

Izostanak učinka veterinarskih lijekova kao mogući pokazatelj antimikrobne rezistencije

Hrvoje Pavasović^{1*}, Iva Gruden Zdunić², Ivana Bazina², Ena Oster¹, Nikola Čudina¹,
Andreja Prevendar Crnić¹, Frane Božić¹

¹*Zavod za farmakologiju i toksikologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

²*Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane, Ministarstvo poljoprivrede, ribarstva i šumarstva, Zagreb, Hrvatska*

SAŽETAK

Izostanak očekivanog učinka veterinarskih lijekova važan je dio praćenja njihove sigurnosti i učinkovitosti u okviru veterinarske farmakovigilancije. Nedjelotvornost lijekova posebno je opasna prilikom liječenja stanja opasnih po život, profilakse zaraznih bolesti i terapije zoonoza. U razdoblju od proteklih 5 godina u R. Hrvatskoj (RH) prijavljeno je 85 slučajeva sumnji na izostanak učinka ponajviše antiparazitskih lijekova, dok prijava o nedjelotvornosti antimikrobnih lijekova nije bilo. Situacija na razini Europskoj uniji (EU) je nešto bolja, te je u istom razdoblju zaprimljeno 4,501 prijava (740 za antimikrobne lijekove), no ako se usporedi s ukupnim brojem prijavljenih štetnih događaja od 119,152 to iznosi samo 3.7%. Podaci u tim prijavama su često manjkavi, a uz nepostojanje rezultata testiranja osjetljivosti izdvojenih bakterija, često nedostaju i drugi dijagnostički podaci uz paralelno primijenjene druge lijekove, nepridržavanje preporuka u uputi i dr. Stoga se iz tih prijava najčešće ne može sa sigurnošću utvrditi uzročno-posljedična veza između primjene lijeka i izostanka učinka. Unatoč tome, farmakovigilancija omogućuje nadležnim tijelima država članica za veterinarske lijekove kao i farmaceutskim tvrtkama, praćenje sigurnosti i učinkovitosti veterinarskih lijekova na terenu. Iako trenutno nije odgovarajući alat za rješavanje pitanja nedjelotvornosti lijekova, farmakovigilancija svakako može biti od pomoći u otkrivanju i praćenju antimikrobne rezistencije.

Ključne riječi: veterinarski lijek, izostanak učinka, farmakovigilancija, antimikrobna rezistencija

Uvod

Veterinarska farmakovigilancija obuhvaća praćenje sigurnosti i učinkovitosti veterinarskih lijekova. Farmakovigilancijski sustav u veterinarskoj medicini primarno se odnosi na kontinuirano

*Dopisni autor:

Hrvoje Pavasović, dr.med.vet, Zavod za farmakologiju i toksikologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10000 Zagreb, R. Hrvatska, Tel: + 385 1 2390 165; Fax: + 385 1 2390 159; E-mail: hpavasovic@vef.unizg.hr

praćenje neškodljivosti veterinarskih lijekova otkrivanjem i analizom štetnih učinaka nastalih njihovom primjenom u životinja (European medicines agency, 2024). Ovaj sustav također uključuje praćenje izostanka očekivanog učinka, sigurnosti za korisnika, utjecaja na okoliš, ispravnosti propisane karencije, prijenosa zaraznih uzročnika i neželjenih reakcija u životinja na lijekove za ljude, a sve zajedno naziva se štetnim događajima (Europska komisija, 2019).

Izostanak učinka definiran je kao razvidna nemogućnost odobrenog veterinarskog lijeka u postizanju očekivane djelotvornosti u životinja, a sukladno indikacijama i načinu primjene navedenim u uputi o veterinarskom lijeku. Pritom je važno kao uzrok prvo isključiti neispravnost u kakvoći tj. nesukladnost u kvaliteti predmetne serije veterinarskog lijeka. Važnost prikupljanja informacija o izostanku očekivanog učinka može ukazivati na neki od sljedećih slučajeva:

- Primjena veterinarskog lijeka koja nije u skladu s odobrenom uputom,
- Neispravnost u kakvoći veterinarskog lijeka ili cijele serije,
- Nastanak antimikrobne rezistencije.

