

PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL NA INTERNI KLINIKI UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

RECOGNITION OF ADVERSE DRUG
REACTIONS AT THE DIVISION OF
INTERNAL MEDICINE, UNIVERSITY
MEDICAL CENTRE LJUBLJANA

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.¹
prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.²
izr. prof. dr. Miran Brvar, dr. med., spec.^{1,3}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Center za klinično toksikologijo in farmakologijo,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Zaloška 4, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: matej.dobravcverbic@kclj.si



POVZETEK

Farmakovigilanca zajema odkrivanje in obravnavo neželenih učinkov zdravil ter drugih težav, povezanih z zdravili. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo v okviru Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo v preteklih letih izvedli več raziskav, osredotočenih na prepoznavanje in obravnavo neželenih učinkov zdravil na Interni kliniki. Posebno pozornost smo namenili ocenjevanju vzročne povezanosti med domnevnimi neželenimi učinki zdravil in povzročitelji. V ta namen smo razvili orodje, ki poleg objektivne ocene vzročne povezanosti po lestvici Naranjo vključuje tudi ločeni strokovni oceni zdravnika in raziskovalcev. Novo orodje omogoča razvrstitev večjega števila primerov med potrjene neželene učinke. Pri prepoznavi neželenih učinkov zdravil iz elektronske dokumentacije bolnikov pomembno vlogo igrajo ključne besede, ki zajemajo nespecifične in specifične ključne besede, imena zdravil in laboratorijske kazalce. Žal ima večina ključnih besed nizko napovedno vrednost, zato si v prihodnosti želimo razvoj programskih orodij, ki bodo omogočila kompleksnejše načine iskanja in prepoznavne neželenih učinkov ter s tem zmanjšala količino zamudnega ročnega dela.

KLJUČNE BESEDE:

farmakovigilanca, neželeni učinki zdravil, ocena vzročne povezanosti

ABSTRACT

Pharmacovigilance includes the detection and treatment of adverse drug reactions and other drug-related complications. In the last years, several studies have been conducted at the Centre for clinical toxicology and pharmacology of the University medical centre Ljubljana, focusing on the recognition and management of adverse drug reactions in internal patients. Particular focus was placed on the assessment of the causality relationship between suspected adverse drug reactions and the causative drugs. We developed a new causality assessment tool that included the objective Naranjo score and separate expert judgments of the physician and investigators. With the new tool, a larger number of adverse drug reaction cases were assessed as certain. Keywords play an important role in the identification of adverse



drug reactions from the patients' electronic medical records. These include non-specific and specific keywords, drug names and laboratory markers. Unfortunately, most keywords have a low positive predictive value. In the future, we would like to implement improved software tools that would enable more complex methods of automatized adverse drug reaction search and thus reduce the need for time-consuming manual search methods.

KEY WORDS:

adverse drug reactions, causality assessment, pharmacovigilance

1 UVOD

1.1 SISTEM FARMAKOVIGILANCE

Farmakovigilanca zajema odkrivanje in obravnavo neželenih učinkov zdravil (NUZ) ter drugih težav, povezanih z zdravili (1). Svetovna zdravstvena organizacija definira NUZ kot »škodljivo, nenamerno in neželena reakcija, do katere pride pri odmerkih zdravil, ki se običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni« (2). Evropska agencija za zdravila (EMA) med NUZ uvršča vsako škodljivo in nenamerno reakcijo, vključno z napakami pri zdravljenju z zdravili, namerne in nenamerne zastupitve (3). Neželeni dogodek pa pomeni vsako škodljivo izkušnjo, ki se pojavi med zdravljenjem z zdravilom, ne glede na vzročno povezavo z zdravilom (4). Po različnih ocenah se NUZ pojavijo pri okoli 5–10 % bolnikov. Na večjo pojavnost NUZ pomembno vplivajo višja starost bolnika, večje število pridruženih bolezni, večje število zdravilnih učinkovin v terapiji in slabše poznavanje ter razumevanje farmakoterapije s strani bolnikov (3, 5–7).

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) je v okviru Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo (CKTF) do leta 2017 deloval Nacionalni center za farmakovigilanco. Odkar je delo nacionalnega centra prevzela Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), v CKTF deluje interni center za farmakovigilanco, ki spremlja poročanje in obravnavo NUZ znotraj UKCL. Vzpostavljen je sistem zbiranja, beleženja in analize poročil o NUZ, vsi podatki pa so posredovani Nacionalnemu centru za farmakovigilanco (8, 9).

