

Prednisolon jako příklad látky vybrané do seznamu Medical Literature Monitoring

Jaroslav Horký

Medistyl, spol. s r. o., Praha

Prednisolon patří k nejčastěji hlášeným látkám v systému Medical Literature Monitoring (MLM), provozovaným Evropskou lékovou agenturou od září 2015. Oficiální seznam látek MLM zahrnuje pod položkou PREDNISOLONE nejen prednisolon, ale také methylprednisolon. Avšak ve skutečnosti není zavedení a klasifikace methylprednisolonu pod prednisolon spolehlivé a řada relevantních kazuistik v MLM chybí. Naopak se pod označením prednisolon chybně objevují i články s prednisonem. V tomto článku jsou uvedeny některé konkrétní příklady.

Klíčová slova: Medical Literature Monitoring, prednisolon, analýza záznamů, farmakovigilance, monitorování léků, methylprednisolon.

Prednisolone as a sample of the substance selected for Medical Literature Monitoring

Prednisolone belongs to most frequently reported substances in Medical Literature Monitoring (MLM) provided by European Medicines Agency since September 2015. The official list of MLM substances includes not only prednisolone, but also methylprednisolone under the item PREDNISOLONE. However in fact, introducing and classification of methylprednisolone under the item of prednisolone is not careful and reliable and many relevant case reports are missing in MLM. On the contrary, some articles with prednisone are incorrectly labelled under prednisolone. Concrete examples are given in this article.

Key words: Medical Literature Monitoring, prednisolone, records analysis, pharmacovigilance, drug monitoring, methylprednisolone.

Úvod

Do systému Medical Literature Monitoring (MLM), provozovaného Evropskou lékovou agenturou od roku 2015, byly vybrány čtyři stovky účinných látek (včetně stovky látek rostlinných), ke kterým jsou z databáze EMBASE vybírány články důležité z pohledu farmakovigilance (1). Mezi látky, které jsou v MLM pro své nežádoucí účinky uváděny nejčastěji, patří prednisolon. Tento příspěvek upozorňuje, že to se zpracováním některých látek není jednoduché ani jednoznačné – a jako příklad byl vybrán právě prednisolon.

Metodika

Četnost záznamů pro jednotlivé látky, zařazené do systému MLM a klasifikované pro hlášení individuálních bezpečnostních případů (Individual Case Safety Report – ICSR) za období od začátku

ledna do konce června 2017, sledoval Horký (2). Nejčtenější látkou v MLM v daném období je prednisolon. Podrobné zpracování a posouzení záznamů, zařazených do MLM pod položkou PREDNISOLONE je předmětem tohoto sdělení.

V první řadě byly sledovány všechny články českých autorů, u nichž MLM uvádí v období od začátku ledna do konce září 2017 v poli Substance látku PREDNISOLONE. Jedná se celkem o devět článků. Jediný z nich byl publikován v českém časopise, ostatní byly v časopisech zahraničních, z nichž opět jediný byl v MLM označen jako potvrzeně hlásitelný (ICSR confirmed, serious) a jeden byl dostupný formou Open Access. U těchto tří článků byl srovnáván obsah plného textu s popisem v databázi EMBASE a záznamem v systému MLM. Následně byl posuzován a komentován obsah dalších šesti

článků českých autorů, publikovaných v zahraničních časopisech, vesměs jako abstrakty ze zahraničních konferencí.

Vzhledem k neočekávaným výsledkům a také vzhledem k menší statistické významnosti článků českých autorů byla analýza následně rozšířena o články zahraničních autorů, u kterých se přímo v názvu článku vyskytoval methylprednisolon.

Výsledky

Jednotlivé články mohou být v MLM popsány na více řádcích, jednak při větším počtu obsažených účinných látek má každá svůj řádek, jednak dochází k postupnému doplňování informace ve zdrojové databázi EMBASE i při finalizaci záznamů v MLM. V průměru zařazuje MLM každý měsíc více než 32 tisíc řádků se záznamy o jednotlivých látkách. V průměru přibližně 1,5 % z nich jsou v MLM

hodnoceny jako potvrzeně hlásitelné z hlediska farmakovigilance s charakteristikou ICSR C (confirmed) a přibližně 6 % jako potenciálně hlásitelné ICSR P (potential). A z těchto hlásitelných (ICSR C nebo ICSR P) bylo ve sledovaném období nejvíce článků s uvedením látky PREDNISOLONE v poli Substance (celkem 5,5 % z počtu hlásitelných), na dalších místech byl methotrexat (4,0 %), cisplatina (3,5 %), takrolimus (2,5 %), dále se v jednotlivých měsících objevují na předních místech mykofenolát, doxorubicin, dexamethason, cyklosporin a další (2).

