

9. ČESKO-SLOVENSKÁ KONFERENCIA KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE

ABSTRAKTA

30. JUBILEJNÁ KONFERENCIA SSKF SLS

22. ČESKÁ KONFERENCE KLINICKÉ FARMAKOLOGIE

24. ČESKÁ KONFERENCE DURG

26. ČESKÁ KONFERENCE TDM

KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA 2021: VÝZVY A PERSPEKTÍVY

2.–3. září 2021

KARDIOVASKULÁRNÍ SYMPOZIUM OTTY MAYERA

Novinky ve farmakoterapii fibrilace síní

Martin Kolek

Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita
a Kardiologické centrum, Fakultní nemocnice Ostrava,
Česká republika

Úvod: Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalá srdeční arytmie u dospělých. Její přítomnost je asociována s významně zvýšenou morbiditou a mortalitou a sníženou kvalitou života nemocných. V rámci tohoto sdělení jsou prezentovány aktuální možnosti farmakoterapie FS.

Text: Optimální vstupní management pacientů s FS zahrnuje posouzení rizika cévní mozkové příhody (CMP), závažnosti symptomů, arytmiické zátěže a substrátové závažnosti (komorbidit, kardiiovaskulární rizikové faktory a rozsah síňové kardiomyopatie). Cílem vlastní terapie jsou: prevence tromboembolických příhod, kontrola symptomů s využitím strategie kontroly frekvence nebo rytmu a kardiiovaskulární a komorbiditní optimalizace.

V rámci antikoagulační léčby jsou preferována NOACs (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) před antagonisty vitaminu K. NOACs v porovnání s warfarinem signifikantně snižují riziko CMP/systémové embolizace (dáno především redukcí hemoragických CMP), při podobné redukci rizika ischemické CMP, signifikantně snižují celkovou mortalitu.

Klinicky úspěšná dlouhodobá antiarytmická terapie spíše významně redukuje než eliminuje recidivy FS. Mezi možné mechanismy účinku nově vyvíjených antiarytmik patří selektivní působení na K⁺ iontové kanály v síních, zásah do dynamiky intracelulárního kalcia nebo ovlivnění elektrické a strukturální remodelace síní.

Závěr: Značné úsilí je věnováno výzkumu a hledání účinných způsobů léčby, které by zlepšily klinické výsledky a kvalitu života pacientů s FS.

Existují preference jednotlivých přímých perorálních antikoagulancií při terapii fibrilace síní?

Karel Urbánek

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého
a Fakultní nemocnice Olomouc, Česká republika

Přímá perorální antikoagulancia (DOAC – Direct Oral AntiCoagulants) je společné označení pro dvě farmakologické skupiny látek, které jsou používány ve shodných indikacích. Největší z nich z hlediska počtu léčených pacientů představuje prevence tromboembolických komplikací fibrilace síní. První skupinou jsou přímé inhibitory trombinu, které po selhání prototypové látky (ximelegatranu) reprezentuje pouze dabigatran. Novější přímé inhibitory faktoru Xa tvoří několik látek, z nichž nejpožívanější jsou rivaroxaban, apixaban a edoxaban.

V doporučených postupech nejsou mezi jednotlivými skupinami či látkami stanoveny preference, neboť v klinických studiích mezi nimi nebyly zjištěny významné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti. Rozdíly mezi látkami spočívají především v jejich farmakologických vlastnostech, zejména farmakokinetice a v dávkovacích režimech. Velmi překvapivé je, že teoreticky jednoznačně výhodnější farmakodynamika inhibitorů faktoru Xa nevede ve studiích k významně lepším klinickým výsledkům léčby. Ve farmakokinetice se jeví jako výhoda především existence více eliminačních cest, která vede k menšímu riziku kumulace při poškození jedné z nich (především renální). Z hlediska pacientovy adherence k léčbě jsou jednoznačně výhodnější látky s jednodávkovým denním režimem. Z tohoto pohledu se jako výhodnější jeví inhibitory faktoru Xa. Jejich nevýhodou je prozatím nemožnost specifické antagonizace jejich účinku.

TDM amiodaronu po ablačnej terapii fibrilace síní

Erika Hrudíková^{1,2}, Milan Grundmann^{1,2}, Martin Kolek^{3,4}, Romana Uřinová^{1,2}, Ivana Kacířová^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Česká republika

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

³Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Česká republika

⁴Kardiologické centrum, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

Úvod: Terapeutické monitorování amiodaronu (AMI) a jeho aktivního metabolitu desethylamiodaronu (DEA) může přispět k určení optimální sérové koncentrace u pacientů s fibrilací síní. Souvislost mezi klinickým účinkem a sérovou koncentrací AMI, resp. DEA u pacientů, kteří podstoupili chirurgickou ablací fibrilace síní (tzv. MAZE), však dosud nebyla sledována.

Cíl práce: Cílem bylo objasnit, zda existuje korelace mezi sérovou koncentrací AMI, resp. DEA a udržením sinusového rytmu (SR) u pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní.

Metoda: Jednalo se o prospektivní, observační, monocentrickou studii zahrnující 68 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou ablací fibrilace síní v období let 2014 až 2017. Udržení SR bylo hodnoceno standardním 12svodovým EKG a 24hodinovým Holterovým EKG monitoringem provedeným v 1., 3., 6. a 12. měsíci po zákroku. Léčba byla optimalizována za pomoci terapeutického monitorování sérových koncentrací AMI, resp. DEA. Dalším sledovaným parametrem byly nežádoucí účinky související s podáváním AMI.

Výsledky: Medián sérových koncentrací AMI dosahoval 0,81 mg/l (rozmezí 0,16–2,35 mg/l) a DEA 0,70 mg/l (rozmezí 0,19–2,63 mg/l). Zaznamenali jsme vysokou úspěšnost udržení SR, a to celkově u 83 % pacientů. Co se týká jednotlivých ambulantních kontrol, SR byl detekován při 1. kontrole u 83 % pacientů, při 2. kontrole u 87 % pacientů, při 3. kontrole u 77 % pacientů a při 4. kontrole u 82 % pacientů užívajících AMI. Mezi pacienty se SR a pacienty s perzistující supraventrikulární tachyarytmií však nebyl nalezen signifikantní rozdíl v dávce AMI, koncentracích AMI a DEA, součtu koncentrací AMI + DEA ani v poměru koncentrací DEA/AMI s výjimkou 2. ambulantní kontroly. V době této kontroly (3 měsíce po chirurgické ablaci) byly koncentrace AMI, DEA a součet koncentrací AMI + DEA signifikantně vyšší u pacientů bez SR, poměr koncentrací DEA/AMI byl naopak signifikantně nižší. Významná korelace byla nalezena mezi sérovou koncentrací DEA a tyreotropního hormonu ($p = 0,0092$; korelační koeficient = 0,6464).