1.2 OCENA VZROČNE POVEZANOSTI

Vzročno povezanost med zdravilom, tj. domnevnim povzročiteljem, in neželenim dogodkom ocenjujemo z uporabo enega od treh glavnih pristopov: algoritmov, strokovne presoje in verjetnostnih pristopov (10–12). Verjetnostni pristopi, kot je Bayesov algoritem, pri obravnavi NUZ vključujejo uporabo statističnih metod za oceno verjetnosti, da je določen dogodek povezan z zdravilom (13, 14). Verjetnostni pristopi veljajo za zanesljive, vendar so kompleksni in zamudni, medtem ko je strokovna klinična presoja bolj dozvetna za subjektivne razlike pri ocenjevanju. Pri najbolj uveljavljenih algoritmihi, kot je ocena Naranjo (preglednica 1), uporabljamo usmerjena vprašanja, ki po eni strani zmanjšajo razlike pri ocenjevanju in s tem izboljšajo veljavnost, po drugi strani pa lahko predstavljajo tudi omejitev pri vključevanju pomembnih podatkov v oceno. Na določena vprašanja, kot sta vprašanja glede placeba in toksičnih koncentracij (št. 6 in št. 7 v preglednici 1) v klinični praksi običajno ni mogoče odgovoriti z »Da« ali »Ne«. Vzročno povezanost NUZ običajno razvrstimo od »malo verjetno/neverjetno/dvomljivo«, »pogojno/nerazvrščeno« in »neocenljivo/nerazvrščeno«, do »možno«, »verjetno« in »gotovo/dokončno«. V klinični praksi je samo z uporabo algoritma zelo težko doseči oceno »gotovo« (15–20).

2 RAZISKAVE POGOSTOSTI, RESNOSTI IN VZROČNE POVEZANOSTI NEŽELENIH UČINKOV NA INTERNI KLINIKI UKC LJUBLJANA

V CKTF smo v preteklih letih izvedli več farmakovigilančnih raziskav, osredotočenih na prepoznavanje in obravnavo NUZ

ALI STE VEDELI?

- Vzročno povezanost med zdravilom in domnevnim neželenim učinkom ocenjujemo z uporabo algoritmov, strokovne presoje ali verjetnostnih pristopov.
- Neželeni učinki zdravil se pojavijo pri 5–10 % bolnikov, obravnavanih v urgentni internistični ambulanti, in pri 10–20 % internističnih bolnikov v času bolnišničnega zdravljenja.
- Antitrombotiki, diuretiki in zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem so pogosti povzročitelji neželenih učinkov pri internističnih bolnikih.

Preglednica 1: Vprašalnik Naranjo za oceno vzročne povezanosti neželenih učinkov zdravil (11, 12).

Table 1: Naranjo questionnaire for causality assessment of adverse drug reactions (11, 12).

Vprašanje	Odgovor – število točk		
1. Ali obstajajo predhodna prepričljiva poročila o tem neželenem učinku?	Da +1	Ne	Ni znano
2. Ali se je neželeni učinek pojavil po dajanju domnevnega zdravila?	Da +2	Ne -1	Ni znano
3. Ali se je neželeni učinek izboljšal po prekinitvi jemanja zdravila ali po dajanju specifičnega antagonistu?	Da +1	Ne	Ni znano
4. Ali se je neželeni učinek pojavil ob ponovni uporabi zdravila?	Da +2	Ne -1	Ni znano
5. Ali obstajajo drugi vzroki, ki bi lahko povzročili neželeni učinek?	Da -1	Ne +2	Ni znano
6. Se je neželeni učinek ponovno pojavil, ko je bil dan placebo?	Da -1	Ne +1	Ni znano
7. Ali je bila učinkovina zaznana v katerikoli telesni tekočini v toksičnih koncentracijah?	Da +1	Ne	Ni znano
8. Je bil neželeni učinek hujši, ko je bil odmerek povečan, ali manj hud, ko je bil odmerek zmanjšan?	Da +1	Ne	Ni znano
9. Ali je imel bolnik podoben učinek po isti ali podobni učinkovini pri katerikoli prejšnji izpostavljenosti?	Da +1	Ne	Ni znano
10. Ali je bil neželeni učinek potrjen s kakšnimi objektivnimi dokazi?	Da +1	Ne	Ni znano
Končna ocena vzročne povezanosti	Seštevek točk		
malo verjetno	≤ 1		
možno	2–4		
verjetno	5–8		
gotovo	≥ 9		

na Interni kliniki. Želeli smo opredeliti število in delež ambulantnih obravnav ter hospitalizacij zaradi NUZ, vrste NUZ in zdravilne učinkovine, ki jih pogosteje povzročajo (21). Ocenjevali smo resnost in vzročno povezanost in določili ključne besede, s pomočjo katerih je bilo mogoče iz elektronske zdravstvene dokumentacije prepoznati NUZ.