Na stránkách Evropské lékové agentury (www.ema.europa.eu/docs) je uveden seznam všech látek, vybraných do zpracování MLM od paracetamolu na prvním místě až po fosinopril na místě 300 (3). Specifikovány jsou jednotlivé látky, resp. jejich kombinace. Pod pořadovým číslem 76 je v seznamu MLM prednisolon, jak je uvedeno v příložené tabulce.

Jak z tabulky vyplývá, v pojetí MLM má být methylprednisolon zařazován pod prednisolon. Potvrzuje to i seznam Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, který uvádí ve slupci Brandname obchodní názvy léčivých přípravků a na první pohled jsou tam přípravky s účinnou látkou methylprednisolon, např. Solu-Medrol, Methylprednisolone TEVA, Methylprednisolone Orion a desítky dalších, včetně přípravků nově zařazených v aktualizovaném draftu seznamu z roku 2017, např. M-Prednihexal (3). Pokud by to všichni věděli, bylo by možné s tím takto počítat.

Příkladem je hned první článek českého autora, který byl v MLM v roce 2017 zachycen s uvedením látky PREDNISOLONE, a to článek autorky Manethové zachycený v únoru 2017:

MLM

**PREDNISOLONE / EMBASE/ 9.2.2017 9:35 / CZ
CLINDAMYCIN / EMBASE/ 9.2.2017 10:30 / CZ
Manethova K, Ernest J, Hrevus M. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (Uveomeningo-encephalitic syndrome). European Journal of Ophthalmology. 2017; 27(1): (e5–e8)**

Článek je psán v angličtině, v autorském souhrnu nejsou uvedeny žádné látky, v popisu případu je pacient hospitalizován a okamžitě léčen methylprednisolonom a klindamycinem. Stav se zlepšil a po týdnu byl propuštěn s doporučenou dlouhodobou léčbou prednisolonom. Po měsíci se jeho stav opět zhoršil přes pokračující léčbu prednisolonom. Databáze EMBASE uvádí autorský souhrn bez účinných látek, ale zmíněné látky z kazuistiky

ID	Substance Group	Substances
76	PREDNISOLONE	AMINOACRIDINE, PREDNISOLONE, PERU BALSAM, ALLANTOIN
76	PREDNISOLONE	BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE, METHYLPREDNISOLONE ACETATE
76	PREDNISOLONE	CINCHOCAINE HYDROCHLORIDE, HEXACHLOROPHENE, PREDNISOLONE, UNDECYLENIC ACID
76	PREDNISOLONE	CINCHOCAINE HYDROCHLORIDE, PREDNISOLONE CAPROATE
76	PREDNISOLONE	FRAMYCETIN SULFATE, NAPHAZOLINE NITRATE, PREDNISOLONE ACETATE
atd. A kousek dále tabulka pokračuje:		
ID	Substance Group	Substances
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE ACETATE
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE ACETATE BP
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE HEMISUCCINATE
atd.		

jsou uvedeny mezi deskriptory s charakteristikou „drug therapy“, pouze místo prednisonu (CAS 53-03-2) je uveden prednisolon (CAS 50-24-8):

Zkrácený záznam deskriptorové části databáze EMBASE:

CT Drug Descriptors:

clindamycin: DT, drug therapy; Vogt Koyanagi syndrome

clindamycin: IV, intravenous drug administration

methylprednisolone: DT, drug therapy; Vogt Koyanagi syndrome

methylprednisolone: IV, intravenous drug administration

prednisolone: DT, drug therapy; Vogt Koyanagi syndrome

prednisolone: PO, oral drug administration

ST Case report; Electroretinography; Vogt-Koyanagi-Harada syndrome

RN (clindamycin) 18323-44-9; (methylprednisolone) 6923-42-8, 83-43-2; (prednisolone) 50-24-8

MLM má v tomto případě, jak je uvedeno výše, zpracování správné, pokud přijmeme fakt, že methylprednisolon má být uváděn pod položkou PREDNISOLONE. Léčba s ním byla úspěšná. Zpochybnit by bylo možno klasifikaci prednisonu, léčba s nímž úspěšná nebyla, ale ten do seznamu 300 látek MLM zařazen nebyl.