Závěr: Potvrdili jsme vysokou terapeutickou účinnost AMI a jeho aktivního metabolitu DEA v rámci měřených sérových koncentrací. Samotná analýza těchto koncentrací však nemůže zcela nahradit zhodnocení klinické odpovědi na léčbu. Jako výhodné se zdá být stanovení tzv. individuální sérové koncentrace AMI a DEA, při které je dosaženo optimální terapeutické odpovědi u daného pacienta. Z toho důvodu může být terapeutické monitorování AMI a DEA užitečné v rámci personalizované farmakoterapie v kardiologii.

EACPT MEETS CLINICAL PHARMACOLOGY(ISTS) IN THE SLOVAK REPUBLIC AND IN THE CZECH REPUBLIC

Clinical Pharmacology in the Czech Republic in 2021

Karel Urbánek

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Czech Republic

Clinical Pharmacology (CP) in a narrower sense integrates experimental pharmacology with clinical and laboratory disciplines in order to study and evaluate the effect of drugs in both healthy people and patients using objective methods. It combines three basic areas of activity: clinical activity, teaching and research.

In the Czech Republic, CP research gives decent results commensurate with the size of the country and the level of medicine as a scientific discipline. Czech Society of Clinical Pharmacology organizes national, or bi-national, conference every year and also many international conferences. There is also the national Journal of Clinical Pharmacology and Pharmacy, dealing with this topic.

Teaching CP is well established discipline in medical faculties throughout Czechia as a part of the medical student curriculum. It is established also in non-medical healthcare professional curricula. CP is also the long-term focus of postgraduate studies in Medical Pharmacology at many Medical Faculties.

Clinical work, the most important part of every medical specialty, is the weakest point of CP in Czechia. Number of clinical pharmacologists in health care system is constantly decreasing and the recruitment of new medical doctors to the CP completely stopped several years ago. But the situation is still not irreparable. Clinical Pharmacology remains an independent medical specialty and new doctors may still obtain certification in it.

Situation of Clinical Pharmacology in the Slovak Republic 2021

Jozef Glasa^{1,3}, Klára Soboňová³

¹Katedra klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (LF SZU), Slovenská republika

²Ústav zdravotníckej etiky SZU, Slovenská republika

³Klinika klinickej farmakológie LF SZU a Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky, Bratislava, Nové Zámky, Slovenská republika

Clinical Pharmacology (CP) as a medical specialty to be integrated into the system of health care provision, has been officially established in Slovakia (SK) by acceptance of its conceptual document („conception“) by the SK Ministry of Health in 1979. It followed similar international developments and was a marked success of long-term efforts by a handful of devoted professionals stemming from various medical specialties, especially the subspecialties of internal medicine, clinical biochemistry and laboratory medicine, neurology and psychiatry. Thus, CP in SK has been understood straight from its beginning as a predominantly clinical, patient care-oriented medical discipline. In a distinctive

interdisciplinary manner, it helped to keep SK medicine abreast with international developments of 1980-ies and 1990-ies and to launch its thorough modernisation after the fall of the so-called 'Iron Curtain' (1989–1990). Building up CP capacities within the SK health care system (HCS) went in parallel with the establishment of an integrated, state-accredited system of physicians' postgraduate education and training in CP (1993 – recognition of CP as a sub-speciality of internal medicine or paediatrics, 2004 – as an independent medical speciality, 2007 – prescribing authorisation of a physician – clinical pharmacologist extended to that of a fully qualified internist). It has been supplemented by the system of continuous medical education (CME) and professional development (CPD) for CP specialists, while CP contributed, content-wise, in a substantial way, to the CME/CPD of other medical specialities. Despite some recent setbacks and untoward competence struggles, CP in SK is poised to develop further its already well-established position within the SK HCS and academia and hopefully flourish successfully in the difficult years ahead. The re-establishing of the Department of Clinical Pharmacology at the Faculty of Medicine (July 2020) and founding of the Clinic of Clinical Pharmacology of the Faculty and of the Teaching Hospital in Nové Zámky, together with other successful developments provide for some realistically founded optimism.

EACPT Lecture 1 – The Folke Sjöqvist Vision for Clinical Pharmacology in Sweden and in Europe

Ylva Böttiger

Department of Biomedical and Clinical Sciences, Division of Clinical Chemistry and Pharmacology, Linköping University, and Department of Clinical Pharmacology, Linköping University Hospital, Sweden

The motto of the 14th congress of EACPT (European Association of Clinical Pharmacology & Therapeutics) in Stockholm in 2019 was „Clinical pharmacology meeting tomorrow's health care challenges“. This was also a motto for Folke Sjöqvist. He was a visionary man, always one step ahead of the rest of us. In clinical pharmacology, he emphasised rational, evidence-based prescribing, services to health care, high quality teaching, as well as high quality research of clinical relevance, and international collaboration and solidarity.

Folke was born in 1933 and studied medicine at the Karolinska Institutet, Stockholm, where he also defended his thesis on cholinergic transmission in 1962. He was a guest researcher in Boston, US, at the Bernhard Brodie laboratory. At the age of 36, he became the first professor in clinical pharmacology in Sweden, at Linköping University. In 1972, he moved to Huddinge hospital in Stockholm, where he stayed until his retirement in 1998 and onwards. Folke was crucial in the establishment of the discipline clinical pharmacology in Sweden and had a major influence in its development in Europe and around the world. He was member of the founding group of EACPT and its first chair in the 1990 s. Folke was devoted to supporting the discipline also in eastern European countries; which was one of the reasons for starting EACPT. Apart from his professional achievements, Folke was a close friend and inspiration to me, and many others all around Europe.

FARMAKOTERAPEUTICKÉ INOVÁCIE 2020–2021

Inovácie v liečbe chronickej lymfocytovej leukémie, prvé skúsenosti s BCL 2 inhibítormi

Anna Vallová

Hematologické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je najčastejšou B-bunkovou malignitou dospelých v západnom svete. Nové liečebné agens získali dôležité postavenie v liečbe CLL a manažment CLL prechádza dynamickým vývojom. Dlhé obdobie bola chemoimunoterapia štandardnou liečbou pre pacientov s CLL. S príchodom nových – cielených liekov sa rozšírili liečebné možnosti, ktoré zlepšili prežívanie predovšetkým vysokorizikových pacientov.