2.1 ANALIZA NEŽELENIH UČINKOV PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV V URGENTNI INTERNISTIČNI AMBULANTI

V dvomesečni retrospektivni raziskavi smo ocenili pogostost NUZ pri bolnikih, obravnavanih v urgentni internistični ambulanti (IPP) UKCL v obdobju oktober–november 2020 (22, 23). Na podlagi ambulantnih izvidov 3453 bolnikov smo prepoznali skupno 266 NUZ pri 224 bolnikih (6,5 %). Pri 158 bolnikih (4,6 %) je bil NUZ razlog za urgentno ambulantno obravnavo, pri 49 bolnikih (1,4 %) pa tudi vzrok za hospitalizacijo. Predhodne domače in tuje raziskave so

pokazale primerljive deleže ambulantnih obravnav in hospitalizacij zaradi NUZ (24–26). V naši raziskavi je bilo več NUZ (199/266; 71,8 %) kot v tujih raziskavah ocenjenih kot resnih (27, 28). Glavni vzrok opaznih razlik je bil po vsej verjetnosti v sami definiciji resnega NUZ. EMA opredeli kot resen vsak NUZ, ki ima za posledico smrt bolnika, življenjsko ogroženost, bolnišnično zdravljenje ali njegovo podaljšanje, vztrajajočo ali pomembno oviranost ali nezmožnost, prirojeno anomalijo ali motnjo ob rojstvu (29). Slovenski Pravilnik o farmakovigilanci k splošni definiciji resnega NUZ dodaja vsak NUZ, ki ima za posledico drugo, po medicinski presoji pomembno klinično stanje (30, 31). Širša slovenska definicija tako dopušča več razlik v interpretaciji in oceni resnosti s strani raziskovalcev ali ocenjevalcev. V raziskavi je bilo 123/199 NUZ (61,8 %) opredeljenih kot resnih prav na podlagi ocene drugega klinično pomembnega stanja.

Največ NUZ je spadalo med presnovne in prehranske motnje (91) ter med bolezni prebavil (89). NUZ v teh dveh skupinah so skupaj predstavljali dve tretjini (65,9 %) vseh NUZ. Po pogostosti so sledili NUZ iz skupin žilnih bolezni (22),



srčnih bolezni (16) in preiskav (16). Skupno je bilo 86 NUZ povezanih s krvavitvami in dodatnih 14 s povišanjem mednarodnega umerjenega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so prejeli antikoagulantno zdravljenje. Resnih NUZ je bilo največ uvrščenih med bolezni prebavil (84/123; 68,3 %), od tega je bilo 71 primerov povezanih z gastrointestinalnimi krvavitvami. Tudi v podobnih tujih raziskavah so bili NUZ z vplivom na prebavila med najpogostejšimi (32, 33). Dva NUZ sta bila nepričakovana, kar pomeni, da nista navedena v Povzetku značilnosti zdravila: motnja zavesti po apalutamidu in hiponatriemija po bromazepamu. Preglednica 2 prikazuje najpogostejše NUZ.

Preglednica 3 prikazuje najpogostejše povzročitelje NUZ v raziskavi ambulantnih internističnih bolnikov. Največ NUZ so povzročila zdravila iz skupine antitrombotikov, zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antagonistov receptorjev za angiotenzin II, diuretikov, antagonistov adrenergičnih receptorjev β in nesteroidnih protivnetnih zdravil. Tudi v raziskavi Schurig in sod., izvedeni v nemških bolnišnicah (25), so bili antitrombotiki odgovorni za okoli 25 % vseh NUZ, antagonistov receptorjev β , zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron in diuretiki pa skupaj za skoraj polovico (47 %) vseh NUZ. V angleški raziskavi Magro in sod. so bili med najpogostejšimi povzročitelji NUZ nesteroidna protivnetna zdravila (29,6 %), zlasti acetilsalicilna kislina, in diuretiki (27,3 %), izstopal je tudi varfarin (10,5 %) (34). V italijanski raziskavi Ventura in sod. pa je bil pri starejših bolnikih (> 65 let) najpogostejši NUZ urtikarija (4,8 %) kot posledica antibiotikov, pri mlajših od 65 let pa so NUZ najpogosteje povzročila nesteroidna protivnetna zdravila (8,5 %) (32).

2.1.1 Ocena vzročne povezanosti neželenih učinkov zdravil

Rezultati ocene vzročne povezanosti NUZ s pomočjo vprašalnika Naranjo so prikazani v preglednici 4. Za ocene s številom točk ≥ 7 navajamo še konkretne primere NUZ in povzročitelje. Hipoglikemija po antidiabetikih, zlasti po inzulinu, je predstavljala enega od NUZ z najvišjo oceno vzročne povezanosti. Veliko večino NUZ (238; 87,2 %) smo ocenili s stopnjo verjetnosti »možno«. S tem smo pokazali, da ima vprašalnik Naranjo omejene možnosti pri ocenjevanju vzročne povezanosti NUZ na podlagi ambulantnih izvidov urgentne internistične ambulante. V dokumentaciji največkrat ni navedenih natančnejših podatkov o NUZ, zato je zgolj z oceno Naranjo težko opredeliti NUZ kot verjeten ali gotov (število točk > 4). Za najvišje število zbranih točk bi bili potrebni podatki o ponovitvi NUZ ob uporabi placeba, povišani serumski koncentraciji učinkovin(e) ali ponovitvi NUZ ob ponovni uporabi zdravila. Ti podatki so v klinični praksi poznani le izjemoma. Zato smo za oceno verjetnosti vzročne povezave med zdravilom in NUZ razvili nov algoritem, ki je poleg objektivne ocene po lestvici Naranjo vključeval še strokovno oceno lečečega zdravnika, kot jo je bilo mogoče razbrati iz elektronske dokumentacije bolnika, in strokovno oceno raziskovalcev. Vsi trije načini so bili enakovredno uteženi. Vsak NUZ so ocenili trije raziskovalci – klinični farmakolog, klinični farmacevt in študent farmacije. Vsak NUZ je bil glede na končno oceno opredeljen kot potrjen ali nepotrjen (slika 1).