Jediným článkem z uvedených devíti, který byl hodnocen jako potvrzeně hlásitelný v MLM (confirmed ICSR, serious), byla publikace autorky Mócikové. Jednalo se o poster ze sympozia v Kolíně nad Rýnem, uveřejněný v časopise Haematologica, 2016, Vol. 101, Suppl. 5, hodnocený v MLM jako potvrzeně hlásitelný (confirmed ICSR, serious) dokonce hned s pěti látkami.

V posteru je citována kazuistika 32leté pacientky, která byla léčena v letech 2011–2014 v Lybii chemoterapií 6xABVD, 3xICE, 4xASHAP, gemcitabinem a navelbinem bez úspěchu. Chemoterapie pokračovala v Praze, využit byl postupně brentuximab vedotin, bendamustin, dexamethason, methotrexat, procarbazine, BCNU (karmustin), etoposid a thiotepa. Tato následná terapie byla hodnocena jako úspěšná.

Záznam v databázi EMBASE obsahuje celý text posteru jako abstrakt a v deskriptorech jsou uvedeny látky, které jsou v textu posteru výslovně uvedeny (a navelbin je správně zařazen pod vinorelbin):

Zkrácený záznam deskriptorové části databáze EMBASE:

CT Drug Descriptors:

**bendamustine
carmustine
dexamethasone
etoposide
gemcitabine
methotrexate
procarbazine
vinorelbine tartrate**

RN (bendamustine) 16506-27-7, 3543-75-7; (carmustine) 154-93-8; (dexamethasone) 50-02-2; (etoposide) 33419-42-0; (gemcitabine) 103882-84-4; (methotrexate) 15475-56-6, 59-05-2, 7413-34-5; (procarbazine) 366-70-1, 671-16-9; (vinorelbine tartrate) 125317-39-7, 71486-22-1

Výběr látek do MLM byl ale odlišný, což souvisí s rozklíčováním látek v lybijské chemoterapii:

ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin

ICE = ifosfamid, karboplatina, etoposid

ASHAP = doxorubicin, methylprednisolon, cytarabin, cisplatina

Navelbin = vinorelbin

V dubnovém záznamu MLM byl jako hlásitelný (ICSR C/Y) uveden gemcitabin:

MLM (duben 2017):

DEXAMETHASONE/EMBASE/ 24.4.2017 9:02/ CZ /

GEMCITABINE /EMBASE/ 24.4.2017 9:33/ CZ /C /Y

METHOTREXATE/EMBASE/ 24.4.2017 9:33/ CZ /

ETOPOSIDE /EMBASE/ 24.4.2017 9:45/ CZ /

VINORELBINE /EMBASE/ 24.4.2017 9:45/ CZ /

Mócičková H, Gahérová L, Kozák T. Treatment of a patient with primary refractory Hodgkin lymphoma and concurrent central nervous system involvement. Haematologica. 2016; 101(5): 60

Začátkem května došlo k rozpracování záznamu v MLM a jako hlásitelné (ICSR C/Y) byly uvedeny další čtyři látky:

MLM (květen 2017):

CARBOPLATIN /EMBASE/ 1.5.2017 9:35/ CZ /C /Y

CISPLATIN /EMBASE/ 1.5.2017 9:35/ CZ /C /Y

DOXORUBICIN /EMBASE/ 1.5.2017 9:35/ CZ /C /Y

PREDNISOLONE /EMBASE/ 1.5.2017 9:35/ CZ /C /Y

Mócičková H, Gahérová L, Kozák T. Treatment of a patient with primary refractory Hodgkin lymphoma and concurrent central nervous system involvement. Haematologica. 2016; 101(5): 60

Pozn. 1: Jedná se o zvláštní číslo časopisu, správná citace by proto měla být takto: Haematologica. 2016; 101(Suppl. 5): 60

Pozn. 2: Příjmení autorů vypadají slovensky, ale bylo ověřeno, že pracoviště je v České republice a označení CZ v MLM je tedy správné.