TP53 poruchy (zahŕňajúce TP53 mutáciu a 17p deléciu) sú najsilnejším prediktorom chemorezistencie. Okrem uvedených genetických porúch aj mutačný status génov pre variabilnú oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu (IGHV) pomáha klinikom pri rozhodovaní o liečebnej stratégii. Medzi nové cielené lieky, ktoré boli schválené pre pacientov s R/R CLL patria inhibítory Brutónovej kinázy – ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib, inhibítory fosfatidylinozitol 3-kinázy – idelalisib, duvelisib, alebo inhibítory BCL2 – venetoklax.

Relabujúca, refraktérna CLL zostáva nevyliciteľným ochorením napriek liečebným pokrokom. Dlhoročná monoterapia novými liekmi je asociovaná s prerušením liečby pre rozvoj mutácií vedúcich k rezistencii, s finančnou záťažou, kumulatívnou toxicitou aj s problémom s dlhodobou adherenciou pacienta k liečbe. Tieto faktory viedli k potrebe ďalšieho rozvoja konceptu časovo limitovanej inovatívnej liečby s dosiahnutím hlbokých a dlhotrvajúcich remisií a s ideálne čo najdlhším obdobím bez liečby. Odpovede na koncept fixnej liečby nám poskytujú výsledky štúdie Murano. Dostupnosť uvedenej liečby zlepšila liečebné výsledky aj našich pacientov, vrátane ťažko predliečeného pacienta, alebo pacienta vo vyššom veku a s početnými komorbiditami. Nová dostupná, kombinovaná a fixovaná liečba venetoklax a rituximab je dobre manažovateľná. Pri dostatočnej hydratácii a antiuratickej liečbe vieme predchádzať syndrómu z nádorového rozpadu buniek. U našich pacientov sme nezaznamenali výraznejšie cytopénie či infekčné komplikácie.

Innovative Asthma Treatment with Fixed Triple Inhaler Combinations

Štefan Laššán

Department of pulmonology, phthysiology and functional diagnostics, Slovak Medical University and Bratislava University Hospital, Bratislava, Slovakia

Introduction: Asthma is a serious global health problem affecting all age groups with increasing prevalence and still imposes a significant burden on health care systems. The GINA 2021 document recommends in the field of pharmacotherapy stepwise approach with two treatment tracks which differ in reliever medication. Add-on treatments for patients who are already being treated at the step 4 or 5 include long-acting muscarinic antagonists (LAMAs).

Expert opinion: Only relatively recently have studies been conducted to evaluate the efficacy of LAMAs, as add-on to either inhaled corticosteroid (ICS) or ICS/long-acting β_2 -agonist (LABA) combinations. Subsequently, a number of single-inhaler ICS/LABA/LAMA triple therapies (SITT) have been approved or are in clinical development. There is now substantial evidence of the efficacy and safety of LAMAs in asthma. This regimen is recommended by GINA as an optimisation step for patients with severe asthma before any biologic or systemic corticosteroid treatment is initiated. Currently, two SITT combinations are approved in asthma. In addition to the pharmacological composition, they differ in the inhalation system which produces fine or extra fine particles. This allows tailoring of treatment for patients with small-airway disease as it is a common feature of severe asthma.

Conclusion: There is now substantial evidence of the efficacy and safety of LAMAs in asthma as add-on controller therapy to ICS/LABA. Furthermore, SITT proved their ability to improve treatment adherence.

TDM MALÝCH MOLEKUL UŽÍVANÝCH V LÉČBĚ SCLEROSIS MULTIPLEX

Farmakoterapie sclerosis multiplex

Zuzana Kušnířiková^{1,2}, Pavel Hradílek³, Ivana Kacířová^{1,4}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta,

Ostravská univerzita, Česká republika

²Oddělení dětské neurologie, Neurologická klinika,

Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

³Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

⁴Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny,

Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k demyelinizačnímu a neurodegenerativnímu poškození centrálního nervového systému. V současnosti je postiženo více než 2,8 milionů lidí na celém světě, v České republice je to přibližně 20 000 pacientů s prevalencí 187/100 000 lidí. Začátek choroby nastává nejčastěji mezi 20.–40. rokem věku (z toho přibližně 2/3 tvoří ženy) a i přes výrazný rozvoj včasné diagnostiky a nové léčby zůstává toto onemocnění nejčastější neurologickou příčinou invalidity mladých lidí.

K rozšíření moderní léčby roztroušené sklerózy došlo v 90. letech minulého století, kdy byl k léčbě relaps-remitentní formy vyvinut interferon-beta, ke kterému po několika letech přibyl glatiramer acetát. Tato léčiva přinesla zcela nový pohled na léčbu se snahou dlouhodobého ovlivnění průběhu onemocnění na podkladě imunomodulace a byla definována skupina „disease modifying drugs“. Další významný pokrok nastal v roce 2006, kdy byl k léčbě schválen natalizumab, následovaný fingolimodem, alemtuzumabem, teriflunomidem a dimethyl-fumarátem a později kladribinem, ocrelizumabem a modulatory sfinosin-1-fosfát receptoru.

Výběr vhodného léčiva není jednoduchý, protože se jednotlivé látky mezi sebou liší nejen svou účinností, ale také způsobem podání, dávkou, dávkovacím schématem a bezpečnostním profilem. Z tohoto důvodu je velmi důležité léčbu individualizovat a vybrat správné léčivo pro správného pacienta.

Vývoj nových LC-MS/MS metod pro stanovení malých molekul užívaných v léčbě sclerosis multiplex

Veronika Pešáková^{1,2}, Hana Brozmanová^{1,2}, Pavel Šišťák^{1,2}, Zuzana Kušnířiková^{1,3}, Milan Grundmann^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta,

Ostravská univerzita, Česká republika

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny,

Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

³Oddělení dětské neurologie, Neurologická klinika,

Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

Úvod: Pro docílení dlouhodobé remise roztroušené sklerózy je velmi důležitý výběr vhodného léčivého přípravku. Kvantifikace jeho koncentrace v séru může významně přispět k optimalizaci farmakoterapie u pacientů s touto chronickou chorobou.