Z razvitim algoritmom smo 63 od 266 NUZ (23,7 %) opredelili kot potrjene. Primerjali smo specifičnost in občutljivost

Preglednica 2: Seznam najpogostejših neželenih učinkov zdravil v urgentni internistični ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, oktober–november 2020 (n=266).

Table 2: Most frequent adverse drug reactions at the ambulatory emergency care unit for internal medicine, University medical centre Ljubljana, October–November 2020 (n=266).

Neželeni učinek	Število primerov	Neželeni učinek	Število primerov
gastrointestinalna krvavitev	30	hemohezija (svetlordeče krvavo blato)	8
melena (temno ali črnkasto krvavo blato)	27	hipotenzija	8
hiponatriemija	26	hematemeza (bruhanje krvi)	7
hiperkaliemija	22	ortostatska hipotenzija	5
hipokaliemija	22	dehidracija	4
bradikardija	15	epistaksa	4
povišan INR	14	sinkopa	4
hipoglikemija	9	slabost	4

INR: mednarodno umerjeno razmerje

Preglednica 3: Zdravilne učinkovine, ki so najpogosteje povzročile neželene učinke v urgentni internistični ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, oktober–november 2020 (n=266).

Table 3: Most frequent drugs implicated in adverse drug reactions at the ambulatory emergency care unit for internal medicine, University medical centre Ljubljana, October–November 2020 (n=266).

Zdravilna učinkovina	Število neželenih učinkov	Pogostejši neželeni učinki posamezne učinkovine	Število primerov neželenega učinka posamezne učinkovine
varfarin	42	povišan INR krvavitev GIT melena	14 10 4
acetilsalicilna kislina	26	melena krvavitev GIT hemohezija	10 9 4
indapamid	22	hipokaliemija hiponatriemija	10 9
bisoprolol	18	bradikardija	18
furosemid	17	hipokaliemija	9
perindopril	17	hiperkaliemija hiponatriemija	6 4
spironolakton	17	hiperkaliemija	13
klopidogrel	11	krvavitev GIT	4
hidroklorotiazid	10	hiponatriemija	5
telmisartan	9	hiperkaliemija	7

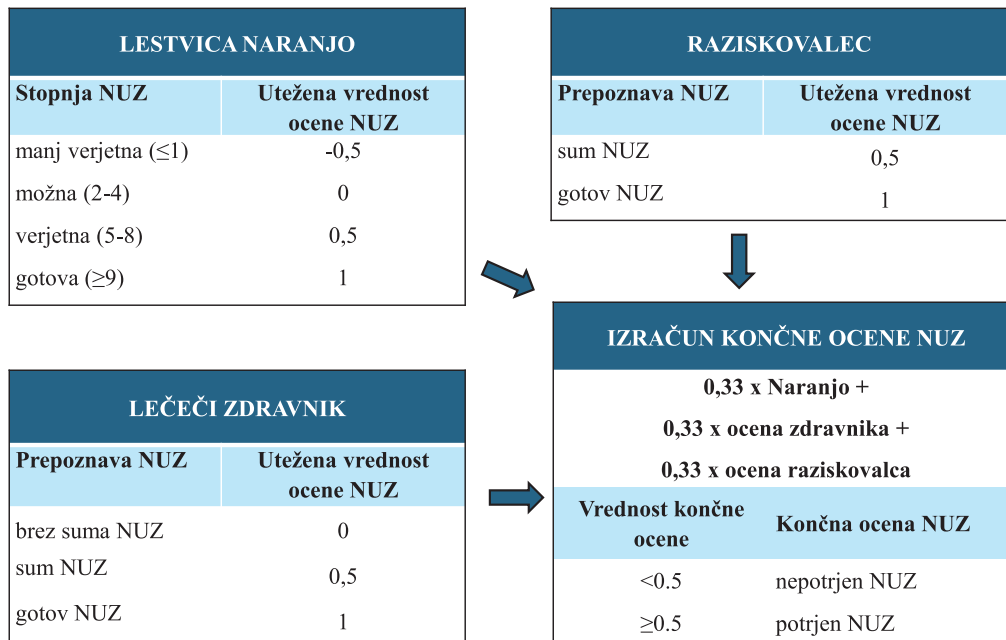
GIT: gastrointestinalni trakt; INR: mednarodno umerjeno razmerje

Preglednica 4: Ocena vzročne povezanosti z vprašalnikom Naranjo pri ambulantnih internističnih bolnikih Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, oktober–november 2020 (n=266).