První fáze léčby nebyla úspěšná, proto MLM správně vybírá v dubnu 2017 jako potvrzeně hlásitelný (ICSR C Y) gemcitabin (ale otázkou je, proč nikoli vinorelbin) a v květnu správně přidává ještě karboplatinu, doxorubicin, cisplatinu. Navíc je uveden prednisolon jako „náhradní řešení“ pro methylprednisolon. Etoposid v MLM není hodnocen jako hlásitelný (ani potenciál-

ně) – sice nejdříve nezabral, ale je používán také v následné úspěšné léčbě. A samozřejmě v MLM chybějí látky, které se nedostaly do výběru 300 + 100 látek sledovaných v MLM, tedy ifosfamid, bleomycin, vinblastin, dakarbazin, cytarabin.

V daném případě jde tedy o příklady, kdy záznam MLM je podrobnější než je uvedeno ve zdrojové databázi EMBASE a je respektován pokyn, že methylprednisolon má být v MLM zařazen pod prednisolon.

Dalším příkladem je článek autora Hanouska (A3), který byl formou Open Access zpřístupněn v zahraničním časopise European Oncology and Haematology. Článek je psán v angličtině, v databázi EMBASE je kromě autorského abstraktu důkladně zpracován i vlastní text kazuistiky.

V záznamu MLM byl jako hlásitelný (ICSR C/Y) uveden doxorubicin, zatímco prednisolon je mezi látkami bez další specifikace.

MLM (červen 2017):

AMIKACIN /EMBASE/ 29.6.2017 9:49/ CZ

DOXORUBICIN /EMBASE/ 22.6.2017 10:00/ CZ /C /Y

LINEZOLID /EMBASE/ 29.6.2017 9:00/ CZ

MEROPENEM /EMBASE/ 29.6.2017 9:00/ CZ

MYCOPHENOLIC ACID /EMBASE/ 29.6.2017 10:30/ CZ

PREDNISOLONE /EMBASE/ 29.6.2017 10:00/ CZ

TACROLIMUS /EMBASE/ 29.6.2017 9:30/ CZ

Hanousek J, Radocha J, Soucek O, Pliskova L, Kamaradova K, Zavrela A et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder – Case report. European Oncology and Haematology. 2017; 13(1): 80–82

V databázi EMBASE i v MLM je u dané kazuistiky správně uveden větší počet látek. Již v autorském abstraktu je zmíněna nedostatečná účinnost doxorubicinu, který je v EMBASE popsán hesly „drug therapy“ a „drug combination“ a v MLM správně hodnocen jako potvrzeně hlásitelný (confirmed ICSR, serious). Další čtyři látky se stejným popisem do MLM neprošly, protože nejsou ve výběru 300 + 100 látek (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin a také prednison).

Prednisolon v článku není, ale je tam methylprednisolon, proto jeho zpracování opět odpovídá výše zmíněnému postupu v MLM (methylprednisolon řadit pod prednisolon a prednison nebrat v úvahu).

Jediným článkem českých autorů z uvedeného souboru, který byl v daném období v MLM ozna-

čen jako PREDNISOLONE a byl uveřejněn v českém časopise, je kazuistika autorky Sýkorové (A4):

MLM

DOXORUBICIN / EMBASE / 9.6.2017 10:00 / CZ

PREDISOLONE / EMBASE / 9.6.2017 9:30 / CZ

Sýkorová A, Belada D. Refractory mantle cell lymphoma in elderly patient – case report. Onkologie (Czech Republic). 2017; 11(3): 149–153

V dané kazuistice se NEJEDNÁ o prednisolon uvedený v MLM, ale tentokrát ani o methylprednisolon. V tomto případě je použitý prednison, který ovšem není ve výběru 300 + 100 látek MLM a neobjevuje se ani pod jinou látkou, např. v kombinaci. Ani všechny další látky z uvedené kazuistiky nejsou ve výběru MLM, přičemž lenalidomid má závažné nežádoucí účinky (což je v EMBASE správně zdůrazněno, viz níže), ve výběru MLM nejsou ani rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, cytarabin, ibrutinib, bendamustin, ty všechny jsou správně uvedeny v EMBASE.