Cíl: Vyvinout a validovat metody kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí pro stanovení nízkomolekulárních léčiv používaných v léčbě roztroušené sklerózy.

Metodika: Pro stanovení koncentrací teriflunomidu, kladribinu a fampridinu bylo 50 μ l krevního séra precipitováno směsí methanol:acetonitril (3:2) s přidavkem síranu zinečnatého. Analýza byla provedena na UPLC systému propojeného s hmotnostním spektrometrem Xevo TQ-XS. Gradientová eluce probíhala na koloně Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m (100 $\times$ 2,1 mm) při teplotě 30 °C. Doba analýzy byla 6–7 minut.

Výsledky: Vyvinuté metody byly validovány dle pravidel Food and Drug Administration pro validaci bioanalytických metod. Opakovatelnost a mezilehlá přesnost byla testována na 5 koncentračních hladinách. Variační koeficienty se nacházely v rozmezí 1,62–14,84 % a výtěžnost metod se pohybovala v rozmezí 91,26–118,22 %.

Závěr: Tyto nově vyvinuté metody umožňují rychle a jednoduše stanovit koncentrace teriflunomidu, kladribinu a fampridinu v patientských vzorcích séra. V současnosti metody rozšiřujeme o další látky.

Tato studie vznikla na LF OU v rámci projektu SGS12/LF/2021 podpořené ho z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, které poskytl MŠMT v roce 2021.

První praktické výsledky terapeutického monitorování teriflunomidu u pacientů s roztroušenou sklerózou

Zuzana Kušnířiková^{1,2}, Veronika Pešáková^{1,4}, Pavel Hradílek³, Ivana Kacířová^{1,4}, Milan Grundmann^{1,4}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta,

Ostravská univerzita, Česká republika

²Oddělení dětské neurologie, Neurologická klinika,

Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

³Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

⁴Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny,

Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

Úvod: Teriflunomid patří mezi tzv. disease modifying drugs, které tvoří základ farmakoterapie roztroušené sklerózy. Je také metabolitem leflunomidu, používaného u pacientů s revmatoidní artritidou, kde již byla vhodnost terapeutického monitorování teriflunomidu prokázána.

Cíl: Analýza sérových koncentrací teriflunomidu v korelaci s klinickým stavem pacientů s roztroušenou sklerózou.

Metodika: Sérové koncentrace teriflunomidu byly stanoveny metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií u 10 pacientů, u kterých byl současně zaznamenáván klinický stav včetně EDSS škály, počet relapsů, nález na magnetické rezonanci a nežádoucí účinky medikace. Následně byl vyhodnocen vliv naměřených koncentrací jak na aktivitu onemocnění, tak na nežádoucí účinky.

Výsledky: Stanovené koncentrace se pohybovaly v závislosti na odběrovém čase v rozmezí 13,4–61,1 mg/l. Při stejné dávce byly naměřeny nižší koncentrace u mužů, závislost na tělesné hmotnosti však nebyla pozorována. Aktivita onemocnění na magnetické rezonanci byla prokázána u jednoho pacienta se stanovenou koncentrací 13,7 mg/l, k největší změně EDSS současně s atakou došlo u pacientky s koncentrací 21,3 mg/l. U jednoho pacienta s koncentrací vyšší než 48,0 mg/l (10 % pacientů) byl pozorován nežádoucí účinek neutropenie.

Závěr: Terapeutické monitorování teriflunomidu může pomoci optimalizovat farmakoterapii roztroušené sklerózy jak z hlediska efektivity, tak nežádoucích účinků léčby.

VARIA

Covid-19 Post-vaccination Antibody and Cellular Immunity Dynamics in Cancer Patients on Active Oncology Treatment – The First Results of Phase 4 Multicentric CoVigi Study

Regina Demlová^{1,2}, Radka Obermannová^{1,2},
Iveta Sellingerová^{1,2}, Lenka Zdražilová Dubská^{1,3}

¹Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Brno

²Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno

³Faculty Hospital Brno, Department of Microbiology and Immunology, Brno, Czech Republic

Background: SARS-CoV-2 infection is accounted as a threat for cancer patients undergoing active oncology therapy. However, no data about vaccine safety profile and effectiveness in immunocompromised populations, as well as the potential for detrimental immune responses, are published. The antibody and cellular immunity signatures as safety and tolerance are recorded during the first year after vaccination.

Methods: CoVigi is a prospective open-label non-randomized multicentric Phase 4 clinical study enrolling patients on anti-cancer treatment, and as a reference cohort, the healthy volunteers vaccinated according to the national covid-19 vaccination priorities. Quantitative analysis of anti-S and anti-N SARS-CoV-2 antibodies (Roche) and SARS-CoV-2 specific cellular response evaluated by IFN-gamma-release assay (Qiagene) and CD69 expression are evaluated. Results: As of July 13h, 200 solid cancer, and 250 hematooncology patients were enrolled. From preliminary baseline data, 22 % of solid cancer and 29 % of hematooncology patients had detectable levels of anti-SARS-CoV-2 antibodies with a median of 106 U/ml (range 1.4–3666) and 84 U/ml (range 0.75–2528), respectively (p = 0.888). In the anti-SARS-CoV-2 Ab-positive cohort, the IFN-gamma level upon both CD4 and CD8

stimulation was 0.04 pg/ml (IQR 0.02–0.13), the CD69 expression on NKT-like cells increased to 10.9 % (IQR 6.6–17.3), whereas in the anti-SARS-CoV-2 Ab-negative cohort was 0.00 pg/ml (IQR 0.00–0.01 and to 7.5% (IQR 4.0–10.1), respectively (p = 0.079)).

Conclusion: The baseline immunity parameters observed in the initially enrolled cohort of the ongoing CoVigi study showed covid-19 experience in about a. A higher level of IFN-gamma and upregulation NKT-like cells was observed in the anti-SARS-CoV-2 Ab-positive cohort. The preliminary results with at least a three-monthly follow-up will be presented at the conference.

Kolistin a otázky jeho TDM

Jitka Rychlíčková

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

Kolistin spadá svou farmakokineticko-farmakodynamickou (PK/PD) charakteristikou mezi expozičně závislá antibiotika, kdy cílová hodnota $AUC_{SS,0-24}/MIC$ odpovídá přibližně 50 mg·h/l, neboli celkové plazmatické koncentraci v ustáleném stavu přibližně 2 mg/l. Kolistin zároveň vykazuje dávkově závislou nefrotoxicitu.

Stanovení plazmatických koncentrací kolistinu je v běžné klinické praxi dostupné, nicméně načasování odběru vzorků k modelaci a výpočtu AUC a interpretace naměřených hodnot je spojena s celou řadou otázek.

V rámci sdělení se zaměříme vedle otázek stability především na to, jaké jsou farmakokinetické charakteristiky kolistin methansulfonátu jako proléčiva a kolistinu jako vlastního aktivního produktu, zda je vhodný monitoring proléčiva, nebo nám postačí měření kolistinu či kdy je TDM kolistinu v klinické praxi skutečně žádoucí.

Register ACCELERATE: využitie inovatívnej metódy pri výskume Castlemanovej choroby

Martin Lukac¹, Johnson S. Khor², Freda Coren²,
Reece Williams², Sheila K. Pierson², David Fajgenbaum²

¹Castleman Disease Collaborative Network, Prague, Czech Republic

²University of Pennsylvania, Department of Medicine, Philadelphia, USA

Úvod: Limitovaný počet pacientov a liečebných centier predstavuje obmedzenie pri výskume vzácných chorôb. Castlemanova choroba (CD) zahŕňa heterogénnu skupinu hyperinflatórnych ochorení, ktorých spoločným znakom je lymfadenopatia. Klinické prejavy CD sú značne variabilné – od príznakov podobných chrípke až po fatálne multiorgánové zlyhanie.

Cieľ: Porovnať štandardnú a inovatívnu metódu zberu dát u pacientov zaradených do registra ACCELERATE.

Metodika: V 6 štátoch EÚ boli pacienti zaradovaní do registra tradičnou metódou – pri návšteve lekára podpísali informovaný súhlas a ich medicínske údaje boli zaznamenané do databázy (lekárska skupina-LS). V patientskej skupine (PS) sa pacienti zaradili do registra

samostatne, bez návštevy lekára. Po poskytnutí elektronického informovaného súhlasu boli zdravotné zariadenia požiadané o kópiu ich zdravotnej dokumentácie a z nej sa extrahovali údaje do databázy. Pacientská organizácia CDCN pomáhala oslovovaním pacientov cez sociálne siete.

Výsledky: Počas 42 mesiacov bolo zaradených 365 pacientov (PS: 271, LS: 94). Priemerný vek bol 40,2 rokov, ženy tvorili 55 % (201/365). Priemerný rozsah zdravotnej dokumentácie bol 531 strán. V PS bolo priemerne extrahovaných 683 (IQR: 323–1334) medicínskych údajov, v porovnaní s 37 (IQR: 19–69) v LS. Identifikovali sme 62 liekov používaných v liečbe CD.

Záver: Spolupráca s pacientskou komunitou významne napomohla pri zaraďovaní pacientov do registra. Pri použití inovatívnej metódy bolo množstvo extrahovaných údajov väčšie. Podrobnejšie informácie sú v článku Pierson et al., 2020, Cell Reports Medicine 1 (<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100158>).

Pacientmi iniciovaný a vedený kolaboratívny projekt „Lieky s rozumom“

Jozef Glasa^{1, 2}, Mária Lévyová³, Dominik Tomek^{1, 3}, Helena Glasová^{1, 2}

¹Katedra klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (SZU), Slovenská republika

²Ústav zdravotníckej etiky SZU, Slovenská republika

³Asociácia na ochranu práv pacientov v Slovenskej republike (AOPP), Bratislava, Slovenská republika

Úvod: Posilnenie postavenia pacientov sa stále viac považuje za kľúčový faktor pri dosahovaní cieľov efektívnej a udržateľnej liekovej politiky. Odborné vzdelávanie pacientov, ich zástupcov, ako aj širokej (laickej) verejnosti sa tu považuje za nevyhnutné.

Ciele: Vychádzajúc z pozitívnych skúseností takmer dvoch desaťročí úspešnej, mnohostrannej spolupráce medzi patientskymi organizáciami, akademickou obcou, lekáorskymi a farmaceutickými organizáciami, posilnenej založením platformy EUPATI Slovakia bol na Slovensku v roku 2017 spustený celonárodný, pacientmi iniciovaný a vedený viacstranný vzdelávací projekt pod názvom „Lieky s rozumom“ s cieľom rozvinúť a posilniť predchádzajúce úspešné iniciatívy.

Metódy: Činnosti projektu sa zamerali na: a) vybudovanie alebo rozvoj potrebných kapacít vrátane (aa) akumulácie nezaujatých, laicky zrozumiteľných medicínskych informácií a (ab) vývoj prostriedkov na ich účinnú aktualizáciu a šírenie, b) poskytovanie edukačných služieb pre koncových používateľov projektu – pacientov, médiá a laickú verejnosť.

Výsledky: Projekt bol úspešný vo viacerých oblastiach: 1) vytváranie sietí a zhromažďovanie dôveryhodných, kvalitných informačných a vzdelávacích zdrojov, ktoré boli a sú k dispozícii príslušným zainteresovaným stranám – lekáorským spoločnostiam (vrátane Slovenskej spoločnosti pre klinickú farmakológiu, jeho vedeckému garantovi), združeniam lekárov/lekárnikov (vrátane Slovenskej lekárskej komory, jednému z kľúčových realizátorov odborných aktivít projektu), akademickej obci (vrátane Ústavu farmakológie a klinickej farmakológie,

aktuálne Katedre klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave) a patientskym organizáciám (Združeniu na ochranu práv pacientov na Slovensku (AOPP), jeho koordinátorovi, ako aj jednotlivým členským organizáciám AOPP); 2) zabezpečenie podpory, vrátane financovania zo strany regulátora (ministerstvo zdravotníctva), platcov zdravotnej starostlivosti (zdravotné poisťovne) a (podľa prísnych etických pravidiel) farmaceutického priemyslu; 3) rozvoj kapacít na efektívne šírenie informácií (napr. webová stránka, informačná sieť, veľvyslanci, mediálna spolupráca); 4) iniciovanie špeciálnych aktivít pre pacientov/s pacientmi, vrátane zaangažovania širokej verejnosti a médií (napr. výročné konferencie, ceny udeľované uznávaným lekárom a zdravotným sestram, sieť „dôveryhodných lekárov“ a „dôveryhodných lekární“ a ďalšie).

Záver: Výsledky dosiahnuté v rámci tejto prebiehajúcej, mnohostrannej edukačnej iniciatívy, vedenej pacientmi, dokumentujú potenciál a užitočnosť posilnenia postavenia pacientov pri realizácii cieľov racionálnej liekovej politiky.

Výuka aplikovaných predmetů na Farmakologickém ústavu LF MU: spektrum, strategie, inovace

Jitka Rychlíčková, Lenka Součková, Kristýna Nosková, Regina Demlová

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

Na našem pracovišti vykazujeme konstantní aktivity ke zlepšování kvality výuky. V posledním akademickém roce proběhla nejvýznamnější inovace především v oblasti výuky klinického hodnocení a předmětu klinické farmakologie.

Farmakologický ústav LF MU se jako národní koordinační místo pro infrastrukturu CZECRIN zapojuje nejen do organizace a podpory provádění akademických klinických hodnocení, ale také do vzdělávání v této oblasti. Díky zapojení našeho pracoviště v mezinárodním projektu CONSCIOUS byly pro pregraduální studenty připraveny materiály týkající se právě oblasti klinických hodnocení.

Výuka klinické farmakologie je na rozdíl od první oblasti dlouhodobě zavedená, ale i zde jsme přistoupili k inovacím s ohledem na sílící požadavky na racionalizaci farmakoterapie a zavádění multidisciplinárních týmů, které tuto kvalitu budou zajišťovat. Neméně významný stimulem byly působivé výsledky zahraničních pracovišť, které moderní výukové metody již dříve implementovaly. Obsah předmětu je pak zaměřen na nejrizikovější oblasti farmakoterapie, které identifikujeme z publikovaných prací týkajících se lékových problémů a medikačních pochybení, ale i vlastní klinické praxe. Tradiční výuka se v obou těchto předmětech transformuje do tzv. learner-centered modelu s důrazem na rozvoj dovedností, řešení konkrétních otázek a kazuistik, praktické používání znalostí. Podporována je také internacionalizace výuky. Konkrétní pojetí obou předmětů s praktickými ukázkami je předmětem vlastního sdělení.

Podpořeno MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128) a ERASMUS+ CONSCIOUS (2018-1-HU01-KA203-047811).

Špecializačné a certifikačné štúdium v klinickej farmakológii na Slovensku

Helena Glasová¹⁻³, Jozef Glasa¹⁻³, Klára Soboňová^{1,3}, Dominik Tomek¹, Jozef Holomáň¹

¹Katedra klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (LF SZU), Slovenská republika

²Ústav zdravotníckej etiky SZU, Slovenská republika

³Klinika klinickej farmakológie LF SZU a Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky, Bratislava, Nové Zámky, Slovenská republika

Prvá koncepcia lekárskeho odboru klinická farmakológia (KF) bola prijatá Ministerstvom zdravotníctva SSR v roku 1979. Prvé výučbové pracovisko odboru KF založili v roku 1983 akademik Teofil R. Niederland a doc. Jozef Holomáň ako Kabinet klinickej farmakológie Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov v Bratislave. Postupným dobudovaním a rozšírením tohto pracoviska, vrátane založenia klinického centra s celoštátnou pôsobnosťou – Kliniky farmakoterapie (fungovala v rokoch 1983–2004) postupne vznikol Ústav farmakológie a klinickej farmakológie (ÚFKF) (neskôr aj „experimentálnej farmakológie“ – ÚFKF) Lekárskej fakulty (LF) Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (SZU) s akreditáciou špecializačného štúdia (ŠŠ) v KF a certifikačného štúdia (CŠ) v problematike klinického skúšania liekov (KSL) a vo farmakoekonomike (FEK). V roku 1993 bola KF na Slovensku uznaná ako nadstavbový lekársky špecializačný odbor a v roku 2004 ako samostatný lekársky špecializačný odbor. Od roku 2007 má lekár – klinický farmakológ uznané preskripčné oprávnenie v rozsahu internistu. Po nepriaznivých organizačných zmenách, vykonaných na prelome rokov 2018–2019, pôvodne akreditované pracovisko (ÚFKF LF SZU) prakticky prestalo ŠŠ v KF a CŠ v KSL realizovať. Až v roku 2020 (k 1. 7.) sa podarilo obnoviť existenciu aj činnosť pôvodnej Katedry klinickej farmakológie (KKF) LF SZU, ktorá prevzala, spolu s inými úlohami, aj zabezpečenie spomínaných modalít ŠŠ a CŠ (v KSL a vo farmakoekonomike). V nasledujúcom období sa podarilo získať ich plnú reakreditáciu, úspešne anotovať i rozbehnúť jednotlivé vzdelávacie aktivity a obnoviť riadne zaradovanie záujemcov do ŠŠ v KF i oboch modalít CŠ. Nedávne zriadenie predtým dlhodobo chýbajúceho, špecializovaného klinického pracoviska odboru – Kliniky klinickej farmakológie LF SZU a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Nových Zámkoch, ako riadnej výučbovej základne KKF LF SZU, znamená ďalšie skvalitnenie nevyhnutných podmienok a rozšírenie možností praktickej výučby ŠŠ v KF i CŠ v KSL a FEK na Slovensku.

COST ACTION 17112: DRUG-INDUCED LIVER INJURY (DILI)

Cost Action 17112 Prospective European Drug-Induced Liver Injury Network. Where do we stand?

Raul J. Andrade, M. Isabel Lucena

Services of Gastroenterology and Clinical Pharmacology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga Biomedical Research Institute, University of Malaga, Málaga, Spain

The main objective of the Cost Action CA 17112 Prospective European Drug-Induced Liver Injury Network, PRO EURO DILI NET is to create a unique,

co-operative, interdisciplinary European-based DILI network of stakeholders to co-ordinate efforts in DILI, to facilitate bidirectional exchange of discovered knowledge and generated hypotheses among different disciplines, and to promote clinically impactful knowledge discovery and its translation into clinical practice. The kickoff meeting was back in October 2018.

During the first 3 years of activities the CA 17112 has successfully incorporated new member countries [from initial 16 (6 ITC, 37.5 %) to 28 (13 ITC, 46 %)] meaning not only academic groups but also new stakeholders (3 new SME). This has allowed to cover neglected areas as DILI in Pediatrics, and to reach out to the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) to agree upon areas of common interest in DILI and Autoimmune Hepatitis. Also, a collaboration with the European Liver Patient Association has been established in order to underline the relevance of a patient perspective in DILI. This will pave the way to an Info Day on DILI next GP. In collaboration with partner centers in Europe through the COST action activities an e-database has been setup (<https://www.proeurodili.eu/>) that now enables efficient, methodical collection of phenotypic data and coordination of monthly case adjudication sessions. Currently there are 68 users across 20 European centers (corresponding to 7 countries). This facilitates data and sample sharing and central biobanking for collaborative research projects.

In parallel, the CA 17112 has successfully made a partnership with an ongoing IMI European Project TransBioLine (Translational Safety Biomarker Pipeline, www.transbioline.com) for discovery, development, validation, regulatory qualification, and application of safety biomarkers, and bring about a fundamental change in the way drug hepatic safety is monitored in clinical trials, and toxicities are diagnosed and managed in clinical practice.

The other important scientific and educational activity has been developed with CIOMS (Council of International Organizations of Medical Sciences), which is under the umbrella of WHO-UNESCO (<https://cioms.ch/working-groups/dili/>) and produced an International White Consensus Paper on Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post marketing setting. The Chair and Vice chair of this CA-17112 appointed by EASL (European Association for the Study of the Liver) have elaborated a Clinical Practice Guidelines on DILI for the translation of knowledge gained in DILI to improve decision making and clinical outcomes. Beyond better representation of organ level function and DILI prediction, organotypic human-based 2D-3D co-cultures offer enhancement of the discovery of cellular biomarkers – essential for detecting early signals of hepatotoxicity. Emerging areas in mechanistic DILI provide highly promising opportunities as potential biomarkers, such as circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs. Addressing the basic sciences in tandem with both clinical and parallel Pharma, SMEs and academic consortia perspectives provides much needed cohesion and synergy in the DILI field and impetus for a constructive way forward. A detailed beyond-state-of-art COST-DILI Action 'position paper' on preclinical human-based models for improved DILI prediction has been published in J Hepatol. This consensus review article is an important milestone for WG3. Owing to the complexity and low prevalence of DILI, performance of randomized clinical trials faces multilayered challenges. The first systematic review with meta-analysis of 22 randomized clinical trials in prevention and management of DILI illustrates the difficulties and methodological flaws of clinical research on DILI and underscore the

need to come up with a study design, with adequate endpoints to assess effect of an intervention on DILI clinical outcomes and to set up a Network of centers for clinical research including Transplant centers to achieve this goal.

The multidisciplinary collaborative approach of ProEuroDILINet (<https://proeurodilinet.eu>) provides an ideal environment for innovation.

COST's support for networking led to important effects at the level of individual researchers and their institutions, which included the building of trust of the participating partners and the promotion of interdisciplinary partnerships and STSMs, fostering international publications that would smooth the further joint international research projects and a road map on DILI. Actions to compromise ECI, increase their leadership, provide mentorship and ease their way forward are underway.

The exceptional situation of COVID 19 pandemic represents a major scientific challenge that have clearly hampered the full intended achievements and objectives of EU COST Actions. The COVID-19 pandemic has highly reduced the mobility and networking possibilities that our COST Action wanted to develop. Indeed, traveling and the movement of people has been severely affected. To mitigate impact on the COST Action goals we have organized virtual meetings – across the COST-DILI Action. Hopefully we may resume on-site meetings in the second semester of 2021.

COST DILI Lecture 1

MAFLD & DILI: Clinical and Pathophysiological Interactions

Anna Licata

Internal Medicine & Hepatology Unit, PROMISE, University of Palermo, Italy

Introduction: MAFLD, metabolic associated fatty liver disease describes all liver diseases associated with metabolic dysfunctions, being the hepatic manifestation of a systemic and heterogeneous disorder. It is characterized by great variability among affected patients, based on age, gender, ethnicity, genetic predisposition, metabolic disease and gut microbiota, which in turn generate different phenotype of high level of clinical complexity. MAFLD patients have an increased cardiovascular risk and thus, are exposed to polypharmacy. DILI, which acts synergistically with MAFLD, refers to adverse drug reactions involving the liver due to xenobiotics, at the usual dose.

Main text: Several studies have shown that patients with chronic liver disease have increased risk of death or liver transplant after DILI. A prospective study carried on by DILIN, showed that 10 % of patients developing DILI with pre-existing liver diseases had greater mortality, maybe due to such comorbidities, as diabetes. This study confirmed previously obtained results in which patients with visceral adiposity had a fourfold increase of DILI risk when exposed to common drugs. Recently, it has been clarified that MAFLD patients are at major risk of DILI development with more severe outcomes, because of impaired drug processing, modified toxicological responses and immune or inflammatory response modified by metabolic factors. On this regard, some drugs, as glucocorticoids, valproate, didanosine, methotrexate, tamoxifen and others are responsible of a clinical picture of drug-induced steatohepatitis, in which such drugs may act as inducing de novo steatosis or worsen a pre-existing condition.

Conclusion: Given the increased risk of MAFLD patients for developing severe DILI, several studies are needed in order to establish criteria for early diagnosis, comorbidities and risk stratification.

COST DILI Lecture 2

Clinical Trials and Drug-Induced Liver Injury: Where do We Stand and Future Perspectives

Ismael Alvarez-Alvarez^{1,2}

¹Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain

Introduction: There is no specific therapy approved for idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI). Therapeutic options tested in randomized clinical trials (RCTs) have yielded inconclusive findings. Within the Working Group 4 of the COST ACTION 17112 (PRO-EURO DILI NETWORK), we performed a systematic review and meta-analysis to summarize the design and findings of RCTs in the prevention and management of idiosyncratic DILI.

Main text: A systematic literature search up to January 31st, 2020, was performed. We used a recognized scale to assess methodological bias. After screening and review candidate manuscripts, we included 22 RCTs, 12 on prevention and 10 on management of DILI. Silymarin, bicyclol, magnesium isoglycyrrhizinate and N-acetylcysteine were the most common compounds tested. Only a minor proportion of RCTs showed a strong methodological design with low risk of bias. There was a great heterogeneity on DILI diagnostic criteria, and only few trials reported about the causality assessment method. Based on the scarce number of trials available, tested agents showed limited efficacy in DILI prevention and management. Altogether, the tested agents showed a safe profile.

Conclusions: Due to the methodological flaws in RCTs in DILI, international research networks are needed to establish a standardized framework on RCTs design and therapeutic endpoints.

KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA A COVID-19

Controversies and New Trends in the Treatment of COVID-19

Štefan Laššán

Department of pulmonology, phthysiology and functional diagnostics, Faculty of Medicine, Slovak Medical University and Bratislava University Hospital, Bratislava, Slovakia

Introduction: COVID-19 has become a global pandemic with severe health issues around the world. Although COVID-19 primarily affects respiratory system, it is generally accepted that it is a complex multisystemic disease. Its pathogenesis involves a biphasic immune response. The initial stage is characterized by viral replication induced tissue damage and, in

some patients, dysfunctional immune response plays a crucial role during the second stage of the disease.

Expert opinion: The pharmacological treatment is considered as a key part of management strategies and needs to be tailored according to the stage and disease severity. Numerous pharmacotherapeutics have been introduced into the clinical practice despite low level of evidence from well-designed clinical studies or systematic reviews/meta-analyses. The strongest recommendations assume the use of new antiviral drugs (i. e. remdesivir), systemic corticosteroids, neutralizing antibodies targeted to the viral S-protein. In patients with systemic hyperinflammation the indication of anti-IL6 monoclonal antibodies, JAK/STAT inhibitors and anakinra may be justified. To achieve a more efficient immune response, multiple methods could be applied, including regulation of the immune response, augmentation of the immune system against the virus, inhibition of the dysfunctional immune response, and inhibition of the viral replication/infection.

Conclusion: Pharmacological research represents a major challenge and unmet need for the entire scientific and clinical community, as it has the potential to get through the ongoing pandemic.

Analysis of Reported Adverse Events Following Covid 19 Vaccination in the Slovak Republic

Monika Laššánová¹, Monika Čičová^{2,3}

¹Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Faculty of Medicine Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

²SIDC, Pharmacovigilance and Clinical Trial Section, Slovak Republic

³Department of Organisation and Management of Pharmacy, Faculty of Pharmacy Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

Introduction: The COVID-19 pandemic has resulted in more than 4.5 million deaths worldwide. Vaccination against the SARS-CoV-2 virus is the only way out of the pandemic, however, reaches only 39 % in the Slovak Republic. Concerns about side effects (ADRs) of vaccines are the one of the reasons for low vaccination rate.

Objective: The aim of this presentation is to analyse reported suspicions of adverse reactions of registered COVID-19 vaccines (Comirnaty, Vaxzevria, Spikevax), which State Institute for Drug Control received from healthcare professionals and patients in the time period from 1st January 2021 to 31st May 2021.

Methods: The program R, language and environment for statistical calculations, version 3. 6. 3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, GNU GPL license was used for data analysis.

Results: During the evaluation period, 5763 reported suspicions of ADRs were analysed, overall there was a significant ($p < 0.0001$) increase in the number of reported ADRs fivefold. 93 % of ADRs ($n = 5346$) were reported for COVID-19 vaccines. No statistically significant difference ($p \leq 0.238$) was identified between Spikevax and Comirnaty in the proportion of serious ADRs. However, a significantly higher ($p \leq 0.00001$) proportion of reported suspicions of severe NU was observed with Vaxzevria. There is a statistically significant difference in the ratio of serious ADRs between the sexes for all COVID-19 vaccines ($p < 0.00001$);

in woman this ratio is in all cases statistically significantly higher than in men ($p < 0.0001$), whereas the most often were ADRs reported by patients ($p < 0.0001$), of which up to 66 % were women.

Conclusion: In the Slovak Republic, the rate of spontaneous reporting of suspected ADRs has been low for a long time; in the period January – May 2021 rate increased as a result of active calls for ADRs reporting, patients reported the most often. According to European data, Vaxzevria has a significantly higher ratio of reported suspicions of serious ADRs. For all vaccines, the incidence of severe NUs is statistically significantly higher in women.

Analýza nežiaducich účinkov hlásených po vakcinácii COVID-19 vakcínami v Slovenskej republike

Monika Laššánová¹, Monika Čičová^{2,3}

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

²ŠÚKL, Sekcia farmakovigilancie a klinického skúšania, Slovenská republika

³Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Úvod: Pandémia ochorenia COVID-19 si celosvetovo vyžiadala viac ako 4,5 milióna úmrtí. Jediným východiskom z pandémie je vakcinácia proti vírusu SARS-CoV-2, ktorá však v SR dosahuje iba 39 %. Jedným z dôvodov nízkej zaočkovanosti je aj obava z nežiaducich účinkov (NÚ) vakcín.

Cieľ: Cieľom práce je analýza hlásených podozrení na NÚ v tom čase registrovaných COVID-vakcín (Comirnaty, Vaxzevria, Spikevax), ktoré Štátny ústav pre kontrolu liečiv prijal od zdravotníckych pracovníkov a pacientov v období od 1. 1. 2021 do 31. 5. 2021.

Metodika: Pre vyhodnotenie súboru bol použitý program R, jazyk a prostredie pre štatistické výpočty, verzia 3. 6. 3, R Foundation for Statistical Computing, Viedeň, Rakúsko, licencia GNU GPL.

Výsledky: Za dané obdobie sa analyzovalo 5763 hlásených podozrení na NÚ, celkovo došlo k signifikantnému ($p < 0,0001$) nárastu počtu hlásených NÚ päťnásobne. Z celkového počtu hlásení sa 93 % ($n = 5346$) týkalo COVID-vakcín. V zastúpení závažných NÚ nebol medzi vakcínami Spikevax a Comirnaty identifikovaný štatisticky významný rozdiel ($p \leq 0,238$). Signifikantne vyšší ($p \leq 0,00001$) podiel hlásených podozrení na závažné NÚ bol ale zaznamenaný pri vakcíne Vaxzevria. V zastúpení závažných NÚ medzi pohlaviami je pri všetkých COVID-vakcínach signifikantný rozdiel ($p < 0,00001$), u žien je tento podiel vo všetkých prípadoch štatisticky významne vyšší, než u mužov ($p < 0,0001$), pričom signifikantne najčastejšie hlásili NÚ pacienti ($p < 0,0001$), z toho až 66 % tvorili ženy.

Záver: V SR je miera spontánneho hlásenia podozrení na NÚ dlhodobo nízka. Za obdobie 1–5/2021 sa zvýšila v dôsledku aktívneho vyzývania na hlásenie NÚ, ktoré najčastejšie hlásili pacienti. V súlade s európskymi dátami má signifikantne vyšší podiel hlásených podozrení na závažné NÚ Vaxzevria. Pri všetkých vakcínach je výskyt závažných NÚ štatisticky významne vyšší u žien.