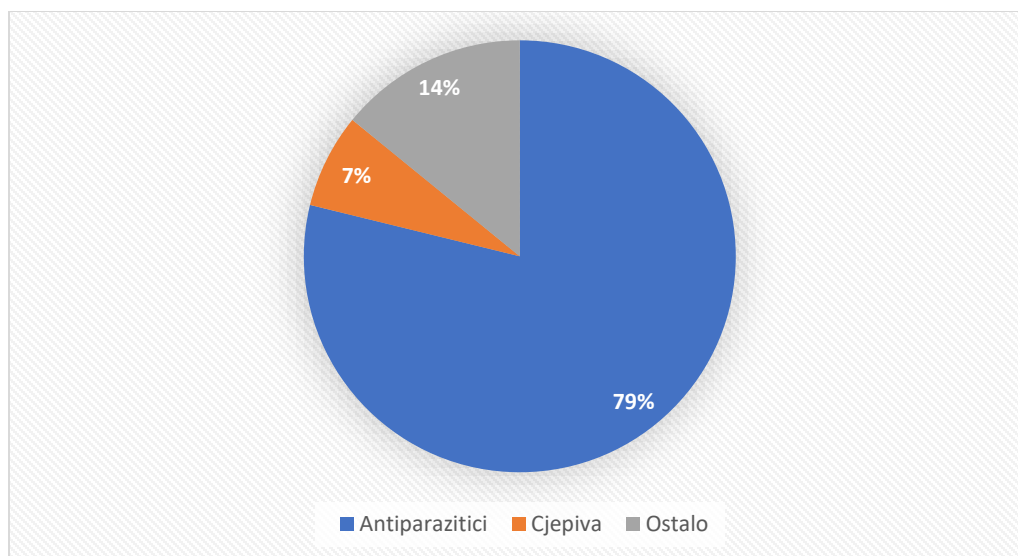
Izostanak očekivanog učinka posebno je važan u sljedećim okolnostima:

- Liječenje stanja opasnih po život - ugrožavanje zdravlja i života pacijenta,
- Profilaksa zaraznih bolesti - izbijanje i širenje zaraznih bolesti s velikim gubicima,
- Zoonoze tj. bolesti zajedničke životinjama i ljudima - opasnost od inficiranja ljudi.

Izostanak učinka može biti razlog za odbijanje, suspendiranje ili ukidanje odobrenja za stavljanje u promet veterinarskog lijeka. To je važan čimbenik prilikom procjene omjera koristi i rizika svakog veterinarskog lijeka. Prijave o sumnji na izostanak očekivanog učinka prikupljaju se i dostavljaju nadležnom tijelu ili relevantnom nositelju odobrenja na isti način kao i drugi štetni događaji unutar sustava farmakovigilancije (European Commission, 2011; Europska komisija, 2019).