Table 4: Naranjo score for the causality assessment in ambulatory internal patients at the University medical centre Ljubljana, October–November 2020 (n=266).

Ocena Naranjo	Verjetnost vzročne povezanosti	Število in delež neželenih učinkov	Zdravilna učinkovina – neželeni učinek (pri oceni Naranjo ≥ 7)
2	manj verjetna	14 (5,3 %)	
3	možna	102 (38,3 %)	
4		131 (49,2 %)	
5	verjetna	5 (1,9 %)	
6		6 (2,3 %)	
7		5 (1,9 %)	amoksisicilin – eksantem inzulin aspart – hipoglikemija inzulin glargin – hipoglikemija mikonazol + varfarin – epistaksa irbesartan – hiperkaliemija
8		2 (0,8 %)	inzulin glargin – hipoglikemija valsartan – hiperkaliemija
9	gotova	1 (0,4 %)	inzulin aspart – hipoglikemija





Slika 1: Ocena vzročne povezanosti neželenega učinka in zdravila s kombiniranim algoritmom. NUZ: neželeni učinek zdravila

Figure 1: Assessment of the causality between adverse drug reaction and suspected drug with the combined algorithm. NUZ: adverse drug reaction

vseh treh posamičnih načinov vrednotenja vzročne povezanosti (ocena zdravnika, ocena raziskovalca, ocena Naranjo). Ocena Naranjo je izkazala nizko občutljivost, kar so v preteklosti pokazale že nekatere tuje raziskave (11). Z njo smo gotovo ali verjetno (≥ 5 točk) vzročno povezanost potrdili le pri 18 od 63 (28,6 %) potrjenih NUZ. Ocena zdravnika in ocena raziskovalca sta imeli bistveno višjo občutljivost (73,0 % in 92,0 %). Specifičnost vseh treh posamičnih ocen je bila visoka, $\geq 97,5$ %.

2.2 ANALIZA NEŽELENIH UČINKOV PRI BOLNIŠNIČNI OBRAVNAVI NA ODDELKIH INTERNE KLINIKE

V drugi dvomesečni raziskavi (oktober–november 2020) smo s pomočjo elektronske zdravstvene dokumentacije analizirali NUZ pri bolnikih, sprejetih preko urgentne internistične ambulante na kateregakoli od kliničnih oddelkov Interne klinike UKCL. Na podlagi anamneze in odpustnega pisma smo pri 180 od 750 bolnikov (24,0 %) prepoznali skupno 262 NUZ. NUZ so bili vzrok za sprejem pri 73 bolnikih (9,7 %), pri 125 bolnikih (16,7 %) pa so se NUZ pojavili v času bolnišničnega zdravljenja.

Največ je bilo prepoznanih presnovnih in prehranskih motenj (105/262; 40,1 %), sledile so bolezni prebavil (53/262;

20,2 %). Najpogostejši povzročitelji so bili podobni kot pri ambulantnih bolnikih, vendar po pogostosti ne v enakem vrstnem redu. Največ NUZ je bilo posledica furosevida, sledili pa so varfarin, indapamid in acetilsalicilna kislina. Antitrombotiki in diuretiki so bili v preteklosti že prepoznani kot povzročitelji NUZ, zaradi katerih je pogosto potreben sprejem v bolnišnico (3). Kljub temu pogostost NUZ po posameznem povzročitelju zahteva previdno interpretacijo, saj so učinkovine, ki so bile najpogostejši povzročitelji NUZ, obenem pri internističnih bolnikih tudi med najpogosteje predpisanimi (33). Večje tveganje za NUZ bi lahko predstavljale tudi nekatere učinkovine, ki se uporabljajo redkeje. Resnih je bilo 50 od 169 NUZ, ki so se pojavili v času hospitalizacije (29,6 %). Skupno je bilo kot resnih ocenjenih 143 od 262 NUZ (54,6 %). Nepričakovani so bili trije primeri hipernatriemije ob terapiji s furosemidom. Nizek delež nepričakovanih NUZ tako pri ambulantnih kot pri hospitaliziranih bolnikih lahko pomeni, da so ti bistveno redkejši od pričakovanih NUZ ali pa pogosteje ostanejo neprepoznani. Za oceno vzročne povezanosti smo se poslužili enakega orodja kot pri ambulantnih bolnikih (slika 1) in 126 NUZ (48,1 %) opredelili kot potrjenih. 77 od 142 resnih NUZ (54,2 %) je bilo potrjenih, medtem ko je bila večina neresnih NUZ (71/120; 59,2 %) nepotrjenih. Višje ocene vzročne povezanosti smo opazili pri NUZ na srce, npr. bradikardiji,

in NUZ na ledvica, npr. poslabšanju ledvične funkcije, ter pri nekaterih, vendar ne vseh, presnovnih in elektrolitskih motnjah. Hipo- in hiperglikemija, laktacidoza, zvišanje INR in hipotenzija so dosegali najvišje ocene vzročne povezanosti. Motnje živčevja in psihiatrične motnje so bile prepoznane le redko in so bile v vseh primerih razvrščene med nepotrjene NUZ. Podobno so bila zdravila z delovanjem na osrednje živčevje (skupina N po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji) in citostatiki/imunomodulatorji (skupina L po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji) pogosteje povezana z nepotrjenimi NUZ. Antidiabetiki, antibiotiki, antikoagulanti in kortikosteroidi pa so bili največkrat povezani s potrjenimi NUZ (preglednica 5).

2.3 PREGLED KLJUČNIH BESED ZA PREPOZNAVNO NEŽELENIH UČINKOV NA ODDELKIH INTERNE KLINIKE

V okviru raziskave NUZ pri bolnikih, sprejetih na Interno kliniko, smo določili tudi ključne besede, s katerimi smo iz elektronske zdravstvene dokumentacije prepoznali NUZ. Ključne besede smo razvrstili v štiri kategorije: i) nespecifične besede, povezane s katerikoli NUZ, npr. »ukiniti«, ii) specifične besede, povezane z določenim NUZ, npr. »krvavitev«, iii) laboratorijski kazalci, npr. povišana serumska koncentracija

Preglednica 5: Ocena vzročne povezanosti izbranih skupin neželenih učinkov in povzročiteljev na oddelkih Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, oktober-november 2020 (n=262).

Table 5: Causality assessment for selected groups of adverse drug reactions and causative drugs at clinical departments of the Division of internal medicine, University medical centre Ljubljana, October–November 2020 (n=262).

NUZ/skupina NUZ	Število in delež NUZ (%)	
	potrjeni	nepotrjeni
bolezni srca	3 (18,8)	13 (81,2)
bolezni sečil	3 (25,0)	9 (75,0)
bolezni živčevja in psihiatrične motnje	7 (100)	0 (0,0)
laktacidoza	0 (0,0)	3 (100)
hipoglikemija	1 (20,0)	4 (80,0)
hiperglikemija	1 (16,7)	5 (83,3)
povišan INR	3 (12,5)	21 (87,5)
hipotenzija (vključno z ortostatsko)	2 (18,2)	9 (81,8)
povišane ravni jetrnih encimov	4 (100)	0 (0,0)
Povzročitelj NUZ (zdravilna učinkovina/skupina učinkovin)		
antidiabetiki	8 (88,9)	1 (11,1)
antibiotiki	23 (76,7)	7 (23,3)
kortikosteroidi	6 (66,7)	3 (33,3)
zdravila z delovanjem na živčevje	3 (21,4)	11 (78,6)
citostatiki in imunomodulatorji	1 (16,7)	5 (83,3)
varfarin	34 (79,1)	9 (20,9)
furosemid	10 (20,8)	38 (79,2)
indapamid	9 (29,0)	22 (71,0)

INR: mednarodno umerjeno razmerje; NUZ: neželeni učinek zdravila



tracija kalija, iv) imena zdravil – generična oz. tržna imena in kategorije zdravil (35). Z nespecifičnimi ključnimi besedami smo prepoznali 122 od 262 NUZ (46,6 %). Preostalih 140 od 262 NUZ (53,4 %) ni bilo mogoče prepoznati samo z nespecifičnimi ključnimi besedami. Med temi smo 103 NUZ prepoznali z uporabo ene ali kombinacije več specifičnih ključnih besed in imena zdravil, 37 NUZ pa z uporabo kombinacije laboratorijskih kazalcev in imena zdravil.

V naslednji raziskavi, izvedeni leta 2023, smo nadaljevali z analizo ključnih besed za prepoznavanje NUZ (36). Določili smo nabor 30 nespecifičnih ključnih besed oz. kombinacij besed, povezanih z NUZ. Pregledali smo elektronsko dokumentacijo (anamneze in odpustna pisma) bolnikov, zdravljenih na enem izmed sedmih oddelkih Interne klinike v obdobju januar–februar 2023. Z uporabo ključnih besed in kombinacij v programskem brskalniku smo prepoznali 258 NUZ, kar je predstavljalo 51,5 % izmed vseh 501 NUZ, ki smo jih odkrili z ročnim pregledom anamnez in odpustnih pisem. Žal je bila večina ključnih besed neprimernih za uporabo v vsakdanji praksi zaradi nizke pozitivne napovedne vrednosti, tj. deleža prepoznanih izvidov (anamnez/odpustnih pisem), v katerih je bil prisoten vsaj en NUZ. Le pet ključnih besed oz. kombinacij je imelo ≥ 40 % pozitivno napovedno vrednost (preglednica 6). Z uporabo navedenih petih besed oz. kombinacij je bilo mogoče prepoznati 76 od 501 NUZ (15,2 %). Skupna pozitivna napovedna vrednost za teh pet ključnih besed je bila 57 % (76/134 zadetkov). V teku je podobna raziskava s specifičnimi ključnimi besedami.

Na Interni kliniki UKCL je trenutno mogoče elektronsko iskanje NUZ le po posamezni ključni besedi oziroma njenem korenu/besedni zvezi ali po kombinaciji največ dveh besed. Ocenjujemo, da bi bila uporaba ključnih besed z deležem

pravilno pozitivnih rezultatov < 40 % za prepoznavo NUZ iz elektronske dokumentacije časovno nesmotrna, dokler v bolnišničnem informacijskem sistemu ni omogočeno hkratno iskanje po več kombinacijah ključnih besed. Ločeno prepoznavanje NUZ po vsaki posamezni ključni besedi (ali posamezni kombinaciji) je zamudno in zahteva preveč ročnega dela.

V tujih raziskavah so bili rezultati prepoznave NUZ s ključnimi besedami glede na občutljivost, specifičnost in pozitivno napovedno vrednost podobni našim, vendar so programske nastavitve pogosto omogočale bolj kompleksna iskanja in bistveno manjši obseg ročnega dela (33, 37, 38). Dodatne nastavitve so zajemale npr. določitev predpisanega števila znakov, npr. v obliki intervala 10–16 znakov, med dvema ključnima besedama, sočasno iskanje po številnih kombinacijah ključnih besed, upoštevanje izključitvenih kriterijev, npr. izločanje nikalnih stavkov (33, 37, 38).

V zadnjem obdobju poteka intenziven razvoj metod globokega učenja in umetne inteligence, ki bodo kmalu omogočale učinkovitejšo prepoznavo NUZ iz elektronske zdravstvene dokumentacije. Tovrstnih metod se ponekod v tujini že poslužujejo tudi pri farmakovigilanci aktivnostih (39). Želimo si, da bi lahko v prihodnosti podobne aktivnosti sistematično izvajali tudi v UKCL. Prvi korak v tej smeri bi bilo poenotenje informacijskih sistemov na vseh klinikah. S tem bi v večji meri lahko izkoristili programska orodja za iskanje in prepoznavanje NUZ, zdravstvenim delavcem pa tudi olajšali poročanje NUZ. Zdravstveni delavci smo dolžni poročati domnevne NUZ, ki so resni, nepričakovani, posledice napak pri zdravljenju ali posledice medsebojnega delovanja med zdravili. Kljub temu poročanje NUZ v vsakodnevni praksi ostaja na nizki ravni tudi zaradi praktičnih omejitev.

Preglednica 6: Izbor nespecifičnih ključnih besed in kombinacij besed z najvišjo pozitivno napovedno vrednostjo za prepoznavo neželenih učinkov zdravil ($n=501$).

Table 6: Non-specific keywords and combinations with the highest positive predictive value for the identification of adverse drug reactions ($n=501$).

Ključna beseda	Število vseh zadetkov	Delež prepoznanih resnično pozitivnih izvidov	Število odkritih NUZ
neprenaša*	4	75 %	3
prekin* + jemanj*	13	62 %	15
iatrogen*	13	54 %	8
pripis* + jemanj*	8	50 %	7
jemanj* + terapij*	96	40 %	60

NUZ: neželeni učinek zdravila

3 SKLEP

Neželeni učinki zdravil so se v treh dvomesečnih raziskavah pojavili pri > 10 % internističnih bolnikov v UKCL. Uporaba vprašalnika Naranjo je pri oceni vzročne povezanosti med NUZ in povzročitelji izkazala nizko občutljivost. NUZ smo potrdili v večjem deležu, če smo v končno oceno vključili strokovno presojo zdravnika in raziskovalcev. Opredelili smo nespecifične in specifične ključne besede, s katerimi je bilo mogoče NUZ prepoznati iz elektronske dokumentacije bolnikov. Velika večina nespecifičnih ključnih besed je imela nizko (< 40 %) pozitivno napovedno vrednost. V prihodnosti si želimo izboljšati prepoznavanje in poročanje NUZ z razvojem in uporabo naprednejših programskih orodij, ki bi lahko vključevala tudi metode umetne inteligence.