Zkrácený záznam deskriptorové části databáze EMBASE:

CT Drug Descriptors:

bendamustine: CB, drug combination; rituximab

bendamustine: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma

corticosteroid: CB, drug combination; cytarabine

corticosteroid: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma

cyclophosphamide: CB, drug combination; doxorubicin

cyclophosphamide: CB, drug combination; prednison

cyclophosphamide: CB, drug combination; rituximab

cyclophosphamide: CB, drug combination; vincristine

cyclophosphamide: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma

cytarabine: CB, drug combination; corticosteroid

cytarabine: CB, drug combination; rituximab

cytarabine: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma

doxorubicin: CB, drug combination; cyclophosphamide

doxorubicin: CB, drug combination; prednisone
doxorubicin: CB, drug combination; rituximab
doxorubicin: CB, drug combination; vincristine
doxorubicin: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
ibrutinib: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
lenalidomide: AE, adverse drug reaction; bone marrow suppression
lenalidomide: AE, adverse drug reaction; neutropenia
lenalidomide: DO, drug dose
lenalidomide: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
prednisone: CB, drug combination; cyclophosphamide
prednisone: CB, drug combination; doxorubicin
prednisone: CB, drug combination; rituximab
prednisone: CB, drug combination; vincristine
prednisone: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
rituximab: CB, drug combination; bendamustine
rituximab: CB, drug combination; cyclophosphamide
rituximab: CB, drug combination; cytarabine
rituximab: CB, drug combination; doxorubicin
rituximab: CB, drug combination; prednisone
rituximab: CB, drug combination; vincristine
rituximab: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
vincristine: CB, drug combination; cyclophosphamide
vincristine: CB, drug combination; doxorubicin
vincristine: CB, drug combination; prednisone
vincristine: CB, drug combination; rituximab
vincristine: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
ST Clinical trials; Lenalidomide; Mantle cell lymphoma; Refractory disease; Treatment

RN (bendamustine) 16506-27-7, 3543-75-7; (cyclophosphamide) 50-18-0; (cytarabine) 147-94-4, 69-74-9; (doxorubicin) 23214-92-8, 25316-40-9; (ibrutinib) 936563-96-1; (lenalidomide) 191732-72-6; (prednisone) 53-03-2; (rituximab) 174722-31-7; (vincristine) 57-22-7

Je to příklad záznamu, který je důkladně zpracován v EMBASE (prednisone s charakteristikou „drug combination“ a „drug therapy“), ale zpracování v MLM je nedostatečné, především z důvodu úzkého výběru 300 + 100 látek do sledování, ale též vzhledem k nesprávnému přiřazení prednisolu.

Zda se jedná o výjimku potvrzující pravidlo či naopak, bylo dále ověřeno na publikacích zahraničních autorů. Zbývajících pět prací českých autorů v zahraničních časopisech totiž odpověď nedalo. Tři články, tedy největší počet, byly uveřejněny v časopise Haematological Oncology a jednalo se o tři postery (autoři Hadravová, Klánová a Klener) na konferenci ve švýcarském Luganu 14.–17. června 2017 (14th International Conference on Malignant Lymphoma). Sdělení byla uveřejněna ve zvláštním čísle (Suppl. 2/2017) zmíněného časopisu, avšak v textu posteru se konkrétní účinné látky neobjevují. Rovněž příspěvek autora Trněného ve zvláštním čísle časopisu Haematologica (Suppl. 2/2017) byl uveden jako poster, a to na kongresu ve španělském Madridu 22.–25. června 2017 (22th Congress of the European Hematology Association). Poster se zabýval chemoterapií na bázi antracyklinu a prednisolonu v něm rovněž zmíněn není. Podobně v abstraktu autorky Uchytlové v časopise Transplantation Proceedings č. 6/2017. Proto bylo přistoupeno ke sledování prací zahraničních.