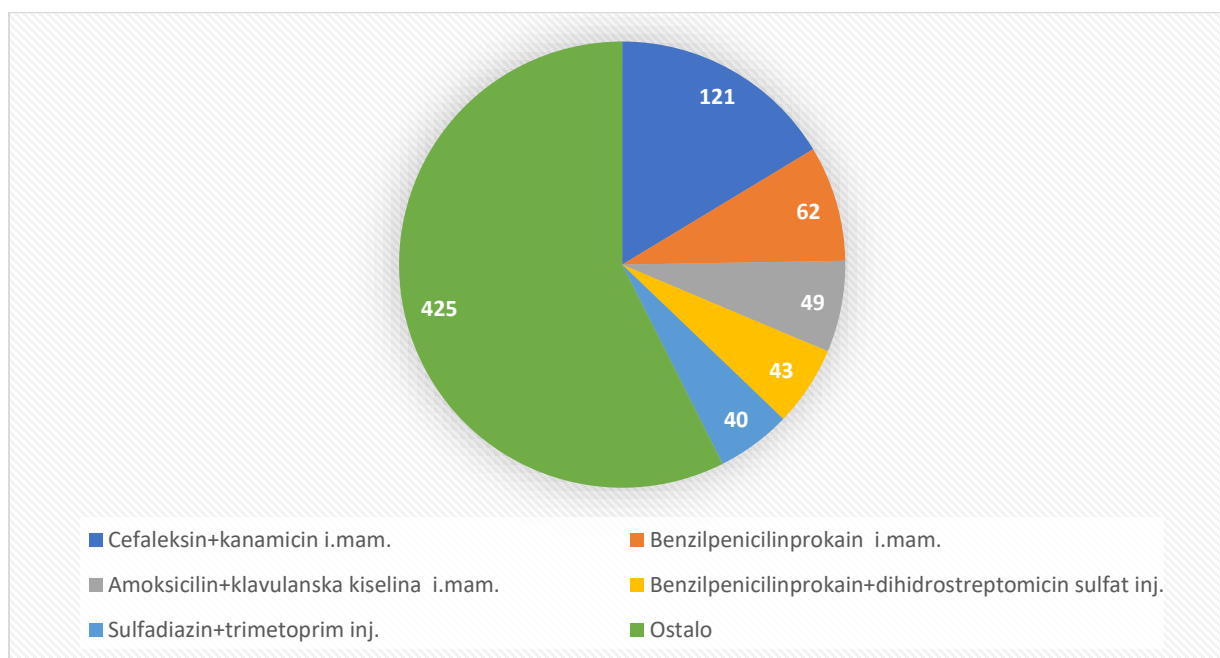
Prijave izostanka učinka antimikrobnih lijekova u životinja

Tijekom proteklog razdoblja od 5 godina tj. od 2019. do 2024. godine ukupno je u Republici Hrvatskoj zaprimljeno 85 prijava o izostanku učinka veterinarskih lijekova. Od toga se 67 prijava odnosilo na antiparazitike, 6 na cjepiva i 12 na ostale veterinarske lijekove. Prijave o sumnji na izostanak očekivanog učinka antimikrobnih lijekova nije bilo (European medicines agency, 2024a).

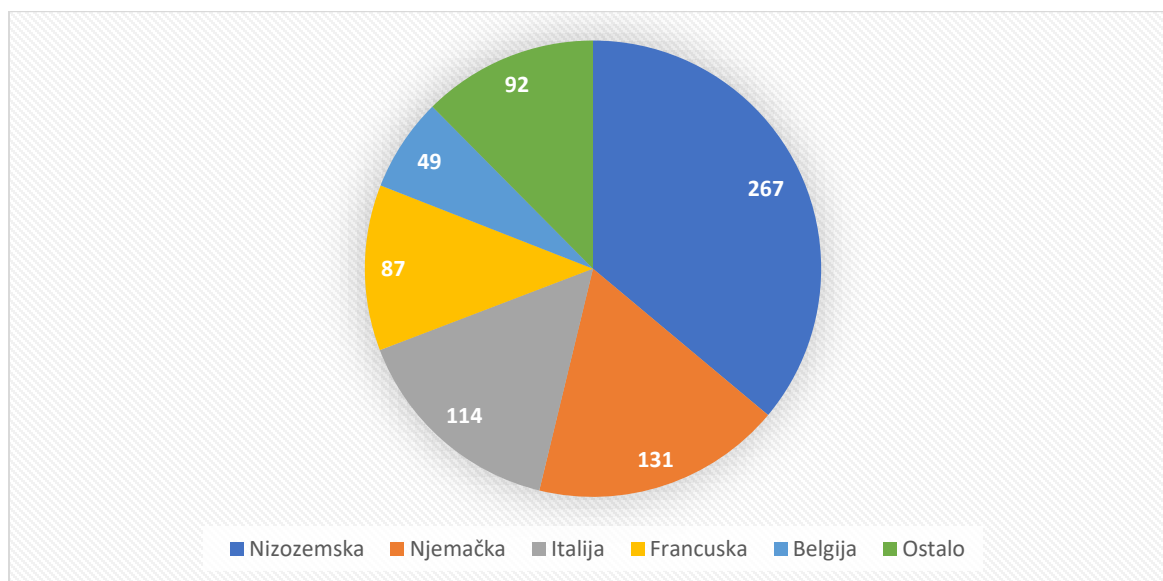


Grafikon 1. Prijave izostanka učinka u RH od 2019. do 2024. s obzirom na skupine veterinarskih lijekova

