

OZAVEŠČENOST PACIENTK, FARMACEVTOV IN PREDPISOVALCEV O FARMAKOVIGILANČNIH UKREPIH ZA VARNO UPORABO RETINOIDOV

AWARENESS OF PHARMACOVIGILANCE MEASURES FOR SAFE USE OF RETINOIDS AMONG FEMALE PATIENTS, PHARMACISTS AND PRESCRIBERS

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Sara Prelesnik, mag. farm.

asist. dr. Nanča Čebren Lipovec, mag. farm.

prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za socialno farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nanca.cebron.lipovec@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Retinoidi so derivati vitamina A, ki jih uporabljamo za zdravljenje kožnih bolezni, kot so hude akne, ekcemi, luskavica, psoriaza, in za zdravljenje nekaterih oblik raka. Zaradi teratogenosti je njihova uporaba med nosečnostjo kontraindicirana, vendar se uporaba med nosečnostjo kot tudi primeri prirojenih okvar ploda v klinični praksi še pojavljajo. Evropska agencija za zdravila je zato razvila farmakovigilančni program za preprečevanje nosečnosti pri uporabi retinoidov. V mednarodni raziskavi v osmih evropskih državah smo ovrednotili, v kolikšni meri se pacienti in zdravstveni delavci zavedajo tveganja uporabe retinoidov pri ženskah v rodni dobi ter v kolikšni meri poznajo in izvajajo ukrepe farmakovigilančnega programa. V članku predstavljamo rezultate za Slovenijo v primerjavi s povprečjem vseh osmih evropskih držav. Rezultati kažejo, da je v Sloveniji ozaveščenost o teratogenosti tako med zdravstvenimi delavci kot med pacientkami visoka, a sta uporaba informativnih gradiv in izvajanje preventivnih ukrepov za preprečevanje nosečnosti le delno vplejana v vsakodnevno klinično prakso.

KLJUČNE BESEDE:

farmakovigilančni ukrep, nosečnost, retinoidi, teratogenost

ABSTRACT

Retinoids are compounds derived from vitamin A. They are used in the treatment of many dermatological conditions such as severe acne, eczema and psoriasis, and for certain cancers. Due to teratogenicity, the usage during pregnancy is contraindicated. As usage during pregnancy and cases of congenital malformations continue to occur, the European Medicines Agency implemented a pregnancy prevention programme. To determine patients' and healthcare professionals' awareness of teratogenic potential and their adherence to risk minimisation measures, an international study in eight European countries was conducted. This article represents results for Slovenia compared to mean data for eight European countries. The study has shown high awareness of teratogenic potential among Slovenian patients and healthcare professionals, while on the other hand, prevention mea-



sures and the usage of educational material are not fully incorporated in daily clinical practice.

KEY WORDS:

pharmacovigilance measure, pregnancy, retinoids, teratogenicity

ALI STE VEDELI?

- Prirojene okvare ploda pri uporabi retinoidov med nosečnostjo so posledica nenormalne migracije in diferenciacije celic nevralnega grebena (1).
- Relativno tveganje za prirojene okvare v primeru uporabe izotretinoina med nosečnostjo je primerljivo z relativnim tveganjem uporabe talidomida in znaša 26 % (2).
- Farmakovigilančni program za preprečevanje nosečnosti pri uporabnicah retinoidov so vpeljali po celem svetu že leta 1988 in ga leta 2018 posodobili in nadgradili (2).
- Primeri izpostavljenih nosečnic se kljub ukrepom še vedno pojavljajo. Med leti 2003 in 2004 so v 22 državah Evropske unije zabeležili 143 primerov nosečnic, izpostavljenih retinoidom, 147 primerov pa so zabeležili v Franciji med leti 2003 in 2006. Za 103 primere iz Francije so znani izidi nosečnosti, in sicer je sedem nosečnic splavilo, 73 se jih je odločilo za umetno prekinitev nosečnosti, 23 otrok pa je bilo živorojenih. Leta 2017 so v Švici poročali, da je letno 4–9 nosečnic izpostavljenih retinoidom (10, 11, 17).

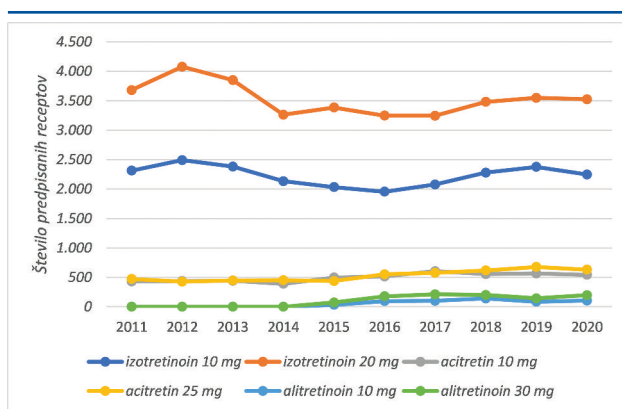
1 UVOD

1.1 PRIMER IZ PRAKSE

Dva tedna staro dojenčico so obravnavali zaradi številnih prirojenih okvar. Preiskave so pokazale hipoplazijo ušesa, šum na srcu zaradi nepopolne zapore arterioznega duktusa, generalizirano mišično hipotonijo, odsotnost sesalnega refleksa in blag hidrocefalus. Pri štirih mesecih je dojenčica nepričakovano umrla. Pregled zgodovine zdravljenja z zdravili je pokazal, da so mati zdravili z izotretinoinom zaradi hudih cističnih aken. Zdravilo je jemala prve tri dni po zanositvi, preden je izvedela, da je noseča (1).

1.2 RETINOIDI IN TERATOGENOST

Izotretinoin je derivat vitamina A, ki so ga začeli uporabljati za zdravljenje hudih aken v Združenih državah Amerike leta 1982, leto kasneje pa tudi v Evropi (2, 3). Danes zdravila z retinoidi uporabljamo peroralno in lokalno na koži za zdravljenje aken, hudih kroničnih ekcemov rok, luska-vice, motnje poroževanja in nekaterih rakavih sprememb, kot so kožna manifestacija T-celičnega limfoma, akutna promielocitna levkemija ter kožne lezije pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom (4–6). Na slovenskem trgu so registrirane učinkovine **acitretin**, **izotretinoin**, **alitretinoin**, **tretinoin**, **adapalen** in **beksaroten**. Najbolj pogosto predpisan peroralni retinoid v Sloveniji je izotretinoin (slika 1). Do decembra 2020 je za izotretinoin in alitretinoin veljala omejitev predpisovanja in izdaje za ženske v rodni dobi za en mesec zdravljenja, v sedmih dneh po predpisu dermatologa. Z novo omejitvijo se opušta časovna omejitev, in sicer je predpisovanje teh dveh učinkovin od decembra 2020 omejeno na dermatologe in za hujše oblike aken po neuspešnem sistemskem zdravljenju (izotretinoin) oz. le za hud kronični ekcem rok (alitretinoin) (7).