V lednu 2017 bylo do MLM zařazeno celkem sedm článků s uvedením methylprednisolonu v názvu článku (z toho jeden indický se stejnými autory na stejné téma ve dvou různých časopisech). A hned v lednu se objevilo turecké překvapení (A5):

MLM

DEXAMETHASONE / EMBASE / 26.1.2017 9:02 / TR

DEXAMETHASONE / EMBASE / 30.1.2017 9:02 / TR

Özdemir Ö, Bozkurt HB. A case developing anaphylaxis after intravenous methylpredni-

solone and review of the literature. Asim, Allerji, Immunoloji. 2016; 14(3): 170–174

Kazuistika s anafylaxií po použití methylprednisolonu v titulu článku – nic jasnějšího z hlediska farmakovigilance už snad být nemůže. EMBASE podle očekávání popisuje nežádoucí reakce velmi přesně a velmi podrobně:

Zkrácený záznam deskriptorové části databáze EMBASE:

CT Drug Descriptors:

antihistaminic agent

dexamethasone

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; allergic reaction**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; anaphylaxis**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; dyspnea**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; maculopapular rash**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; nausea**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; tachycardia**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; tachypnea**

***methylprednisolone: DT, drug therapy; brain pseudotumor**

***methylprednisolone: IV, intravenous drug administration**

ST Anaphylaxis; Corticosteroid; Hypersensitivity; Methylprednisolone

RN (dexamethasone) 50-02-2; (methylprednisolone) 6923-42-8, 83-43-2

A v MLM je jako jediná zmíněná látka dexamethason (bez další specifikace)!! Vysvětlení je jediné – tedy že zpracovatel našel methylprednisolon v abecedním seznamu látek pro MLM a doporučené zařazení pod prednisolon nezohlednil. Nejedná se o výjimku potvrzující pravidlo, protože ze sedmi článků z ledna 2017 s methylprednisolonem v názvu jsou pod prednisolon zařazeny jen dva.

V únoru 2017 byly do MLM zařazeny celkem čtyři články s uvedením methylprednisolonu v názvu. A lednové problémy pokračovaly i u dalšího článku (A6):

MLM

POTASSIUM CHLORIDE / EMBASE / 13.2.2017 10:30 / TN

Ben Sassi M, Sahnoun R, Lakhous G, Zaiem A, Srairi S, El Aidli S et al. Acute hepatitis induced by high dose of methylprednisolone. Fundamentals and Clinical Pharmacology. 2016; 30(1): 79

Akutní hepatitida vyvolaná vysokými dávkami methylprednisolonu je z hlediska farmakovigilance rovněž významná a zařazení pod chlorid draselný v MLM je mírně řečeno chybné.

V případě dalšího článku z února jde o studii (A7), ale popis je také zajímavý:

MLM

CICLOSPORIN / EMBASE / 10.2.2017 8:00 / US METHOTREXATE / EMBASE / 10.2.2017 9:40 / FI Ruutu T, Nihtinen A, Niittyvuopio R, Juvonen E, Volin L. A randomized study of cyclosporine and methotrexate with or without methylprednisolone for the prevention of graft-versus host disease: Improved long-term survival with the triple prophylaxis. Blood. 2016; 128(22):

Na rozdíl od zbývajících dvou látek v názvu článku opět není methylprednisolon v MLM uveden, zajímavostí je, proč cyclosporin má jako zemi prvního autora USA, zatímco methotrexat Finsko, ale spolehlivost, resp. nespolehlivost zařazování zemí do MLM je již úplně jiná kapitola, přesahující rámec tohoto sdělení. Ze čtyř článků z února s methylprednisolonem v názvu je pod prednisolon zařazen jen jediný.

Rozsah tohoto sdělení překračují i podrobné výsledky z dalších měsíců od března do července 2017, proto alespoň stručně souhrnně. V březnu 2017 byly do MLM zařazeny dva články s uvedením methylprednisolonu v názvu a jeden byl zařazen pod prednisolon, v dubnu tři a opět jen jeden zařazen pod prednisolon, v květnu čtyři, z toho tři zařazené pod prednisolon, v červnu šest a tři zařazené pod prednisolon a v červenci tři, ale pod prednisolon nebyl zařazen žádný z nich.