Na području Europskog gospodarskog pojasa (EGP) tijekom petogodišnjeg razdoblja tj. od 2019. do 2024. godine zabilježeno je 740 prijava o izostanku učinka antimikrobnih lijekova u životinja. Od toga se većina prijava odnosila na intramamarnе (cefaleksin+kanamicin, benzilpenicilinprokain, amoksicilin+klavulanska kiselina) i u nešto manjoj mjeri injekcijske pripravke (benzilpenicilinprokain+dihidroestreptomicin sulfat i sulfadiazin+trimetoprim) (European medicines agency, 2024a).



Grafikon 2. Prijave izostanka učinka u EGP od 2019. do 2024. s obzirom na skupine antibiotika



Grafikon 3. Prijave izostanka učinka u EGP od 2019. do 2024. s obzirom na državu porijekla

Iz prikazanih rezultata vidljivo je da u RH nemamo podataka o potencijalnom izostanku učinka veterinarskih lijekova, dok je očekivano najveći broj takvih prijava zaprimljen za antiparazitike i manji dio za cjepiva. Takav trend prisutan je i na razini Europe. Stoga trenutno ne možemo diskutirati o ev. utjecaju slučajeva izostanka učinka veterinarskih lijekova na nastanak i širenje antimikrobne rezistencije na području RH.

Na razini EGP situacija s prijavljivanjem je nešto povoljnija, no i dalje je taj broj relativno mali. Primjera radi, broj prijavljenih štetnih učinaka antimikrobnih lijekova za isto razdoblje iznosio je 5.300 na razini EGP, što je 7 x više od broja prijava sumnji na izostanak očekivanog učinka. Pregledom slučajeva izostanka učinka najviše prijavljivanih veterinarskih lijekova (vidi Grafikon 1), vidljivo je da u većini prijava nedostaju podaci o testiranju osjetljivosti izdvojenih bakterija (antibiogram). Druge otežavajuće okolnosti u dosta slučajeva su istodobna primjena više antimikrobnih lijekova, nepridržavanje programa doziranja, nesterilan rad i dr. Za većinu slučajeva sumnji na izostanak učinka antimikrobnih lijekova nije bilo moguće donijeti sud o uzročno-posljedičnoj povezanosti, ponajprije zbog manjka podataka te prethodno navedenih faktora koji su mogli utjecati na nedjelotvornost lijeka (European medicines agency, 2024a).

Uloga farmakovigilancije u praćenju nastanka i širenja antimikrobne rezistencije

Prijavljivanje sumnji na izostanak očekivanog učinka veterinarskih lijekova sastavni je i važan dio sustava veterinarske farmakovigilancije. Činjenica jest da je najviše pažnje, a posljedično i prijava, usmjereno na nuspojave veterinarskih lijekova u životinja, no ne treba zanemariti važnost uočavanja moguće nedjelotvornosti lijekova za odobrene indikacije u uputi.

Prema jednom anketnom istraživanju iz 2017. godine koje je provela Federacija Veterinara Europe (FVE) među veterinarima praktičarima o prijavljivanju štetnih događaja, vidljivo je da su skoro svi ispitanici (96%) barem jednom zamijetili izostanak očekivanog učinka veterinarskog lijeka. Zanimljivo je da su veterinari, ukupno gledajući, češće (11%) zamijetili izostanak učinka negoli štetne reakcije u liječenih životinja. Što se tiče prijavljivanja, više od 92% ispitanih veterinarima praktičarima nikada nije prijavilo sumnju na izostanak očekivanog učinka primijenjenog lijeka. U javno dostupnom farmakovigilancijskom izvještaju za 2016. godinu, Europska agencija za lijekove (EMA) je navela da je od 14,387 prijava štetnih događaja, tek 383 uključivalo sumnje na izostanak učinka. Za većinu tih izvještaja nije se mogao donijeti pravovaljani zaključak zbog nedostatka podataka ili manjka detalja (De Briyne i sur., 2017).

Aktualni podaci za zadnjih 5 godina pokazuju da je bilo 4,501 prijava o sumnji na izostanak učinka u odnosu na ukupni broj od 119,152 prijava štetnih događaja svih skupina lijekova u tom razdoblju, što predstavlja 3.7%. Nešto je veći postotak ako u zadnjem petogodišnjem razdoblju uzmemo u obzir samo prijave za antimikrobne lijekove gdje je bilo 740 slučajeva sumnji na izostanak učinka u odnosu na 6,040 prijava štetnih događaja tj. 12.3% (European medicines agency, 2024a).

Francuska agencija za veterinarske lijekove (ANSES) u izvještaju za 2014 godinu navela je da približno 10% izvještaja o štetnim događajima čine sumnje na izostanak učinka, no često nije moguće donijeti konačan zaključak o tome da li se uistinu radi o nedjelotvornosti lijeka (De Briyne i sur., 2017).

Na razini Europske unije unutar EMA-e od njenog osnutka 1995. godine postoji radna skupina za veterinarsku farmakovigilanciju (Pharmacovigilance Working Party – PhVWP-V) koja okuplja eksperte iz svih država članica, EMA-e te promatrače iz Islanda, Lihtenštajna i Norveške. Ova radna skupina, uz brojne zadatke propisane mandatom, raspravlja i o problemu nedjelotvornosti veterinarskih lijekova na razini EU i pojedinih država članica u okviru postmarketinškog praćenja sigurnosti i učinkovitosti lijekova. Praćenje signala u veterinarskoj farmakovigilanciji te upravljanje rizicima ova radna skupina provodi i u okolnostima kada prikupljeni podaci s terena ukazuju na neučinkovitost pojedinih lijekova. Prednost ovakvog načina rada jest da EMA i nadležna tijela za veterinarske lijekove država članica mogu intervenirati prema farmaceutskoj industriji ukoliko se

postavi sumnja na nedjelotvornost određenog lijeka ili aktivne tvari. Ovaj proces se kontinuirano odvija već 25 godina, a traje i danas kako bi se osigurali sigurni i učinkoviti veterinarski lijekovi za primjenu u cijeloj Europskoj uniji (European medicines agency, 2021).

Na razini ove radne skupine, kao i Odbora za veterinarske lijekove te Europske komisije (EK) već dugo vremena raspravlja se o boljoj primjeni farmakovigilancijskog sustava za dobivanje podataka i povratnih informacija o neuspjehom liječenju, kako bi se utvrdila mogućnost postojanja antimikrobne rezistencije. Temeljem činjenice da nedjelotvornost lijeka temeljem prijave s terena nije lako dokazati (pr. nepostojanje rezultata antibiograma), a s obzirom na relativno jednostavno izvođenje testova osjetljivosti izdvojenih uzročnika iz bolesne životinje te rutinsko praćenje antimikrobne rezistencija na razini država članica, čini se da korištenjem samo trenutnog farmakovigilancijskog sustava trenutno se ne može odgovarajuće dokazati izostanak učinka kao posljedica antimikrobne rezistencije (European medicines agency, 2021; De Briyne i sur., 2017).

Prijavljivanje izostanka učinka Centru za veterinarsku farmakovigilanciju

U Centar za veterinarsku farmakovigilanciju sumnja na izostanak učinka veterinarskog lijeka prijavljuje se, kao i drugi štetni događaji, putem obrasca „HR PRIJAVA ŠTETNOG DOGAĐAJA VMP“ (Veterinarski fakultet, 2023), koji se može skinuti s mrežne stranice www.farmakovigilancija.hr. Obrazac se ispunjava na računalu i šalje se elektroničkom poštom na farmakovigilancija@vef.unizg.hr ili se ispiše na pisaču i pošalje običnom poštom na Centar za veterinarsku farmakovigilanciju, Veterinarski fakultet, Heinzelova 55, 10000 Zagreb, R. Hrvatska. Ukoliko nijedna od dvije opcije nije dostupna, prijava se može dojaviti telefonom na broj + 385 1 2390 165 ili osobno u ured Centra za veterinarsku farmakovigilanciju pri Zavodu za farmakologiju i toksikologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zaključak

Prijave o izostanku očekivanog učinka veterinarskih lijekova relativno su rijetke u odnosu na ukupan broj zaprimljenih štetnih događaja. K tome, većina prijava o nedjelotvornosti lijeka ne sadrži dovoljno podataka ili manjka prije svega dijagnostičkih detalja, a posebice rezultata testiranja osjetljivosti izdvojenih uzročnika. Analiza ovih prijava često završi bez konkretnih zaključaka o uzročno-posljedičnoj povezanosti primjene lijeka i izostanku učinka. No, podaci s terena o mogućem izostanku učinka veterinarskih lijekova svakako su vrijedni i uzimaju se u obzir prilikom procjene

omjera rizika i koristi, a također uz nadzor nadležnih tijela država članica EU potiče se farmaceutske tvrtke na kontinuirano praćenje ev. nedjelotvornosti lijeka i pravovremeno poduzimanje odgovarajućih mjera. Stoga se može zaključiti da farmakovigilancija trenutno nije sveobuhvatan alat za rješavanje pitanja nedjelotvornosti lijekova, ali svakako može pružiti smjer otkrivanju i praćenju antimikrobne rezistencije.

Literatura

1. De Briyne, N. i sur. 2017. Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. *Veterinary Record Open* 2017 Jul 19;4(1).
2. European Commission. 2011. Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use.
3. European medicines agency. 2021. Mandate, objectives, and rules of procedure for the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) Pharmacovigilance Working Party (PhVWP-V). 16 June 2021. EMA/CVMP/PhVWP/133883/2004-Rev.7 Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP).
4. European medicines agency. 2024. Pharmacovigilance (veterinary medicines). <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/post-authorisation-veterinary-medicines/pharmacovigilance-veterinary-medicines>.
5. European medicines agency. 2024a. Union Pharmacovigilance Database. <https://eudragilance-veterinary.ema.europa.eu/>.
6. Europska komisija. 2019. UREDBA (EU) 2019/6 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 11. prosinca 2018. o veterinarsko-medicinskim proizvodima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ.
7. Veterinarski fakultet. 2023. Obrazac „HR PRIJAVA ŠTETNOG DOGAĐAJA VMP“ oznake OB-STR-FIT-32-04 od 24. ožujka 2023. godine. Zagreb, R. Hrvatska.

LACK OF EFFICACY OF VETERINARY MEDICINES AS A POSSIBLE INDICATOR OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Abstract

The lack of expected efficacy of veterinary medicines is an important part of monitoring their safety and efficacy in the context of veterinary pharmacovigilance. Ineffectiveness of medicines is particularly dangerous in the treatment of life-threatening conditions, vaccinations against infectious diseases and in the treatment of zoonoses. In the last five years, 85 cases of suspected lack of efficacy were reported, mostly for antiparasitic drugs, while there have been no reports of ineffectiveness of antimicrobial drugs. At EU level, the situation is slightly better: 4,501 reports were received in the same period (740 for antimicrobials), but this represents only 3.7% of the total 119,152 adverse event reports. In these reports information is often missing, and in addition to the lack of antimicrobial susceptibility test results in the microbial samples collected, there is often no other diagnostic data, including concomitant administration of other drugs, off-label use, etc. Therefore, in most cases, no causal relationship between the administration of drugs and the lack of efficacy can be established in these reports. Nevertheless, pharmacovigilance enables Member State authorities responsible for veterinary medicines and pharmaceutical companies to monitor the safety and efficacy of veterinary medicines in the field. Although pharmacovigilance is not currently the appropriate tool to address the issue of ineffectiveness of medicines, it can certainly be useful in detecting and monitoring antimicrobial resistance.

Key words: veterinary medicine, lack of efficacy, pharmacovigilance, antimicrobial resistance