Slika 1: Število predpisanih receptov s peroralnimi retinoidi v letih 2011–2020 (8).

Figure 1: Number of prescriptions for oral retinoids from 2011–2020 (8).

Ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA) retinoide uvršča v skupino X sistema nosečnostnih kategorij, saj lahko povzročijo spontani splav oz. t. i. embriopatijo retinojske kisline, ki vključuje okvare centralno-živčnega sistema, glave, srčno-žilnega sistema in priželjca. Tudi lokalna uporaba zdravil z retinoidi med nosečnostjo ni dovoljena, čeprav predstavlja zaradi majhne sistemske absorpcije majhno tveganje za okvare ploda (2, 3).

1.3 PROGRAM ZA PREPREČEVANJE NOSEČNOSTI

Kljub opozorilom o teratogenosti so se primeri novorojenčkov s prirojenimi okvarami pojavljali, zato so leta 1988 po celem svetu vpeljali program za preprečevanje nosečnosti, ki je zadeval pacientke in predpisovalce (3). Prve verzije informativnega gradiva so zajemale brošuro z informacijami za bolnike, vodnik o kontracepciji, vodnik za zdravnike, kontrolni seznam in potrditveni obrazec za predpisovanje zdravila (10). Leta 2003 je prišlo do harmonizacije programa za vsa generična zdravila z izotretinoinom. Med informativna gradiva so dodali **vodnik za farmacevte** in poglobljeno izobraževalno gradivo za pacientke (3, 10). Program se je kasneje razširil tudi na acitretin in alitretinoin (9). Ukrepi pa se v praksi še vedno niso izvajali v zadostni meri. Med leti 2003 in 2006 so v Franciji odkrili 147 izotretinoinu izpostavljenih nosečnic. Sedem nosečnic je splavilo, 73 se jih je odločilo za umetno prekinitve nosečnosti, 23 otrok je bilo živorojenih, za preostalih 44 primerov pa izidov ne poznamo. Okvare, ki so jih odkrili, so vključevale agenezijo vermisa, intraventrikularno septalno okvaro, okvare spolovil, motnje govora in učenja (11). Na Nizozemskem so med leti 1999 in 2007 odkrili 51 žensk, izpostavljenih izotretinoinu v obdobju 30 dni pred zanositvijo oz. med nosečnostjo. V treh primerih je prišlo do splava, v dveh pa do prirojenih okvar (12).

Leta 2018 je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC, *Pharmacovigilance risk assessment committee*) opravil pregled ukrepov za preprečevanje nosečnosti za zdravila z retinoidi. Ugotovili so, da so se primeri nosečnic, izpostavljenih retinoidom, še vedno pojavljali in da izobraževalna gradiva za zdravila z enako zdravilno učinkovino oz. med posameznimi člani Evropske unije niso poenotena. Na podlagi mnenja PRAC je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP, *Committee for medicinal products for human use*) pri Evropski agenciji za zdravila zahteval posodobitev ukrepov. Posodobljeno navodilo za uporabo je sedaj opremljeno s **QR-kodo**, ki služi kot vir podrobnih informacij o zdravilih z retinoidi, na pakiranju je **opozorilni znak**, ki prepoveduje uporabo zdravila med nosečnostjo, zdravstveni delavci pa lahko posodobljene informacije o teratogenosti dobijo v **neposrednem obvestilu za zdravstvene delavce** (DHPC, *Direct healthcare professional communication*). V uporabo je prišla **opozorilna kartica za bolnico** (*patient reminder card*), ki poudarja ključne informacije o teratogenosti in ukrepih za preprečevanje zanositve in je opremljena s preglednico obiskov

pri zdravniku. **Potrditveni obrazec za predpisovanje zdravila** (*risk acknowledgement form*) je oblikovan kot kontrolni seznam, ki predpisovalca vodi skozi razpravo s pacientko, **kontrolni seznam za farmacevte** (*pharmacist checklist*) pa zagotovi, da ta pred izdajo poda informacije o varni uporabi zdravila in ravnanju z neporabljenimi tabletami ter upošteva omejitve izdane količine za 30 dni (slika 2) (9, 13).

2 NAMEN

Namen naše raziskave je bil oceniti ozaveščenost pacientk in zdravstvenih delavcev o teratogenosti retinoidov in ugotoviti, v kolikšni meri so ukrepi farmakovigilančnega programa za preprečevanje nosečnosti Evropske agencije za zdravila implementirani v klinično prakso. Mednarodno farmakovigilančno raziskavo je v Sloveniji vodila Katedra za socialno farmacijo na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani.

3 METODE

Mednarodna presečna raziskava je vključevala pacientke, zdravljene s peroralnimi retinoidi, farmacevte in zdravnike iz osmih evropskih držav (Slovenija, Belgija, Danska, Nizozemska, Grčija, Portugalska, Španija in Latvija). Udeleženci so bili povabljeni k izpolnitvi spletnega vprašalnika preko portala LimeSurvey, ki je zajemal različne sklope, vezane na ozaveščenost in implementacijo ukrepov za preprečevanje nosečnosti ob zdravljenju z retinoidi, in je zajemal tako vprašanja zaprtega kot odprtega tipa. Vprašalnik je bil razvit centralno v angleškem jeziku in pilotno testiran na Danskem, končni vprašalnik pa preveden v nacionalne jezike skladno s protokolom za prevajanje.

Vprašalnik za pacientke obravnava:

- zavedanje o tveganju in vire informacij,
- poznavanje in uporabo informativnega gradiva,
- posvet o kontracepciji in uporabljeno metodo,
- testiranje nosečnosti pred in med terapijo ter po njej,
- morebitno nosečnost med terapijo in spremembe terapije zaradi nosečnosti.



Slika 2: Primeri informativnih gradiv, dostopnih v Sloveniji.
Figure 2: Educational materials available in Slovenia.