Diskuze

Methylprednisolon patří mezi látky, které se poměrně často objevují ve farmakovigilančních hlášeních. Proto je překvapivé, když

nebyl zařazen do výběru 300 + 100 látek, které vybrala Evropská léková agentura ke sledování v rámci systému Medical Literature Monitoring a měl by být uváděn pod položku prednisolon. To by se dalo přijmout, kdyby nejen uživatelé tohoto systému, ale především jeho tvůrci tento pokyn znali a respektovali. Na řadě příkladů lze dokumentovat, že je methylprednisolon často ve zpracování MLM opomíjen, protože je považován za látku, která v abecedním seznamu 300 + 100 vybraných látek není. Je možno připustit, že některé články s methylprednisolonem nejsou důležité z hlediska farmakovigilance, ale uvedeny byly i případy, kdy je nežádoucí aspekt zcela jednoznačný. Na malou obranu MLM je možno uvést, že případy methylprednisolonu vybrané jako hlásitelné (ICSR confirmed, serious) jsou většinou uvedeny v souladu s daným pokynem, tedy pod prednisolonem. To však nic nemění na skutečnosti, že další relevantní články byly zcela opominuty.

Závěr

Systém Medical Literature Monitoring, provozovaný od září 2015 Evropskou lékovou agenturou, je přednostně zaměřen na nežádoucí účinky léčiv, ale v samotném systému jsou nežádoucí jevy, protože dochází k nevhodnému směřování různých látek pod jednu položku. Příklad se týká prednisolonu (reg. číslo CAS: 50-24-8), methylprednisolonu (83-43-2) a prednisonu (53-03-2). Evropská léková agentura doporučuje zařazování methylprednisolonu pod prednisolon a prednison se do vybrané skupiny sledovaných látek nedostal. To však neplatí důsledně, články s methylprednisolonem nejsou v MLM často zachyceny vůbec, naopak pod prednisolonem se v MLM objevuje nejen methylprednisolon, ale také prednison. Ale spoléhat se na to nedá. Přestože se ve všech případech jedná o kortikosteroidy s obdobnými vlastnostmi, jsou to každopádně různé látky. Methylprednisolon není v MLM zařazován pod prednisolon důsledně, některé články důležité z hlediska farmakovigilance jsou zcela opomíjeny. Proto je nutná značná

obezřetnost při zpracování literatury. Pokud nemají unikát významné informace, nelze se spoléhat jen na MLM a je třeba využívat i další informační zdroje, zvláště důsledné monitorování lokálního tisku, včetně časopisů indexovaných v databázi EMBASE. A určitě to neplatí jen pro methylprednisolon.

Seznam použitých zkratk

CAS – Chemical Abstracts Service

ICSR – Individual Case Safety Report

MLM – Medical Literature Monitoring

Seznam analyzovaných článků

- A1. Manethova K, Ernest J, Hrevus M. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (uveomeningo-encephalitic syndrome). European Journal of Ophthalmology. 2017; 27(1): e5–e8.
- A2. Móciková H, Galérová L, Kozák T. Treatment of a patient with primary refractory Hodgkin lymphoma and concurrent central nervous system involvement. Haematologica. 2016; 101(Suppl.5): 60.
- A3. Hanousek J, Radocha J, Souček O, Plíšková L, Kamarádová K, Zavřelová A et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder – Case report. European Oncology and Haematology. 2017; 13(1): 80–82.
- A4. Sýkorová A, Belada D. Refrakterní lymfom z plášťové zóny u staršího nemocného – popis případu. Onkologie 2017; 11(3): 149–153.
- A5. Özdemir Ö, Bozkurt HB. A case developing anaphylaxis after intravenous methylprednisolone and review of the literature. Asim, Allerji, Immunoloji. 2016; 14(3): 170–174.
- A6. Ben Sassi M, Sahnoun R, Lakhous G, Zaiem A, Srairi S, El Aidli S et al. Acute hepatitis induced by high dose of methylprednisolone. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2016; 30(1): 79.
- A7. Ruutu T, Nihtinen A, Niittyvuopio R, Juvonen E, Volin L. A randomized study of cyclosporine and methotrexate with or without methylprednisolone for the prevention of graft-versus host disease: Improved long-term survival with the triple prophylaxis. Blood. 2016; 128(22): 2241.

LITERATURA

1. Detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500186731.pdf)

2. Horký J. Co přináší (a co nepřináší) české farmakovigilanci

Evropská léková agentura v systému Medical Literature Monitoring. Klin Farmakol Farm 2017; 31(4): 3–7.

3. Medical literature monitoring: updated substance and herbal substance groups (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp)