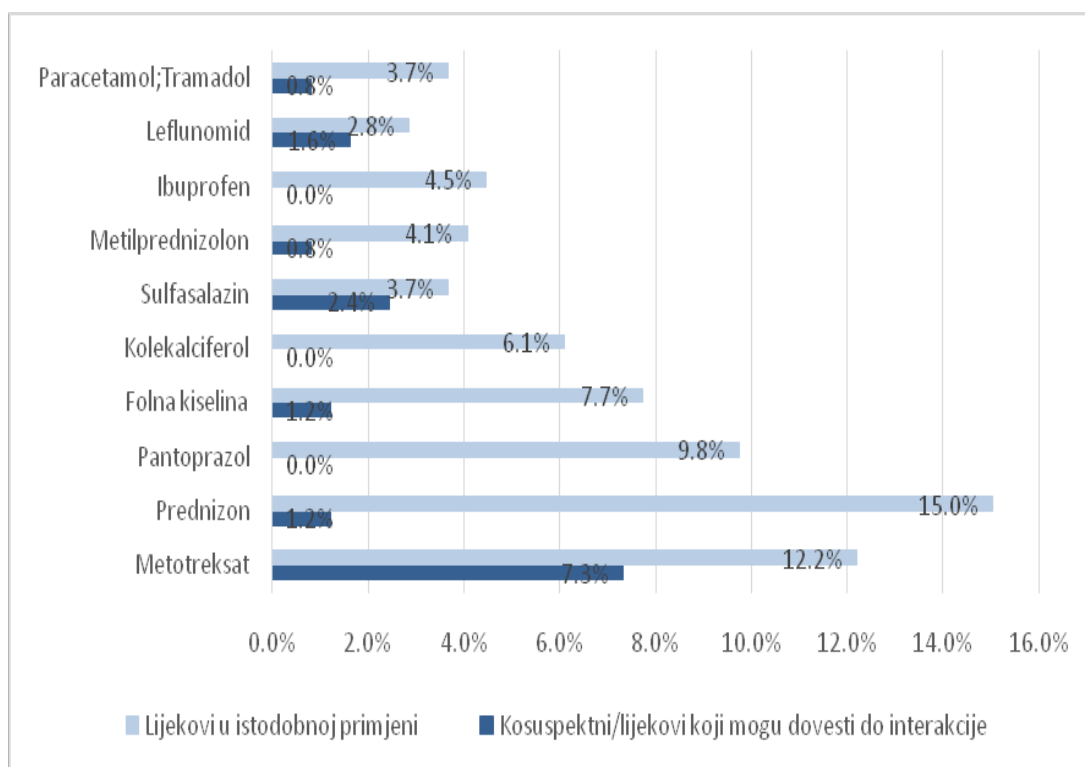
Spol pacijenta	Broj prijava na TNF- α inhibitore	Udio prijava na TNF- α inhibitore (%)
Ženski spol	149	60,6
Muški spol	96	39,0
Nepoznato	1	0,4

4.1.3. Raspodjela nuspojave prema TNF inhibitorima

Graf 3 prikazuje udio zaprimljenih prijava na nuspojave TNF- α inhibitora prema djelatnim tvarima. Od ukupno 246 prijava na adalimumab i infliksimab je zaprimljen jednak broj prijava, 78 (31,7 %). Ostale 92 prijave (36,6 %) su ravnomjerno raspodijeljene između etanercepta i golimumaba (18,7 %).



Graf 3. Udio prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora zaprimljenih u 2018. i 2019. godini prema djelatnoj tvari



Graf 4. Udio prijava sumnji na nuspojava TNF- α inhibitora zaprimljenih u 2018. i 2019. godini prema istodobno primjenjenim i kosuspektnim/lijekovima koji su mogli dovesti do interakcije

Uz TNF- α inhibitore najčešće su prijavljivani lijekovi s imunosupresivnim učinkom kao što su metotreksat, metilprednizolon, prednizon, sulfasalazin i leflunomid, te lijekovi s analgetskim učinkom poput ibuprofena, paracetamola i tramadola. Kao kosuspektni/lijekovi koji su mogli dovesti do interakcije u najviše prijava su navedeni metotreksat (7,3 %), sulfasalazin (2,4 %) i leflunomid (1,6 %), dok su najčešći lijekovi u istodobnoj primjeni bili prednizon (15,0 %), metotreksat (12,2 %) i pantoprazol (9,8 %) (Graf 4).

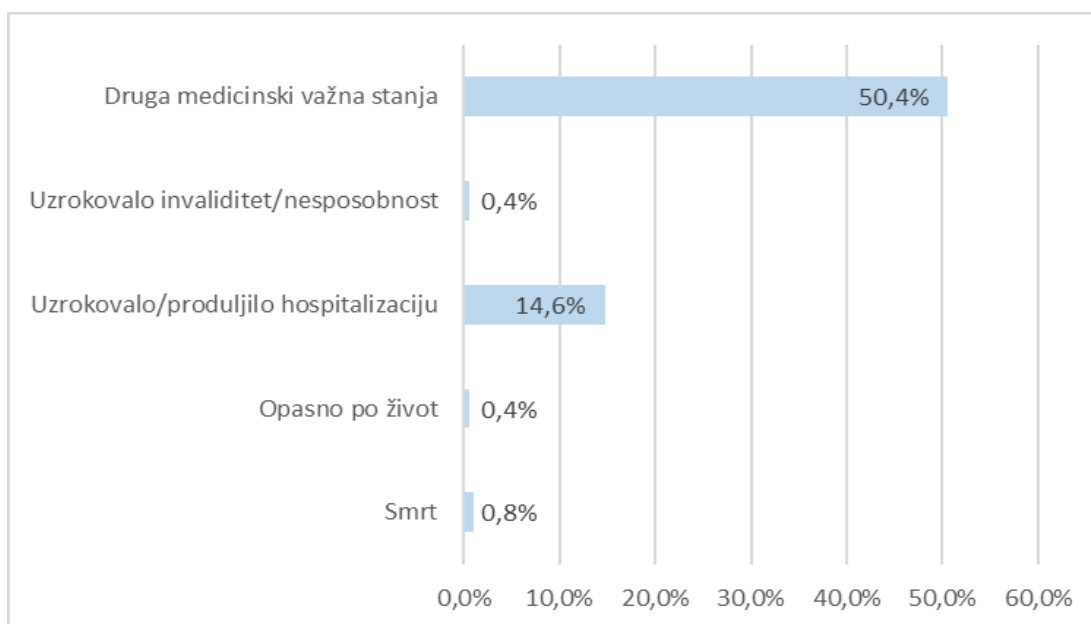
4.1.4. Ozbiljnost prijavljenih sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora

U tablici 4 možemo vidjeti raspodjelu udjela zaprimljenih prijava prema ozbiljnosti. Od ukupno zaprimljenih 246 prijava na nuspojave TNF- α inhibitora 61,8 % je ozbiljnih nuspojava, dok je 38,2 % zaprimljenih prijava neozbiljno.

Tablica 4. Broj i udio prijava nuspojava na TNF- α inhibitore zaprimljenih u 2018. i 2019. godini prema ozbiljnosti

Ozbiljna prijava	Broj prijava na TNF- α inhibitore	Udio prijava na TNF- α inhibitore (%)
Da	152	61,8
Ne	94	38,2

Najčešći kriteriji za ozbiljnost prijave bili su drugo medicinski važno stanje (50,4 %) i uzrokovana/produljena hospitalizacija (14,6 %). Smrtni slučaj je bio ishod u dvije zaprimljene prijave (0,8 %), dok su stanje opasno po život i invaliditet/nesposobnost zabilježeni u samo jednoj zaprimljenoj prijavi (0,4 %) (Graf 5).



Graf 5. Udio prijava nuspojava na TNF- α inhibitore zaprimljenih u 2018. i 2019. godini prema kriteriju ozbiljnosti

4.1.5. Prijavljene nuspojave na TNF- α inhibitore

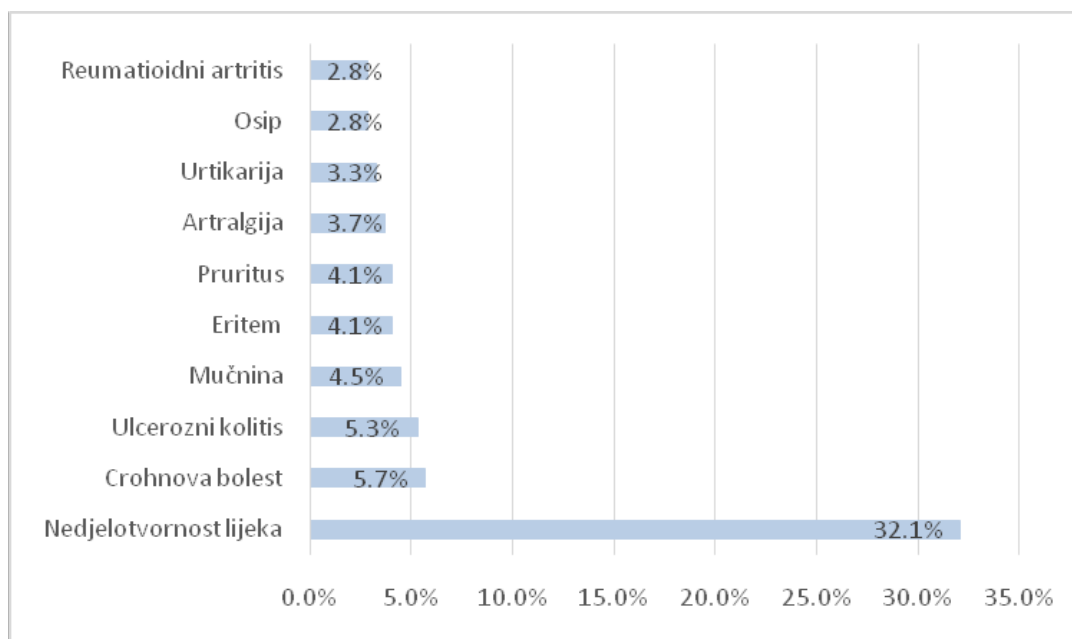
Tablica 5 prikazuje udio zaprimljenih prijava na nuspojave TNF- α inhibitora prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e (eng. *System Organ Class*, SOC). Najviše prijava zaprimljeno je za SOC: Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (45,1 %), SOC: Poremećaji probavnog sustava (23,2 %), SOC: Poremećaji kože i potkožnog tkiva (22,0 %), SOC: Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (14,6 %) i SOC: Infekcije i infestacije (14,2 %).

Tablica 5. Udio prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora zaprimljenih 2018. i 2019. godine prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e

Organski sustavi	Udio prijava na TNF-α inhibitore (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	0,2
Srčani poremećaji	4,1
Endokrini poremećaji	0,8
Poremećaji oka	2,8
Poremećaji probavnog sustava	23,2
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	45,1
Poremećaji jetre i žuči	2,0
Poremećaji imunološkog sustava	4,5
Infekcije i infestacije	14,2
Pretrage	8,1
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	11,8
Poremećaji metabolizma i prehrane	1,2
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	14,6
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	4,1
Poremećaji živčanog sustava	5,3
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0,8

Problemi proizvoda	0,4
Psihijatrijski poremećaji	0,8
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	2,0
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	0,8
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	4,9
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	22,0
Operativni i medicinski postupci	0,8
Krvožilni poremećaji	2,0

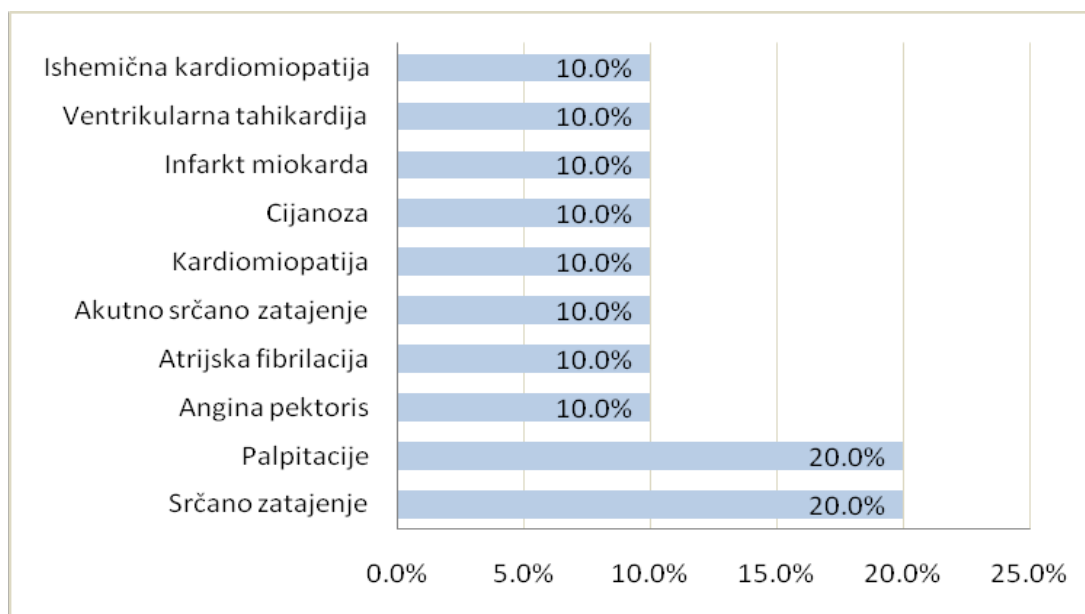
Od svih nuspojava prijavljenih na TNF- α inhibitore u 2018. i 2019. godini najviše je prijava na neučinkovitost lijeka (32,1 %) koja pripada u SOC: Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, zatim slijede Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i mučnina (15,5 %) koji pripadaju u SOC: Probavni poremećaji, dok u SOC: Poremećaji kože i potkožnog tkiva pripadaju eritem, pruritus, osip i urtikarija (14,3 %) (Graf 6).



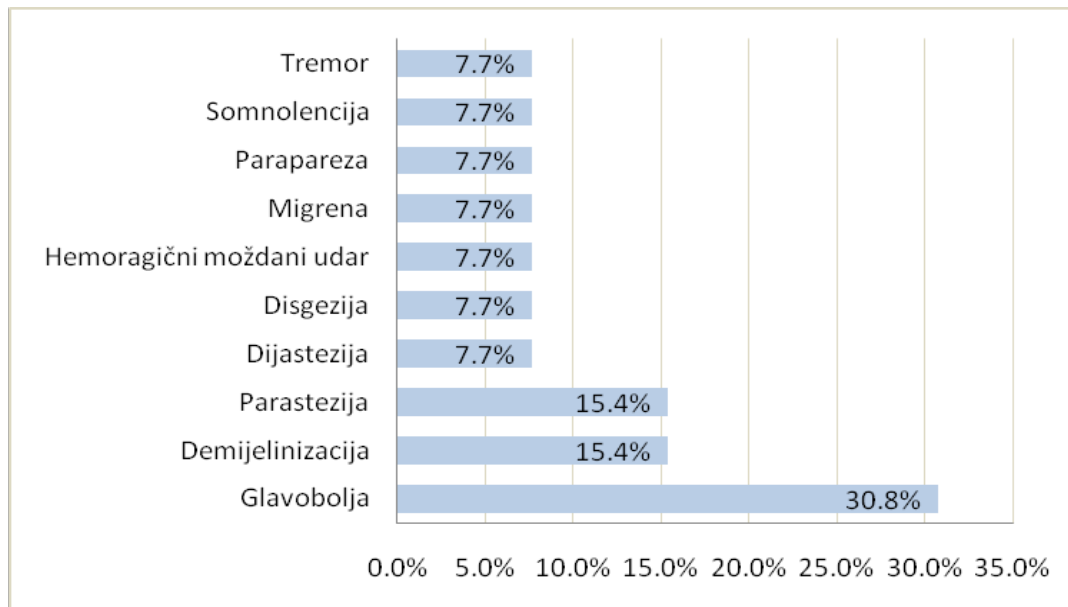
Graf 6. Udio prijava nuspojava na TNF- α inhibitore zaprimljenih 2018. i 2019. godine prema najčešće prijavljenim reakcijama MedDRA-e

U najozbiljnije nuspojave TNF- α inhibitora ubrajaju se srčano zatajenje, maligniteti, infekcije i demijelinizacije. Kad pogledamo najčešće zaprimljene nuspojave TNF- α inhibitora na kardiovaskularni sustav, od ukupno zaprimljenih 10 prijavi, srčano zatajenje i palpitacije su prijavljene u 2 prijave (20 %), a ostale kardiovaskularne nuspojave zaprimljene su u samo jednoj prijavi kao što prikazuje graf 7.

Na grafu 8 vidimo da je najčešća nuspojava živčanog sustava prijavljena na TNF- α inhibitore glavobolja, zaprimljena u 4 prijave (30,8 %). Zatim slijede parestezija i demijelinizacija koje su prijavljene u 2 prijave (15,4 %), dok su ostale nuspojave živčanog sustava poput tremora, somnolencije, dijastezije i disgezije zaprimljene u samo jednoj prijavi sumnje na nuspojavu. Ukupno je zaprimljeno 13 prijavi sumnji na nuspojave živčanog sustava (5,3 %).



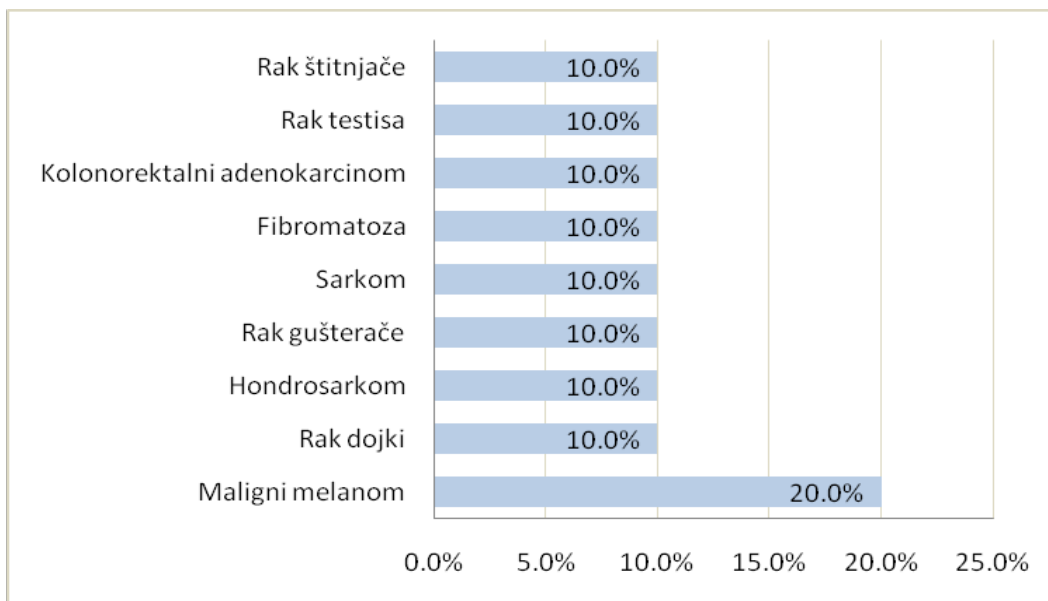
Graf 7. Udio prijavi kardiovaskularnih nuspojave na TNF- α inhibitore zaprimljenih 2018. i 2019. godine prema najčešće prijavljenim reakcijama MedDRA-e



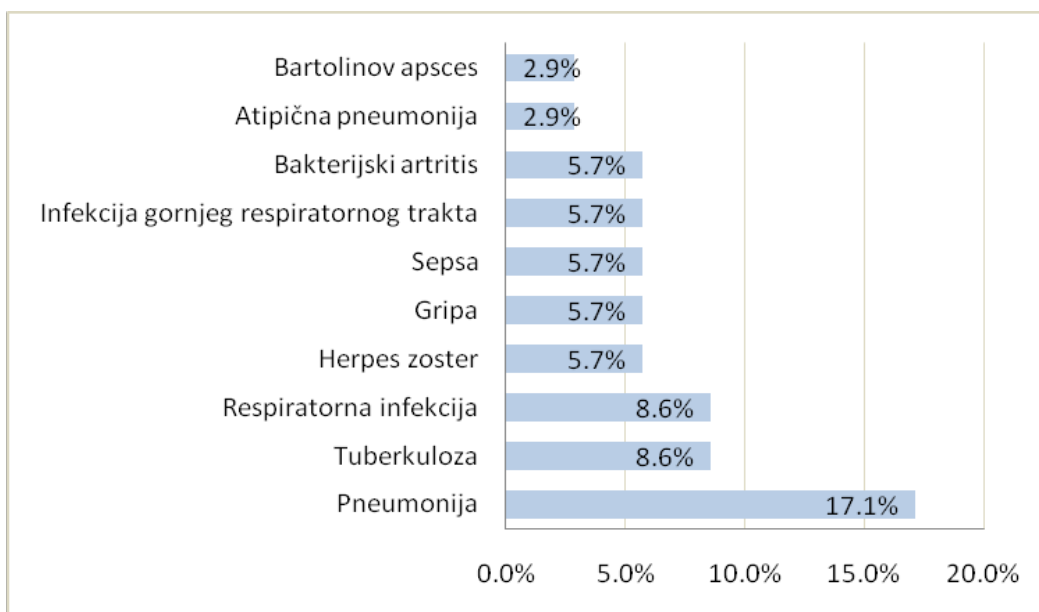
Graf 8. Udio prijava nuspojava živčanog sustava na TNF- α inhibitore zaprimljenih 2018. i 2019. godine prema najčešće prijavljenim reakcijama MedDRA-e

Jedna od najozbiljnijih nuspojava prijavljenih na TNF- α inhibitore je moguća pojava maligniteta koja je prijavljena u 10 prijavi sumnji na nuspojave (4,1 %). Najčešće prijavljena maligna reakcija je maligni melanom u 2 prijave tijekom 2018. i 2019. godine (20 %). Dok su rak štitnjače, rak testisa, kolonorektalni adenokarcinom, fibromatoza, sarkom, rak gušterače, hondrosarkom i rak dojki prijavljeni u jednoj prijavi sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora (Graf 9).

Najzastupljenije ozbiljne nuspojave na TNF- α inhibitore, zaprimljene u 35 prijavi kroz 2018. i 2019. godinu, su infekcije. Pneumonija je najčešće prijavljena infekcija uzrokovana primjenom TNF- α inhibitora (17,1 %). Zatim slijede tuberkuloza i respiratorne infekcije koje su zaprimljene u 3 prijave sumnji na nuspojave (8,6 %), pa gripa, herpes zoster, sepsa, bakterijski artritis i infekcije gornjeg respiratornog trakta prijavljene u dvije prijave (5,75 %) prijavi i Bartolinov apsces i atipična pneumonija prijavljene u 1 prijavi (2,9 %) (Graf 10).



Graf 9. Udio prijava malignih nuspojava na TNF- α inhibitore zaprimljenih 2018. i 2019. godine prema najčešće prijavljenim reakcijama MedDRA-e



Graf 10. Udio prijava nuspojava infekcija na TNF- α inhibitore zaprimljenih 2018. i 2019. godine prema najčešće prijavljenim reakcijama MedDRA-e

4.2. Rasprava

Agencija za lijekove i medicinske proizvode je u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. zaprimila ukupno 246 prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora što iznosi 2,77 % u ukupnom broju prijava. Veći broj prijava zaprimljen je 2019. godine što ukazuje na blagi porast od 1,6% u odnosu na prethodnu godinu. Ukupan broj prijava na nuspojave u promatranom razdoblju bilježi pad u odnosu na prethodnu godinu, međutim kad pogledamo kretanje broja zaprimljenih prijava od 2005. godine primjećuje se značajan porast u broju prijava kojih je 2005. godine bilo manje od 500, dok danas bilježimo više od 4000 prijava godišnje (https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2018.pdf).

Prijavitelji nuspojava su bili većinom zdravstveni djelatnici od kojih su najviše nuspojava prijavili liječnici, a najmanje ljekarnici. Do 2019. godine svi TNF- α inhibitori su se izdavali isključivo u bolnicama što objašnjava izrazito velik udio zaprimljenih prijava od strane liječnika – 86,2 % u odnosu na 54,2 % koliko je zaprimljeno prijava od strane liječnika na sve lijekove u 2019. godini. Od ljeta 2019. je odobreno izdavanje TNF- α inhibitora sa supkutanom primjenom u javnim ljekarnama pa očekujemo porast u broju prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora od strane ljekarnika, jer će oni preuzeti dio uloge informiranja pacijenata o rizicima i prijave nuspojava. Zato je važna edukacija ljekarnika o sigurnosnom profilu TNF- α inhibitora i mjerama minimizacije rizika (<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2019/>).

Osim zdravstvenih radnika prijave sumnji na nuspojave mogu prijavljivati i sami korisnici lijeka. Kod bioloških lijekova udio prijava korisnika je i dalje malen zbog njihove primjene i izdavanja koje je do nedavno bilo usko povezano s bolnicama.

Najveći broj prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora odnosio se na pacijente dobi od 18 do 64 godine dok je od ukupnog broja prijava 60,6 % bilo za pacijente ženskog spola, a 39 % za pacijente muškog spola. Imunosno posredovane bolesti su općenito učestalije kod žena nego kod muškaraca. Znatne razlike između spolova primijećene su kod upalnih bolesti zglobova kao što je reumatoidni artritis gdje je preko 70 % oboljelih ženskog spola (Myasoedova i sur., 2010), dok su kod upalnih bolesti crijeva znatno manje razlike između spolova. Crohnova bolest je ili jednako zastupljena u oba spola ili je neznatno više zastupljena kod žena, dok je kod ulceroznog kolitisa malo veća učestalost kod muškaraca (Shivashankar i sur., 2017).

Reumatoidni artritis je jedna od rijetkih autoimunih bolesti koja se javlja u srednjoj i kasnijoj životnoj dobi. Najčešće se javlja nakon 50. godine života s vrhuncem pojavnosti između 65 i 80 godina (Eriksson i sur., 2013), dok se upalne bolesti crijeva javljaju u ranijoj dobi s vrhuncem pojavnosti između 20 i 30 godine života. Crohnova bolest je dijagnosticirana kod 2/3 bolesnika prije 40. godine života. Nakon veće pojavnosti prije 30. godine primjećuje se manje povećanje broja oboljelih između 50. i 80. godine (Rocchi i sur., 2012). Pojavnosti imunosno posredovanih bolesti u srednjoj dobi između 18 i 64 godine objašnjava i najveći broj prijava nuspojava upravo ovih dobnih skupina.

TNF- α inhibitori na koje su zaprimljene sumnje na nuspojave u 2018. i 2019. godini su adalimumab (31,7 %), infliksimab (31,7 %), etanercept (18,7 %) i golimumab (18,7 %). Jednak broj prijava je zaprimljen za adalimumab i infliksimab, kao i za etanercept i golimumab. Broj prijavljenih nuspojava za određeni TNF- α inhibitor možemo obrazložiti usporedbom s potrošnjom lijekova koju iskazujemo kao omjer definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan). Infliksimab je prvi TNF- α inhibitor odobren s najvećom potrošnjom u 2019. godini od 0,30 DDD/1000/dan, dok adalimumab u 2019. ima potrošnju od 0,20 DDD/1000/dan što objašnjava zašto je prijavljen veći broj sumnji na nuspojave ovih lijekova u odnosu na golimumab s potrošnjom od 0,08 DDD/1000/dan i etanercept s potrošnjom od 0,06 DDD/1000/dan u 2019. (https://halmed.hr/fdsak3jnFsklKfa/ostale_stranice/Tablica_16-Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2019_godini.pdf)

Objašnjenje veće potrošnje adalimumaba i infliksimaba u odnosu na golimumab i etanercept može biti veći broj terapijskih indikacija za te lijekove odobren u Hrvatskoj. Za indikacije upalnih bolesti zglobova kao što su reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, te juvenilni idiopatski artritis registrirani su svi analizirani TNF- α inhibitori, dok su za upalne bolesti crijeva poput ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, od kojih boluje svaka treća osoba na 1000 stanovnika, registrirani samo adalimumab i infliksimab. Zato etanercept koji je odobren par godina prije adalimumaba ima manji broj prijavljenih nuspojava, te općenito manju potrošnju kroz godine (<https://hucuk.hr/netipicni-simptomi-crohnove-bolesti/>).

Lijekovi u najčešćoj istodobnoj primjeni s TNF- α inhibitorima imaju imunosupresivan ili analgetski učinak. Imunosupresivni lijekovi kao metotreksat, leflunomid i sulfasalizin su prva linija liječenja kod upalnih bolesti zglobova (Novak i sur., 2012). Primjenjuju se na početku uz glukokortikosteroide sa sistemskim učinkom kao što su prednizon i metilprednizolon koji su indicirani i kod akutnih upalnih bolesti crijeva, te se u nekim slučajevima koriste i za dugotrajnu terapiju u malim dozama (<https://hucuk.hr/brosura/ECCO->

EFCCA_smjernice_za_oboljele_od_Crohnove_bolesti.pdf). Ovakve kombinirane terapije su razlog prijavljivanja lijekova u istodobnoj primjeni kao suspektnih ili lijekova koji su stupili u interakciju.

Kombinacije TNF- α inhibitora i drugih lijekova s imunosupresivnim učinkom mogu dovesti do značajnih neželjenih reakcija kao što su jake infekcije opasne za život, smanjena funkcija koštane srži, time i manji broj krvnih stanica, što također može dovesti do čestih i jakih infekcija, krvarenja ili anemija (https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1440-0,2130-0,1936-0,1607-0,1336-0,102-0,3128-0,1031-0,1129-0,11-2744,2221-0,1590-0). Budući da su te kombinacije neophodne za postizanje remisije bolesti potrebno je postepeno uvođenje lijekova u terapiju i praćenje tijeka bolesti.

Među lijekovima prijavljenim uz TNF- α inhibitore se nalaze analgetici poput ibuprofena, paracetamola i tramadola. Ovi lijekovi su indicirani za simptomatsko liječenje akutnih tegoba upalnih bolesti koje zahvaćaju kosti i zglobove što objašnjava njihovu čestu primjenu uz TNF- α inhibitore (https://www.cochrane.org/hr/CD008952/MUSKEL_lijecenje-boli-u-pacijenata-koji-boluju-od-reumatoidnog-artritis-a-ujedno-pate-od-srcano-zilnih-ili).

U 2018. i 2019. godini neozbiljne prijave čine 38,2 % ukupno zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora što je znatno manje u odnosu na 55 % koliko čine neozbiljne prijave zaprimljene na sve lijekove u 2019. godini. Zaprimljene su 152 ozbiljne sumnje na nuspojave što čini 61,8 % ukupnog broja zaprimljenih prijava. Od svih zaprimljenih sumnji na nuspojave 66,6 % je ocijenjeno nekim kriterijem ozbiljnosti. Udio ozbiljnih prijava je veći kod prijava na TNF- α inhibitore nego kad pogledamo prijave na sve lijekove u istom periodu (38,1 % ozbiljnih) što možemo objasniti činjenicom da su Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i reumatoidni artritis, koji su među najčešće prijavljenim MedDRA pojmovima, na IME listi (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>). To također objašnjava i činjenicu da je najčešći kriterij ozbiljnosti u prijavama na TNF- α inhibitore „drugo medicinski važno stanje“ s kojim je ocijenjena ozbiljnost u 50,4 % od sveukupno 66,6 % ozbiljno ocijenjenih prijava.

Prema klasifikaciji organskih sustava nuspojave zaprimljene na TNF- α inhibitore u 2018. i 2019. godini su se najviše odnosile na opće poremećaje i reakcije na mjestu primjene (45,1 %) od kojih je među najčešće prijavljenim reakcijama nedjelotvornost lijeka (32,1 %). Često se originalno prijavljuje kao sekundarna nedjelotvornost lijeka, tj. nedjelotvornost koja se javila nakon što je lijek pokazao povoljno djelovanje na tijek bolesti. Gubitak učinkovitosti TNF- α inhibitora ima multifaktorijalnu pozadinu, no najčešći razlog je ipak nastanak

protutijela na same lijekove koji mogu djelovati neutralizirajuće i na taj način smanjiti aktivnu koncentraciju lijeka u krvi (Owczarczyk-Saczonek, 2018).

Zašto je baš nedjelotvornost lijeka najčešće prijavljena nuspojava možemo objasniti smjernicama za liječenje kroničnih upalnih bolesti zglobova te smjernicama za liječenje upalnih crijevnih bolesti – ukoliko dođe do primarne ili sekundarne nedjelotvornosti lijeka terapija se može zamijeniti biosličnim lijekom, drugim TNF- α inhibitorom ili nekim drugim imunosupresivnim lijekom (Novak i sur., 2012; https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA_smjernice_za_oboljele_od_Crohnove_bolesti.pdf).

Iako su po novim ispitivanjima sigurnosti profili i djelotvornost primjene bioslični lijekovi usporedivi s onim izvornog biološkog lijeka i dalje postoje razlike u protokolima proizvodnje. Kako su ovo složeni lijekovi mala promjena u proizvodnom procesu može dovesti do nuspojava ili nedjelotvornosti koje se pojavljuju u cijeloj seriji lijeka. Zato je za pravilno praćenje sigurnosnog profila i signala bioloških lijekova potrebno prijaviti i zaštitno ime i broj serije lijeka (Koletić, 2019).

Drugi organski sustav s najvećim brojem zaprimljenih nuspojava je probavni sustav (23,2 %) za koji su najčešće prijavljene reakcije Crohnova bolest (5,7 %), ulcerozni kolitis (5,3 %) i mučnina (4,5 %), zatim slijede poremećaji kože i potkožnog tkiva (22 %) u koje pripadaju eritem (4,1 %), pruritus (4,1 %), urtikarija (3,3 %) i osip (2,8 %), te poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (14,6 %) za koji su najčešće reakcije artralgijska (3,7 %) te reumatoidni artritis (2,8 %). Prijave nuspojava na sve ostale organske sustave imale su zastupljenost manju od 14,5 % u odnosu na sve prijave nuspojava na TNF- α inhibitore u 2018. i 2019. godini.

Neke od najčešćih nuspojava kao što su ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i reumatoidni artritis također možemo objasniti sekundarnom nedjelotvornosti lijeka, jer ove nuspojave označavaju ponovnu aktivnost primarne bolesti tijekom terapije TNF- α inhibitorima (Owczarczyk-Saczonek, 2018).

Ostale najčešće prijavljene reakcije kao što su mučnina, osip, pruritus i eritem pripadaju u najčešće prijavljivane nuspojave u 2019. prema *Izješću o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2019. godini* pa nas ne iznenađuje njihova učestalost i kod ove skupine lijekova (<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2019/>).

Najozbiljnije nuspojave TNF- α inhibitora i mogućim smrtnim ishodom su srčano zatajenje (2 prijave; 0,81 %), maligne reakcije (10 prijava; 4,1 %), infekcije (35 prijava; 14,2 %) i demijelinizacije (2 prijave; 0,81 %). Srčano zatajenje pripada u srčane poremećaje koji u

Izvešću o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2019. godini zauzimaju udio od 2,94 % zaprimljenih sumnji na nuspojave svih lijekova, dok u prijavljenim nuspojavama za TNF- α inhibitore zauzimaju nešto više, 4,1 %. Isto veći udio u prijavama sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora imaju i maligne reakcije i infekcije. Maligniteti su prijavljeni u 4,1 % prijave sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora dok kod prijave na sve lijekove taj udio iznosi 1,42 %, a infekcije su zaprimljene kao nuspojava TNF- α inhibitora u 14,2 % prijave, dok za sve lijekove u 2019. zauzimaju samo 2,86 %. Jedino poremećaji živčanog sustava, u koje pripada i demijelinizacija, imaju manju pojavnost kod TNF- α inhibitora u odnosu na sve lijekove u 2019. godini, 5,3 % prema 11,2 %.

Veću učestalost prijavljenih infekcija i malignih bolesti kod TNF- α inhibitora možemo objasniti fiziološkom ulogom proupalnog TNF- α dok mehanizam pogoršanja kongestivnog srčanog zatajenja i demijelinizacija uzrokovanih TNF- α inhibitorima nije još poznat. Njegove glavne fiziološke funkcije su sudjelovanje u raznim imunološkim reakcijama tijekom infekcija te poticanje nekroze u malignim stanicama. Poticanje na proliferaciju i diferencijaciju imunskih stanica je neophodno za pravilno funkcioniranje imunološkog sustava, samim time njegovom inhibicijom smanjena je obrana organizma od infekcija i malignih bolesti (Dogra i Khullar, 2013).

Visok udio ovih ozbiljnih nuspojava kod TNF- α inhibitora zahtjeva pažljivo praćenje terapije. Njihova prevencija i pravovremena reakcija na nuspojave je neophodna za održavanje kvalitete života pacijenata i pružanje najbolje zdravstvene skrbi. U tu svrhu liječnik i ljekarnik koji izdaje supkutani lijek treba kroz razgovor s pacijentom proći kroz odgovarajuće mjere minimizacije rizika upravo za ove reakcije koje su opisane u kartici koju pacijent dobije uz lijek – prvi znakovi ozbiljnih nuspojava, podaci o pretragama na tuberkulozu, broj serije izdanog lijeka, kontakt liječnika i sl. (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>).

5. ZAKLJUČCI

U ovom diplomskom radu analizirano je 246 prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora zaprimljenih u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine.

Od ukupno zaprimljenih 8871 prijava u promatranom razdoblju 2,77 % zauzimaju prijave sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora koje su u porastu za 1,6 % u odnosu na prethodnu godinu. Najčešći prijavitelji nuspojava su bili liječnici zbog načina izdavanja i primjene ovih lijekova, dok su pacijenti prijavljenih nuspojava bili većinom ženskog spola i dobne skupine od 18 do 64 godine.

Najviše prijava je zaprimljeno za infliksimab i adalimumab dok su lijekovi u istodobnoj primjeni s TNF- α inhibitorima najčešće pripadali skupini imunosupresiva ili analgetika. Metotreksat je najčešći suspektni/interferirajući lijek prijavljen uz TNF- α inhibitor, dok je prednizon najčešće prijavljiv konkomitantni lijek.

Većina prijavljenih nuspojava ispunjava neki kriterij ozbiljnosti. Zaprimljeno je najviše prijava na nuspojave koje pripadaju općim poremećajima i reakcijama na mjestu primjene od kojih je nedjelotvornost lijeka najčešće prijavljivana reakcija. Najozbiljnije nuspojave uključuju maligne reakcije, kongestivno zatajenje srca, demijelinizacijske reakcije i infekcije od čega su najučestalije infekcije.

Rezultati analize ukazuju na povećanje broja prijava sumnji na nuspojave TNF- α inhibitora, na velik udio ozbiljnih nuspojava te mogućnost pojave sekundarne nedjelotvornosti analiziranih lijekova. Za pravilno praćenje sigurnosnih signala bioloških lijekova potrebni su podaci o zaštitnom imenu i broju serije lijeka. Dodatna edukacija zdravstvenih radnika, posebno ljekarnika nakon odobrenja izdavanja TNF- α inhibitora sa supkutanom primjenom u javnim ljekarnama, te upoznavanje pacijenata s mjerama minimizacije rizika potrebna je kako bi se lakše prevenirale, otkrile i liječile moguće nuspojave, te kako bi se očuvala kvaliteta života pacijenata.

6. LITERATURA

Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 2012, 119(3), 651–665.

Analgetici u simptomatskoj terapiji reumatoidnog artritisa,
https://www.cochrane.org/hr/CD008952/MUSKEL_lijecenje-boli-u-pacijenata-koji-boluju-od-reumatoidnog-artritisa-ujedno-pate-od-srcano-zilnih-ili, pristupljeno 18. 9. 2020.

Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer. In *Cancer and Metastasis Rev*, 2006, 25 (3), 409–416.

Bendtzen K. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Induction of antibodies, autoantibodies, and autoimmune diseases. *UpToDate*, 2019.

Cappelli LC, Shah AA. The relationships between cancer and autoimmune rheumatic diseases. *Best Practice and Research: Clin Rheumat*, 2020, 34(1), 101472.

Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- α antagonists: Side effects and their management. *Ind J Dermat, Venere and Lepro*, 2013, 79 (1).

Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: A Nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthr Care and Research*, 2013, 65(6), 870–878.

Farmakovigilancija, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/>, pristupljeno 4. 11. 2020.

Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, McDermott MF. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Research*, 2019, 8, 111.

Interakcije prijavljenih lijekova provjerene na Drugs.com,
https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1440-0,2130-0,1936-0,1607-0,1336-0,102-0,3128-0,1031-0,1129-0,11-2744,2221-0,1590-0, pristupljeno 18. 9. 2020.

Izvešće o nuspojavama u 2018. godini, 2019.,
https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjescje-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2018.pdf, pristupljeno 12. 9. 2020.

Izvešće o nuspojavama u 2019. godini, 2020., <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjescja/Izvjescja-o-nuspojavama/Izvjescje-o-nuspojavama-u-2019/>, pristupljeno 12. 9. 2020.

Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermat*, 2018, 45(3), 279–286.

Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Current Neuro and Neurosci Reports*, 2017, 17(4), 36.

Kirkham B. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects. *UpToDate*, 2020.

Koletić ŽM. *Biološki i bioslični lijekovi - pregled regulatornih smjernica o zamjenjivosti i analiza sumnji na nuspojave*, 2019.

Kollias G, Kontoyiannis D. Role of TNF/TNFR in autoimmunity: Specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments. *Cytokine and Growth Factor Rev* 2002, 13 (4–5), 315–321.

Lázár-Molnár E, Delgado JC. Immunogenicity Assessment of Tumor Necrosis Factor Antagonists in the Clinical Laboratory. *Clinl Chem*, 2016, 62(9), 1186–1198.

Lista ozbiljnih nuspojava, 2020., <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>, pristupljeno 1. 9. 2020.

Mjere minimizacije rizika, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>, pristupljeno 20. 11. 2020.

Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthr and Rheum*, 2010, 62(6), 1576–1582.

Novak S, Zekić T, Ravlić-Gulan J. *Liječenje reumatoidnog artritisa Treat of rheum arthr* 2012, 48 (4), 414–421.

Novi lijekovi na listama lijekova, 2019., <https://www.hzzo.hr/novi-lijekovi-na-listama-lijekova-3/>, pristupljeno 9. 9. 2020.

Owczarczyk-Saczonek A, Owczarek W, Osmola-Mańkowska A, Adamski Z, Placek W, Rakowska A. Secondary failure of TNF- α inhibitors in clinical practice. *Dermat The*, 2019, 32(1), 12760.

Panaccione R. Mechanisms of inflammatory bowel disease. *Gastroenter & Hepato*, 2013, 9(8), 529–532.

Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Academy of Dermat*, 2009, 60(6), 1001–1017.

Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13).

Praćenje sigurnosti lijekova, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/>, pristupljeno 4. 11. 2020.

Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i), 2007., <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27/>, pristupljeno 1. 9. 2020.

Remicade, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>, pristupljeno 6. 11. 2020.

Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, Glasgow KW, Fernandes A, Ghosh S. Inflammatory Bowel Disease: A Canadian Burden of Illness Review. *Canad J Gastroenter*, 2012, 26(11), 811–817.

Shapiro JM, Subedi S, LeLeiko NS. Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr in Rev*, 2016, 37(8), 337–347.

Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenter and Hepat*, 2017, 15(6), 857–863.

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 2016, 388(10055), 2023–2038.

Smjernice za liječenje upalnih bolesti crijeva, https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA_smjernice_za_oboljele_od_Crohnove_bolesti.pdf, pristupljeno 18. 9. 2020.

Učestalost Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, <https://hucuk.hr/netipicni-simptomi-crohnove-bolesti/>, pristupljeno 18. 9. 2020.

Ukupna potrošnja lijekova u 2019. godini, https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Tablica_16-Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2019_godini.pdf, pristupljeno 23. 9. 2020.

VigiBase baza podataka, <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>, pristupljeno 1.9.2020.

Winthrop KL. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Bacterial, viral, and fungal infections. *UpToDate*, 2019.

Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: Interactions between old acquaintances. *Inflammation Res*, 2013, 62, 7, 641-651.

7. SAŽETAK/SUMMARY

7.1. Sažetak

Cilj ovog rada bio je analizirati nuspojave TNF- α inhibitora prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine, te povećati svijest o sigurnosnom profilu ovih lijekova i mjerama minimalizacije rizika, posebice dodatnim mjerama. Prijave sumnji na nuspojave analizirane su u odnosu na ukupan broj zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u zadanom razdoblju, zatim prema vrsti prijavitelja nuspojave, prema dobi i spolu pacijenta, suspektinom lijeku, najčešćim lijekovima u istodobnoj primjeni, ozbiljnosti reakcije, prijavljenim nuspojavama prema pripadnosti klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (*MedDRA*), prema najčešće prijavljenim nuspojavama, te prema najozbiljnijim nuspojavama. Ukupno je zaprimljeno 246 prijava, najviše za pacijente između 18 i 64 godine (74,4 %) te za pacijente ženskog spola (60,6 %). Najčešći prijavitelji su bili liječnici (86,2 %). Najviše prijava je zaprimljeno na infliksimab i adalimumab, dok su lijekovi u istodobnoj primjeni s TNF- α inhibitorima najčešće pripadali skupini imunosupresiva i analgetika.

61% prijava je ispunjavalo neki kriterij ozbiljnosti, najčešće „druga medicinski važna stanja“. Najviše nuspojava je zaprimljeno za opće poremećaje i poremećaje na mjestu primjene, a najčešća reakcija je nedjelotvornost lijeka. Od ozbiljnih nuspojava najčešće su bile infekcije. Dobiveni rezultati i sveukupno znanje o sigurnosnom profilu TNF- α inhibitora i mjerama minimalizacije rizika omogućuju dodatnu edukaciju zdravstvenih radnika o lakšoj prevenciji, otkrivanju i liječenju mogućih nuspojava kako bi se očuvala kvaliteta života pacijenata.

7.2. Summary

The aim of this study was to analyze the side effects of TNF- α inhibitors reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia in the period from 1 January 2018 to 31 December 2019, and to raise awareness of the safety profile of these drugs and risk minimization measures, especially additional measures. Reports of suspected adverse reactions were analyzed in relation to the total number of suspected reports of adverse reactions in the given period, then by reporter qualification, by age and sex of the patient,

suspected drug, most common concomitant drugs, severity of reaction, reported adverse reactions by MedDRA organic classification (the Medical Dictionary for Regulatory Affairs), the most commonly reported side effects, and the most serious side effects. A total of 246 applications were received, mostly for patients between the ages of 18 and 64 (74,4 %) and for female patients (60,6 %). The most common reporters were physicians (86,2 %). Most reports were received on infliximab and adalimumab, while drugs co-administered with TNF- α inhibitors most often belonged to the group of immunosuppressants and analgesics. 61 % of applications met some criterion of severity, most often "other medically important conditions". Most side effects have been received for general and on-site reactions, and the most common reaction is drug ineffectiveness. Of the serious side effects, infections were the most common. The obtained results and overall knowledge about the safety profile of TNF- α inhibitors and risk minimization measures enable additional education of healthcare professionals on easier prevention, detection and treatment of possible side effects in order to preserve the quality of life of patients.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Analiza sigurnosnog profila TNF- α inhibitora na temelju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u 2018. i 2019. godini

Lucija Kanižaj

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je analizirati nuspojave TNF- α inhibitora prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine, te povećati svijest o sigurnosnom profilu ovih lijekova i mjerama minimalizacije rizika, posebice dodatnim mjerama. Prijave sumnji na nuspojave analizirane su u odnosu na ukupan broj zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u zadanom razdoblju, zatim prema vrsti prijavitelja nuspojave, prema dobi i spolu pacijenta, suspektom lijeku, najčešćim lijekovima u istodobnoj primjeni, ozbiljnosti reakcije, prijavljenim nuspojavama prema pripadnosti klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (*MedDRA*), prema najčešće prijavljenim nuspojavama, te prema najozbiljnijim nuspojavama. Ukupno je zaprimljeno 246 prijava, najviše za pacijente između 18 i 64 godine (74,4%) te za pacijente ženskog spola (60,6%). Najčešći prijavitelji su bili liječnici (86,2%). Najviše prijava je zaprimljeno na infliksimab i adalimumab, dok su lijekovi u istodobnoj primjeni s TNF- α inhibitorima najčešće pripadali skupini imunosupresiva i analgetika.

61% prijava je ispunjavalo neki kriterij ozbiljnosti, najčešće „druga medicinski važna stanja“. Najviše nuspojave je zaprimljeno za opće poremećaje i poremećaje na mjestu primjene, a najčešća reakcija je nedjelotvornost lijeka. Od ozbiljnih nuspojave najčešće su bile infekcije. Dobiveni rezultati i sveukupno znanje o sigurnosnom profilu TNF- α inhibitora i mjerama minimalizacije rizika omogućuju dodatnu edukaciju zdravstvenih radnika o lakšoj prevenciji, otkrivanju i liječenju mogućih nuspojave kako bi se očuvala kvaliteta života pacijenata.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 35 stranica, 10 grafičkih prikaza, 5 tablica i 40 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: TNF- α inhibitori, nuspojave, sigurnosni profil, mjere minimizacije rizika

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, *Glavni koordinator za nova sigurnosna pitanja u Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju, HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, *Glavni koordinator za nova sigurnosna pitanja u Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju, HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode*
Dr. sc. Lidija Bach Rojceky, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: Prosinac 2020.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Centre for Applied Pharmacy
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Analysis of the safety profile of TNF- α inhibitors based on the received reports of suspected side effects in 2018 and 2019

Lucija Kanižaj

SUMMARY

The aim of this study was to analyze the side effects of TNF- α inhibitors reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia in the period from 1 January 2018 to 31 December 2019, and to raise awareness of the safety profile of these drugs and risk minimization measures, especially additional measures. Reports of suspected adverse reactions were analyzed in relation to the total number of suspected reports of adverse reactions in the given period, then by reporter qualification, by age and sex of the patient, suspected drug, most common concomitant drugs, severity of reaction, reported adverse reactions by MedDRA organic classification (the Medical Dictionary for Regulatory Affairs), the most commonly reported side effects, and the most serious side effects. A total of 246 applications were received, mostly for patients between the ages of 18 and 64 (74,4 %) and for female patients (60,6 %). The most common reporters were physicians (86,2 %). Most reports were received on infliximab and adalimumab, while drugs co-administered with TNF- α inhibitors most often belonged to the group of immunosuppressants and analgesics. 61 % of applications met some criterion of severity, most often "other medically important conditions". Most side effects have been received for general and on-site reactions, and the most common reaction is drug ineffectiveness. Of the serious side effects, infections were the most common. The obtained results and overall knowledge about the safety profile of TNF- α inhibitors and risk minimization measures enable additional education of healthcare professionals on easier prevention, detection and treatment of possible side effects in order to preserve the quality of life of patients.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 35 pages, 10 figures, 5 tables and 40 references. Original is in Croatian language.

Keywords: TNF- α inhibitors, side effects, safety profile, risk minimization measures

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D. *Head Advisor for Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy*; HALMED – Agency for Medicinal Products and Medical Devices Croatia

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D. *Head Advisor for Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy*; HALMED – Agency for Medicinal Products and Medical Devices Croatia
Lidija Bach Rojecky, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: December 2020.