Vprašalnik za zdravstvene delavce vrednoti:

- zavedanje in vires informacij o teratogenosti,
- seznanjenost z regulatornimi priporočili in njihov vpliv na znanje, prakso, predpisovanje oz. izdajanje,
- implementacijo programa ter spremembe v predpisovanju/izdajanju po letu 2018,
- postopke ob predpisovanju in izdajanju (uporaba informativnih gradiv, mesečni kontrolni pregledi, testiranje nosečnosti, svetovanje o kontracepciji, ukrepi v primeru zanositve).

V raziskavo smo vključili **ženske** v rodni dobi, stare med 15 in 50 let, ki jemljejo ali so jemale peroralne retinoide, **farmacevte**, ki so vsaj enkrat izdali ali svetovali o zdravlilu s peroralnim retinoidom ženski v rodni dobi, ter **specialiste ali splošne zdravnike**, ki so vsaj enkrat predpisali zdravlilo s peroralnim retinoidom ali o njem svetovali ženski v rodni dobi.

Zdravstveni delavci so bili k sodelovanju povabljeni preko neposrednih stikov, elektronskih sporočil in oglasov, objavljenih na strokovnih spletnih straneh, družbenih omrežjih,

v raznih glasilih, na straneh regulatornih agencij za zdravila in farmakovigilančnih centrov. Pacientke so bile k sodelovanju povabljene preko oglasov na družbenih omrežjih in raznih forumih ter neposredno preko zdravstvenih delavcev, ki so bili zaproseni, da uporabnice retinoidov kontaktirajo oz. jim izročijo zgibanke s povezavo do vprašalnika. V Sloveniji smo **pacientke** k sodelovanju vabili preko zdravnikov oz. farmacevtov, socialnih omrežij in elektronskih sporočil, **farmacevte** preko Slovenskega farmacevtskega društva, mreže mentorjev praktičnega usposabljanja in neposrednih stikov, **zdravnike** pa preko Zdravniške zbornice in elektronskih sporočil, poslanih zasebnikom, specialistom ter direktorjem psihiatričnih in ginekoloških klinik in zdravstvenih domov. V večini držav, vključno s Slovenijo, je anketiranje potekalo od sredine marca 2020 (izjema sta Španija in Nizozemska, kjer so z anketiranjem pričeli maja oz. junija 2020) in se je zaključilo v septembru 2020.

4 REZULTATI

4.1 VZOREC

Vzorec so sestavljale tri subpopulacije (pacientke, farmacevti in zdravniki), ki smo jih anketirali in analizirali ločeno (slika 3). V raziskavo je bilo vključenih 30 slovenskih **pacientk**, katerih povprečna starost je znašala 27 let, večina (77 %) je bila zdravljenih z izotretinoinom, v manjši meri pa z acitretinom (20 %) in alitretinoinom (3 %). V

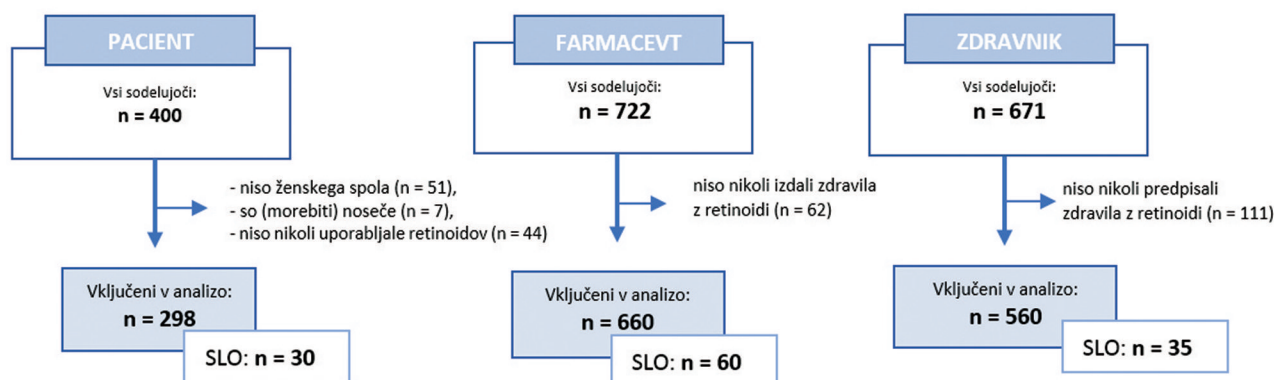
Sloveniji je sodelovalo 60 **farmacevtov**, zaposlenih v zunanjih lekarnah, in 35 **zdravnikov**. Subpopulacijo zdravnikov so sestavljali dermatologi (71 %), zdravniki družinske medicine (9 %) ter ginekologi, psihiatri in nevrologi (20 %).

4.2 ZAVEDANJE TVEGANJA

Rezultati raziskave so pokazali, da je ozaveščenost o teratogenosti retinoidov v Sloveniji med pacientkami, predvsem pa med zdravstvenimi delavci, visoka. 83 % slovenskih pacientk, vseh 60 vključenih farmacevtov in 94 % sodelujočih zdravnikov se zaveda teratogenosti. **Pacientke** so navedle, da jih je s tveganjem največkrat (92 %) seznanil dermatolog, skoraj polovica (48 %) jih je kot pomemben vir navedla tudi farmacevt. **Farmacevti** so se s teratogenostjo retinoidov seznanili predvsem preko proizvajalcev (npr. v tiskanem ali elektronskem gradivu) (53 %), med diplomskim študijem (47 %), podiplomskim študijem in strokovnimi izobraževanji (38 %), **zdravniki** pa preko proizvajalcev (58 %), podiplomskega študija oz. strokovnih izobraževanj (55 %), simpozijev, konferenc in kolegov (42 %).

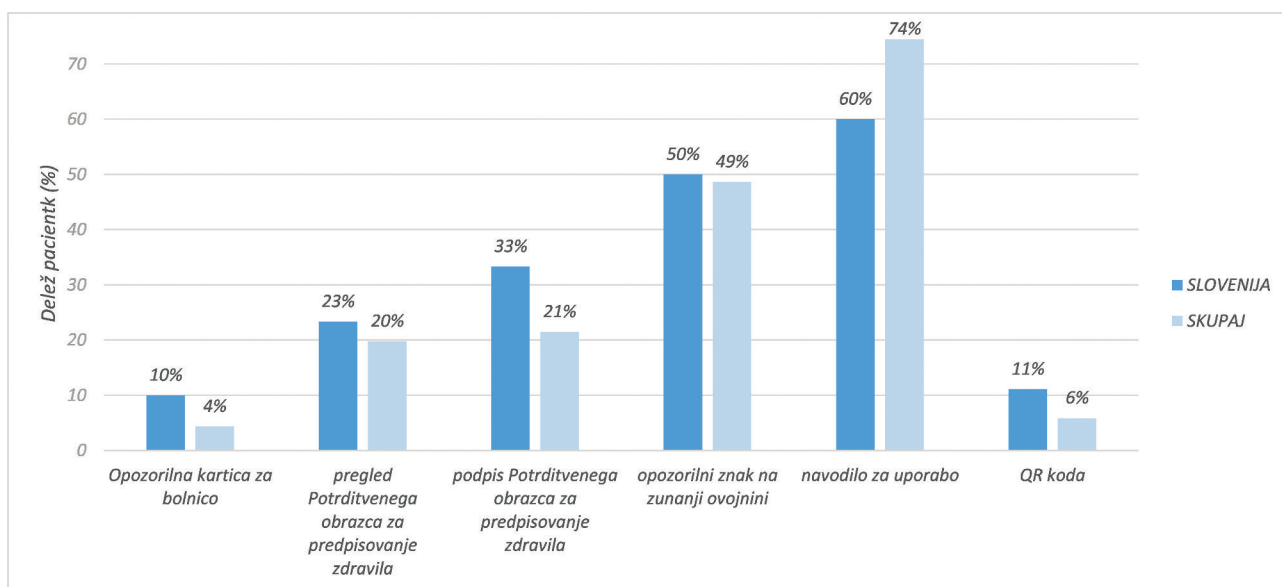
4.3 UPORABA INFORMATIVNIH GRADIV

Kot je razvidno s slike 4, je najbolj pogosto uporabljano gradivo med **pacientkami** navodilo za uporabo zdravila. Kljub temu, da ga je prebralo 60 % pacientk, jih je le 11 % opazilo QR-kodo. Polovica vprašanih pacientk je opazila



Slika 3: Vzorec oseb vključenih v analizo.

Figure 3: Study sample included in the analysis.



Slika 4: Vrsta uporabljenega informativnega gradiva med pacientkami.
Figure 4: Type of educational materials used among patients.

opozorilni znak na obojnini, tretjina pa jih je podpisala potrditveni obrazec za predpisovanje zdravila.

Po mnenju **farmacevtov** je najbolj uporaben opozorilni znak na obojnini, ki jih opomni na potrebo po ustreznem svetovanju (slika 5), koristne informacije pa jih je tretjina prejela iz pisma DHPC. Uporaba gradiv neposredno ob izdaji je redka – le 17 % farmacevtov uporabi Kontrolni seznam za farmacevte, ki se jim pogosto zdi nesmiseln oz. časovno potraten, saj ni dostopen neposredno preko računalniške povezave na ekranu. Zaradi nedostopnosti v lekarni oz. ob izdaji redko ponudijo opozorilno kartico za bolnico. Svetovanje ovira tudi dejstvo, da pacientke niso pripravljene prisluhniti svetovanju, češ da informacije že poznajo.

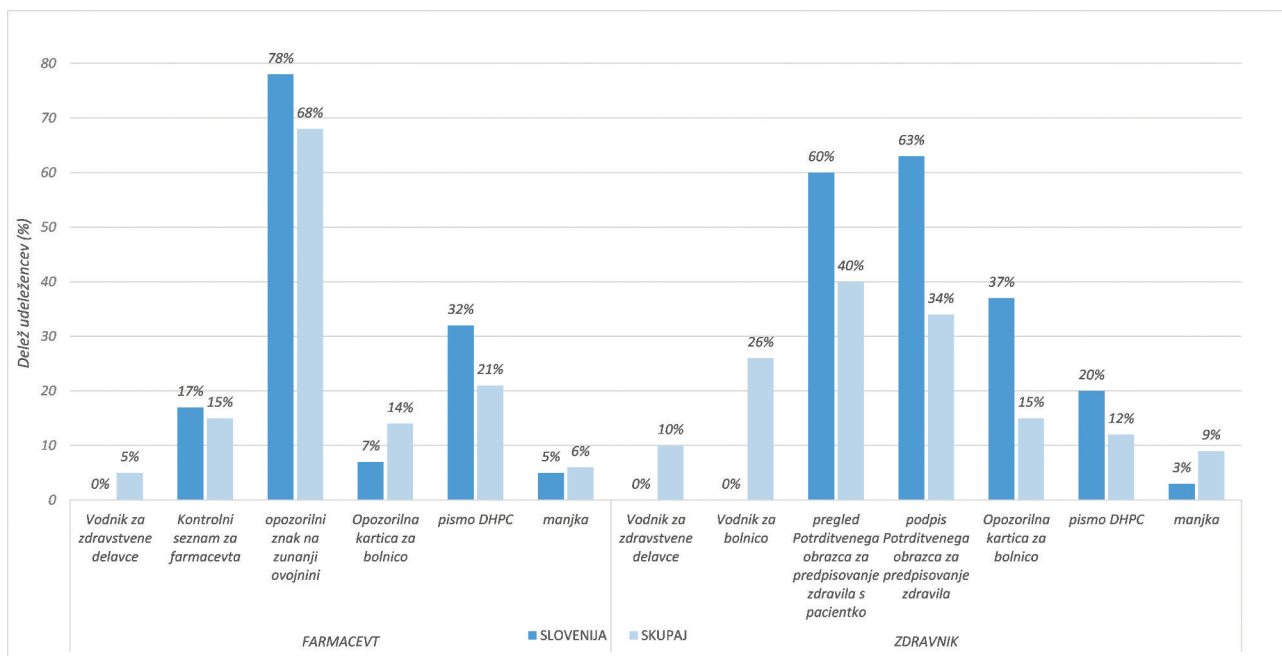
Šestdeset odstotkov **zdravnikov** je potrditveni obrazec za predpisovanje zdravila pregledalo skupaj s pacientko, podoben odstotek jih je pacientko prosilo, naj obrazec podpiše. V primerjavi z ostalimi državami je pri nas precej visok odstotek zdravnikov, ki so pacientki izročili opozorilno kartico za bolnico, čeprav je ta med pacientkami manjkrat omenjena kot pomemben vir informacij o tveganju. Neuporaba gradiv med zdravniki izhaja iz prepričanja, da tovrstna gradiva povečujejo birokracijo oz. so nesmiselna, neuporabna, nedostopna ali neznana. Menijo, da so gradiva predolga, prestrašijo pacientke in povečajo odpor do terapije. Ker pacientke gradivo pogosto založijo, je včasih informacije bolj smiselno podajati ustno.

4.4 UPORABA KONTRACEPCIJSKE ZAŠČITE IN TESTIRANJE NOSEČNOSTI

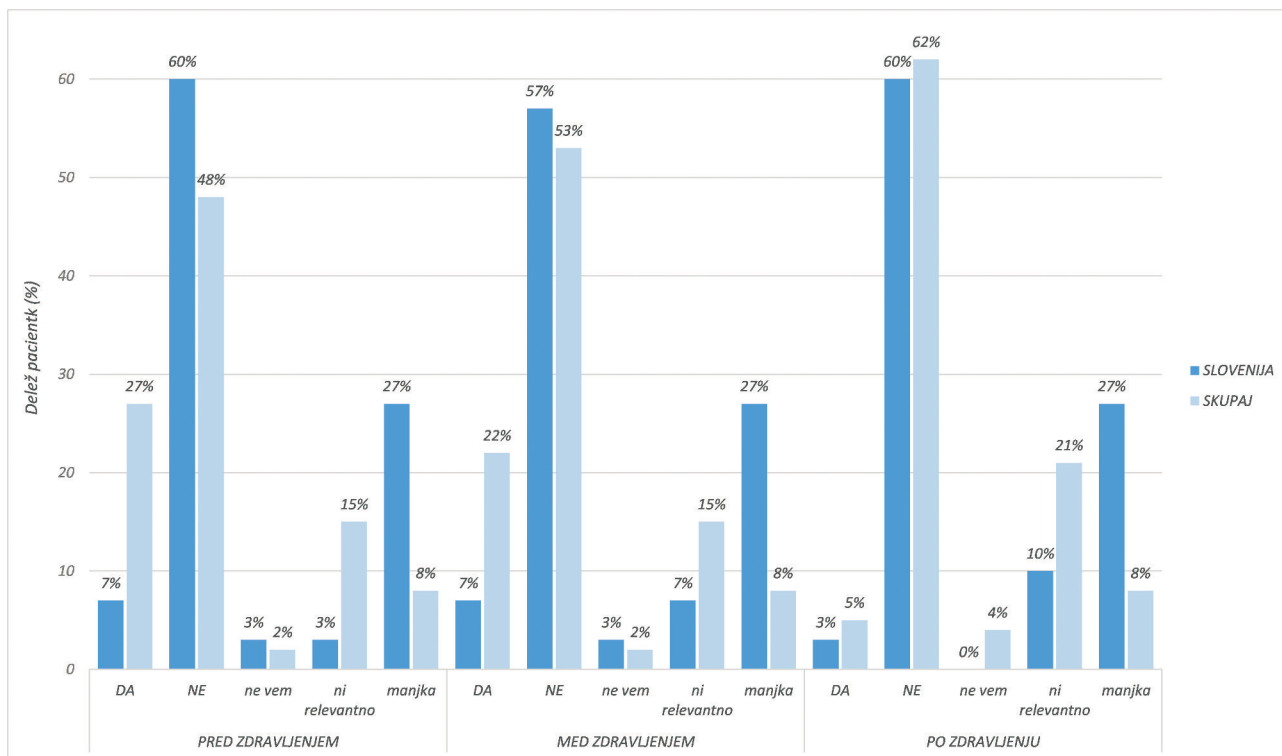
Program za preprečevanje nosečnosti določa, da mora pacientka neprekinjeno uporabljati kontracepcijsko zaščito najmanj en mesec pred začetkom, med zdravljenjem in še en mesec po zaključku zdravljenja (oz. tri leta v primeru acitretina). Uporabljati mora vsaj eno zelo zanesljivo metodo kontracepcije (sterilizacija, hormonska kontracepcija, kontracepcijski vsadek, maternični vložek) ali dve manj zanesljivi metodi (kondom, prekinitev spolnega odnosa, jutranja tabletketa). Prav tako se pred in med zdravljenjem ter en mesec po zaključku zdravljenja (oz. tri leta v primeru acitretina) zahteva redno izvajanje testov nosečnosti (4, 13).

V obdobju anketiranja je 27 % pacientk uporabljalo kontracepcijo, kar je skoraj pol manj od povprečja vseh osmih držav (53 %). Upoštevati moramo, da se eni od desetih pacientk uporaba kontracepcije ne zdi relevantna (npr. ker ni spolno aktivna) in je vzorec slovenskih pacientk relativno majhen, zato morda ne odraža stanja v splošni populaciji. Podatki iz literature kažejo, da je odstotek Slovenk, ki uporabljajo kontracepcijo, višji (50 %) in primerljiv z evropsko prevalenco (56 %) (14).

Test nosečnosti je pred in med zdravljenjem izvedlo le 7 % pacientk. Tudi v drugih državah večina pacientk ne izvede



Slika 5: Vrsta uporabljenega informativnega gradiva med farmacevti in zdravniki; DHPC – neposredno obvestilo za zdravstvene delavce.
Figure 5: Type of educational materials used among pharmacists and prescribers; DHPC – Direct Healthcare Professional Communication.



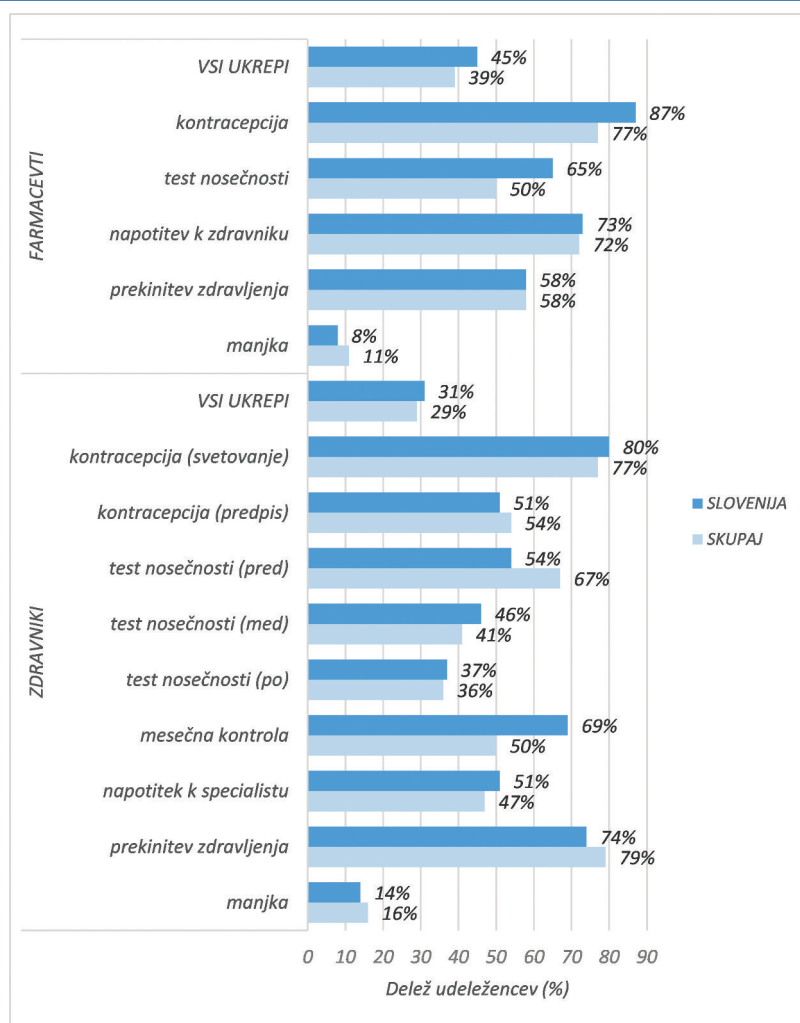
Slika 6: Testiranje nosečnosti pred, med in po zdravljenju z retinoidi.
Figure 6: Pregnancy testing before, during and after treatment with retinoids.

testa pred oz. med zdravljenjem. Po zaključku zdravljenja je odstotek pacientk, ki so izvedle test, še nižji (slika 6). Razlog, zakaj se jim testiranje nosečnosti ne zdi relevantno, je, da niso spolno aktivne.

4.5 UKREPI OB PREDPISOVANJU IN IZDAJANJU RETINOIDOV

V Sloveniji je za ženske v rodni dobi do decembra 2020 veljala omejitev predpisovanja in izdaje retinoidov za največ 30 dni, kar omogoča redne kontrolne preglede, recept pa je bil veljaven sedem dni. 88 % slovenskih farmacevtov pozna omejitev veljavnosti recepta.

Večina farmacevtov (87 %) in zdravnikov (80 %) svetuje o pomenu učinkovite kontracepcije, 51 % zdravnikov učinkovito metodo tudi predpiše. Dve tretjini zdravnikov pacientke naročata na mesečne kontrolne preglede, kar je več od povprečja osmih držav. Manj pogosto pa je testiranje nosečnosti. Približno polovica zdravnikov pred začetkom zdravljenja z retinoidi zahteva izvedbo testa, kasneje se ta odstotek še zniža. Testiranje nosečnosti se jim zdi nesmiselno, če pacientka nima spolnih odnosov oz. uporablja priporočeno dvojno metodo kontracepcije. Nekoliko več je farmacevtov (65 %), ki ob svetovanju poudarijo pomen testiranja nosečnosti. V primeru suma na nosečnost bi tri četrtine farmacevtov pacientko napotile k zdravniku, skoraj 60 % pa bi jih svetovalo prekinitve zdravljenja (slika 7).



Slika 7: Farmakovigilančni ukrepi, ki se jih ob izdajanju oz. predpisovanju retinoidov držijo farmacevti in zdravniki.

Figure 7: Pharmacovigilance procedures used at dispensing and prescribing of retinoids among pharmacists and prescribers.

Vse pomembne ukrepe programa (prekinitev zdravljenja v primeru zanositve, napotitev k zdravniku (velja le za farmacevte), svetovanje o učinkoviti metodi kontracepcije in rednem testiranju nosečnosti) izvaja 31 % zdravnikov in 45 % farmacevtov.

5 RAZPRAVA

Raziskava je pokazala, da se pacientke, farmacevti in zdravniki zavedajo teratogenosti, a ukrepi farmakovigilančnega programa niso v celoti vpeljeni v klinično prakso. Pacientke je s tveganjem največkrat seznanil dermatolog, od katerega so dobile informativno gradivo in s katerim so se pogovorile o kontracepciji. Zdravstveni delavci relativno dobro sledijo posameznim ukrepom programa. Več kot 80 % slovenskih farmacevtov in zdravnikov je navedlo, da svetujejo o pomenu učinkovite kontracepcije, okrog 60 % pa jih poudari pomen oz. zahteva izvedbo testa nosečnosti pred začetkom zdravljenja z retinoidi. Po drugi strani je anketiranje pacientk pokazalo slabše izvajanje ukrepov v praksi, saj je 40 % pacientk navedlo, da jih je zdravstveni delavec informiral o pomenu kontracepcije, le 7 % pa jih je izvedlo test nosečnosti pred začetkom zdravljenja. Deloma lahko to pojasnimo z nizko povprečno starostjo (27 let) in majhnim vzorcem, ki ni nujno prikaz realnega stanja v populaciji.

Podobno avtorji tujih raziskav ugotavljajo, da je več kot 90 % farmacevtov in dermatologov seznanjenih s farmakovigilančnim programom in teratogenostjo, a vse ukrepe izvaja le 39 % farmacevtov in 25 % zdravnikov (15). Na Nizozemskem so ugotovili, da 34 % farmacevtov ob prvi izdaji preveri uporabo kontracepcije, le 22 % pa rezultat testa nosečnosti. Za razliko od farmacevtov negativen rezultat testa ob prvem predpisu zahteva 90 % zdravnikov, 87 % pa jih preveri, ali pacientka uporablja kontracepcijo, in to bodisi predpiše ali jo napoti h ginekologu (15, 16). Raziskava kaže, da se farmacevti čutijo manj odgovorne za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem z retinoidi, saj jih 74 % meni, da je to odgovornost zdravnika, medtem ko 73 % predpisovalcev meni, da sta odgovorna tako zdravnik kot pacientka (15). Boljše upoštevanje ukrepov ugotavljajo v študiji iz Belgije, kjer skoraj 90 % farmacevtov in vsi zdravniki svetujejo o kontracepciji, 60 % farmacevtov in zdravnikov pa zahteva negativen test nosečnosti pred prvim predpisom/izdajo (17). Podobno kot v naši raziskavi

tui avtorji ugotavljajo, da 70–80 % zdravnikov pacientke naroča na mesečne kontrolne preglede, a le 20–30 % zdravstvenih delavcev zahteva testiranje nosečnosti ob ponovni izdaji/predpisu (15,17). Ozaveščenost je torej visoka, izvajanje ukrepov za preprečevanje nosečnosti pa le delno, tako s strani farmacevtov in predpisovalcev kot tudi pacientk.

Leta 2002 je FDA v Združenih državah Amerike uvedla nov program za preprečevanje nosečnosti pri zdravljenju z retinoidi, imenovan SMART (*system to manage accutane-related teratogenicity*), štiri leta kasneje pa strožji in enotnejši računalniški program iPLEDGE. Kljub strožjemu nadzoru se primeri nosečnosti med zdravljenjem z retinoidi še vedno pojavljajo. FDA je v letih 1997–2017 poročala o 6740 nosečnostih pri pacientkah, ki prejemajo izotretinoin (18). Po vrhu v letu 2006 (768 primerov) je število primerov padlo, sočasna uporaba kontracepcije pa se je nekoliko povečala (18, 19). Kljub temu so leta 2017 zabeležili 250 nosečnosti, od tega se jih je 30 končalo s splavom, 32 pa z umetno prekinitvijo nosečnosti (18). Strožji program je torej le delno pripomogel k implementaciji ukrepov v prakso in zmanjšanju števila nosečnic, izpostavljenih retinoidom, a je bistveno povečal birokracijo in obremenitev zdravstvenih delavcev (12, 18, 19).

Najbolj znan primer teratogene zdravilne učinkovine je talidomid, ki so ga v 50. letih prejšnjega stoletja uporabljali kot sedativ in antiemetik za preprečevanje nosečniške slabosti. Približno 10.000 otrok, ki so bili talidomidu izpostavljeni med nosečnostjo, se je rodilo s prirojenimi okvarami, zato so ga leta 1961 umaknili s trga. Danes ga uporabljamo za zdravljenje določenih vrst raka, a le, če so izpolnjene zahteve programa za preprečevanje nosečnosti, imenovanega STEPS (*system for thalidomide education and prescribing safety*). Upoštevanje ukrepov v primeru talidomida je boljše, a je omenjeni primer tragedije s talidomidom zelo dobro poznan in to zdravilno učinkovino uporabljamo za zdravljenje plazmocitoma, ki večinoma prizadene starejše osebe, medtem ko retinoide uporabljamo za zdravljenje aken, ki pogosto prizadenejo mlajše ženske v rodni dobi (20–22). Dejstvo, da so uporabnice retinoidov pogosto mlajše ženske, ki niso spolno aktivne oz. ne načrtujejo zanositve, ovira izvajanje ukrepov programa, saj se svetovanje o kontracepciji in testiranje nosečnosti zdravstvenim delavcem včasih zdi nesmiselno (23).

Glavna ovira pri izvajanju ukrepov programa za preprečevanje nosečnosti je pomanjkanje časa, saj je ustrezno svetovanje časovno potratno. Program je povečal obseg dela zdravstvenih delavcev z dodatnimi administrativnimi nalogami in mesečnimi kontrolnimi pregledi (20). Dodatna ovira



je, da program posega v zasebnost pacientke, te pa pogosto niso pripravljene razpravljati o svojem spolnem življenju, kontracepciji in nosečnosti. Pomanjkanje zasebnosti v lekarni ter občutek, da pacientke niso pripravljene poslušati informacij, dodatno otežuje izvajanje ukrepov s strani farmacevtov. Problem pri implementaciji ukrepov lahko predstavlja tudi izobraževalno gradivo, ki ni nujno vedno dostopno oz. na dosegu roke (npr. shranjeno je ločeno od zdravila) ter zahteva določeno stopnjo zdravstvene, elektronske in telekomunikacijske pismenosti in računalniških veščin (22, 23). Smiselnost dodatne obremenitve zdravstvenih delavcev je odvisna od prednosti, ki jih prinaša program. Ker so podatki o učinkovitosti programov v praksi zelo omejeni, so v prihodnosti zaželeni nove raziskave o številu izpostavljenih nosečnic, upoštevanju ukrepov ter uporabnosti programov, kar omogoča nadaljnje izboljšave programov (17, 24).

6 OMEJITVE RAZISKAVE

Vprašalnike je izpolnilo premalo oseb, da bi vzorce lahko randomizirano izbirali. Posledično se lahko zgodi, da se sodelujoči razlikujejo od nesodelujočih (imajo večjo motivacijo za sodelovanje zaradi dobrih/slabih izkušenj, jih tematika bolj zanima in so bolj ozaveščeni o ukrepih). Na značilnosti vključenih oseb (mlajše ženske z višjo stopnjo izobrazbe) je lahko vplival tudi način pozivanja k sodelovanju.

7 SKLEP

Ozaveščenost o teratogenem potencialu je visoka med pacientkami in zdravstvenimi delavci, ukrepi farmakovigilančnega programa pa niso v celoti vpeljani v klinično prakso – kot glavno oviro so zdravstveni delavci izpostavili pomanjkanje časa. Pacientke večinoma nimajo dostopa do vseh gradiv – ena od štirih pacientk je pregledala in podpisala potrditveni obrazec in ena od desetih je prejela opozorilno kartico. Pacientke so se s tveganjem največkrat seznanile med pogovorom z dermatologom, iz navodila za uporabo ali pa so informacije poiskale na internetu. Po

mnenju farmacevtov so zelo priročni vizualni ukrepi (npr. opozorilni znak), ki jih ob izdaji opomnijo na ustrezno svetovanje. V prihodnosti je smiselni razvoj oz. preoblikovanje računalniških sistemov, da bi bila izobraževalna gradiva zbrana na enem mestu in dostopna neposredno ob izdaji/predpisu. Z vidika povečanja motivacije za redno in pravilno uporabo kontracepcije je nujna ustrezna edukacija pacientke, ki utemelji potrebo po kontracepciji.

8 ZAHVALA

Zahvaljujemo se Evropski agenciji za zdravila in drugim državam, ki so sodelovale pri projektu.

9 LITERATURA

1. Hersh JH. Retinoic Acid Embryopathy: Timing of Exposure and Effects on Fetal Development. *JAMA J Am Med Assoc.* 1985 Aug 16;254(7):909.
2. Hartmann D, Bollag W. Historical Aspects of the Oral Use of Retinoids in Acne. *J Dermatol.* 1993 Nov;20(11):674–8.
3. Crijns HJM, Straus SM, Gispen-de Wied C, de Jong-van den Berg LTW. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2011 Feb;164(2):238–44.
4. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017 Nov 17;28(8):684–96.
5. Peterlin Mašič L, Obreza A, Vovk T. Minerali, vitamini in druge izbrane snovi. 1st ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2020. p. 263–74.
6. Bushue N, Wan Y-JY. Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 Oct;62(13):1285–98.
7. Zapisniki komisije za razvrščanje zdravil na listo [Internet]. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije; 2021 [cited 2021 Oct 14]. Available from: https://partner.zzs.si/wps/portal/portal/aizv/zdravila_in_zivila_z_a_posebne_zdravstvene_namene/razvrscanje_zdravil_in_zivil_na_listo/razvrscanje_zdravil_na_listo/lut/p/z1/jZFPb4JAEMU_Sw9cmbcurNjbphZZ1PononQvDTSIGASDVL5-SdpDayxILpOZ_N68yQxpCkX0TVLozoriyhv61ct3iz2rCZ8AbVwNkPllbtcmZhmYIJ2vwHH3Y6h1k_e3J36HD5I99ELzKWnwDzH8iWULWb20B4NANZPJz9C9vTvAHT3-B3pG4sXy4KU2zaPlhybwS1w50Sdwlp9A11H-m9Nn3Sal_HXR2URcycIXSX7pEoq86Nq24e6Pl8eDRhomsaMsy1138uTgXuCQ3mpKfzJ0fkUBEGITB3t_DqTD5-zApA1/dz/d5/L2dBISvZ9FBIS9nQSEh/p0/IZ7_41EIG3O0IO8T

- 70AQFPR16D3096=CZ6_41EIG3O0IO8T70AQFPR16D3016=L
A0=?obdobjeOd=2020&obdobjeDo=2021&Submit=Iskanje.
8. Podatki o porabi zdravil, receptna lista 2011-2020 [Internet].
Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije; 2021 [cited 2021
June 14]. Available from:
https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_z_a_posebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfjjo8ziTQxdPd2N_Q08LSyCDQ0cjZzMz8XQ0sTAz0C7ldFQGdnpEx/.
 9. Posodobitev ukrepov za preprečevanje nosečnosti med
zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo retinoide [Internet]. Javna
agencija za zdravila in medicinske pripomočke; 2018 [cited
2021 Feb 16]. Available from:
<https://www.jazmp.si/2018/02/26/posodobitev-ukrepov-za-preprecevanje-nosecnosti-med-zdravljenjem-z-zdravili-ki-vsebujejo-retinoide/>.
 10. Crijns I, Straus S, Luteijn M, Gispens-de Wied C, Raine J, de
Jong-van den Berg L. Implementation of the Harmonized EU
Isotretinoin Pregnancy Prevention Programme. *Drug Saf.* 2012
Jan;35(1):27–32.
 11. Autret-Leca E, Kreft-Jais C, Elefant E, Cissoko H, Darrouzain F,
Grimaldi-Bensouda L, et al. Isotretinoin Exposure during
Pregnancy. *Drug Saf.* 2010 Aug;33(8):659–65.
 12. ŠZomerdijk IM, Ruiter R, Houweling LMA, Herings RMC,
Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, et al. Isotretinoin exposure
during pregnancy: a population-based study in The
Netherlands. *BMJ Open.* 2014 Nov 12;4(11):e005602.
 13. Izobraževalna gradiva za varno uporabo zdravil [Internet]. Javna
agencija za zdravila in medicinske pripomočke [cited 2021 June
15]. Available from: <https://www.jazmp.si/dokumenti/>.
 14. Contraceptive Use by Method 2019 [Internet]. United Nations,
Department of Economic and Social Affairs; 2019 [cited 2021
June 14]. Available from:
<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/ContraceptiveUseByMethodDataBooklet2019.pdf>.
 15. Crijns I, Mantel-Teeuwisse A, Bloemberg R, Pinas E, Straus S,
de Jong-van den Berg L. Healthcare professional surveys to
investigate the implementation of the isotretinoin Pregnancy
Prevention Programme: a descriptive study. *Expert Opin Drug
Saf.* 2013 Jan 20;12(1):29–38.
 16. Rashid ZA, Al-Tabakha MM, Alomar MJ. Community
pharmacist's knowledge and practice toward oral isotretinoin
prescription: a systemic review. *Pharmazie.* 2020;75(2):56–60.
 17. Lelubre M, Hamdani J, Senterre C, Amighi K, Peres M,
Schneider M-P, et al. Evaluation of compliance with isotretinoin
PPP recommendations and exploration of reasons for non-
compliance: Survey among French-speaking health care
professionals and patients in Belgium. *Pharmacoepidemiol
Drug Saf.* 2018 Jun;27(6):668–73.
 18. Tkachenko E, Singer S, Sharma P, Barbieri J, Mostaghimi A. US
Food and Drug Administration Reports of Pregnancy and
Pregnancy-Related Adverse Events Associated With
Isotretinoin. *JAMA Dermatology.* 2019 Oct 1;155(10):1175.
 19. Pinheiro SP, Kang EM, Kim CY, Governale LA, Zhou EH,
Hammad TA. Concomitant use of isotretinoin and
contraceptives before and after iPledge in the United States.
Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Dec;22(12):1251–7.
 20. Crijns I, Zomerdijk I, Sturkenboom M, de Jong-van den Berg L,
Straus S. A comparison of pregnancy prevention programmes
in Europe. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Apr;13(4):411–20.
 21. Bonebrake R, Casey MJ, Huerter C, Ngo B, O'Brien R, Rendell
M. Ethical challenges of pregnancy prevention programs. *Cutis.*
2008 Jun;81(6):494–500.
 22. Simin MK, Nagesh M. Pregnancy prevention programs for
medications used in dermatology. *J Ski Sex Transm Dis.* 2020
Apr 17;2:18.
 23. Uusküla A, Pisarev H, Kurvits K, Laius O, Laanpere M, Uusküla
M. Compliance with Pregnancy Prevention Recommendations
for Isotretinoin in Estonia in 2012–2016. *Drugs - Real World
Outcomes.* 2018 Jun 22;5(2):129–36.
 24. Russell AM, Morrato EH, Lovett RM, Smith MY. Quality of
Reporting on the Evaluation of Risk Minimization Programs: A
Systematic Review. *Drug Saf.* 2020 May 4;43(5):427–46.