4 LITERATURA

1. Uradni list RS. Zakon o zdravilih, št. 24/2025. Dostopno: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2025-01-0864> [Dostopano: 15.7.2025].
2. Ferner RE, McGettigan P. Adverse drug reactions. *BMJ*. 2018;363:k4051.
3. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2016 Oct;16(5):481–5.
4. Evropska agencija za zdravila (EMA). Adverse event [Internet]. Dostopno: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/adverse-event> [Dostopano: 15.7.2025].
5. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec;20(1):5.
6. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 1998;35(1):49–64.
7. Akhtar S, Ramani R. Geriatric pharmacology. *Anesthesiology Clinics*. 2015 Sep;33(3):457–69.
8. Spletno poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil [Internet]. Dostopno: <https://kf.kclj.si> [Dostopano: 15.7.2025].
9. Intranet UKC Ljubljana. Dostopno: <https://www.intranet.kclj.si/> [Dostopano: 15.7.2025].
10. Behera SK, Das S, Xavier AS, S. Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:903–910.
11. Pande S. Causality or relatedness assessment in adverse drug reaction and its relevance in dermatology. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):18–21.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–245.
13. Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, Madigan D, Ryan P, Friedman C. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013;93(6):502–514.
14. Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2016;39(4):421–432.
15. Yadesa TM, Kitutu FE, Deyno S, Ogwang PE, R. Tamukong R, Alele PE. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2021;9:1–14.
16. Kauppila M, Backman JT, Niemi M, Lapatto-Reiniluoto O. Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:643–650.
17. The Uppsala Monitoring Centre. The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment.; 2013. Dostopno: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment> [Dostopano: 15.7.2025].
18. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:759–770.
19. Just KS, Dormann H, Schurig M, Böhme M, Steffens M, Plank-Kiegele B, et al. The phenotype of adverse drug effects: Do emergency visits due to adverse drug reactions look different in older people? Results from the ADRED study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:2144–2154.
20. Kyonen M, Folate I, Lagos X, Vargas S. Comparison of two methods to assess causality of adverse drug reactions. *Rev Med Chile*. 2015;143(7):880–886.
21. Dobravec Verbič M, Brvar M. Kazalniki kakovosti na področju farmakovigilance v UKC Ljubljana/ Quality indicators related to pharmacovigilance at University Medical Centre Ljubljana. *Acta Anaesthesiol Emonica*. 2023;3(1):18–24.
22. Dobravec Verbič M, Brvar M, Kerec Kos M. Adverse Drug Reactions in the Ambulatory Internal Patients at the Emergency Department: Focus on Causality Assessment and Drug-Drug Interactions. *Acta Pharm*. 2023;73(2):195–210.
23. Simončič U. Prepoznavanje in poročanje neželenih učinkov zdravil pri bolnikih, obravnavanih v ambulanti Internistične prve pomoči Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Univerza v Ljubljani [Internet]. Magistrsko delo. 2022. Dostopno: <https://repozitorij.uni-lj.si/lzpisGradiva.php?lang=slv&id=136303> [Dostopano: 15.7.2025].
24. Kauppila M, Backman JT, Niemi M, Lapatto-Reiniluoto O. Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):643–50.
25. Schurig AM, Böhme M, Just KS, Scholl C, Dormann H, Plank-Kiegele B, et al. Adverse drug reactions (ADR) and emergencies—the prevalence of suspected ADR in four emergency departments in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(15):251–8.
26. Brvar M, Slana M, Možina H, Možina M. Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil. *Zdr Vestn*. 2010;79:330–8.
27. Gautron S, Wentzell J, Kanji S, Nguyen T, Kobewka DM, MacDonald E. Characterization of serious adverse drug reactions in hospital to determine potential implications of mandatory reporting. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71:316–323.
28. Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:1636–1646.



29. European Medicines Agency. *Serious adverse reaction*. Dostopno: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/serious-adverse-reaction>
30. Uradni list RS. *Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini, št. 27/2017*. Dostopno: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2017-01-1451>
31. JAZMP. *Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2019* [Internet]. Dostopno: <https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/Poro%C4%8Danje%20o%20dNUZ%20v%20letu%202019.pdf> [Dostopano: 15.7.2025].
32. Ventura MT, Laddaga R, Cavallera P, Pugliese P, Tummolo RA, Buquicchio R, et al. *Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on the elderly*. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2010 Sep;32(3):426–9.
33. Wasylewicz A, van de Burgt B, Weterings A, Jessurun N, Korsten E, Egberts T, et al. *Identifying adverse drug reactions from free-text electronic hospital health record notes*. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Mar;88(3):1235-1245.
34. Magro L, Arzenton E, Leone R, Stano MG, Vezzano M, Rudolph A, et al. *Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated With Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database*. *Front Pharmacol*. 2021 Jan;11:622862.
35. Škorjanc Š. *Prepoznavanje in poročanje neželenih učinkov zdravil pri bolnikih na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana* [Internet]. Magistrsko delo. 2021. Dostopno: <https://repozitorij.uni-lj.si/lzpisGradiva.php?lang=slv&id=133126> [Dostopano: 15.7.2025].
36. Bremšak P. *Prepoznavanje neželenih učinkov zdravil z iskalnikom po ključnih besedah v elektronski dokumentaciji bolnikov na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana* [Internet]. Magistrsko delo. 2024. Dostopno: <https://repozitorij.uni-lj.si/lzpisGradiva.php?lang=slv&id=155917> [Dostopano: 15.7.2025].
37. Cantor MN, Feldman HJ, Triola MM. *Using trigger phrases to detect adverse drug reactions in ambulatory care notes*. *Qual Saf Health Care*. 2007 Apr;16(2):132-4.
38. Murff HJ, Forster AJ, Peterson JF, Fiskio JM, Heiman HL, Bates DW. *Electronically Screening Discharge Summaries for Adverse Medical Events*. *J Am Med Inform Assoc*. 2003 Jul-Aug;10(4):339-50.
39. European Medicines Agency. *Workshop: measuring the impact of pharmacovigilance activities* [Internet]. 2017. Dostopno: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview#measuring-the-impact-of-pharmacovigilance-activities-11760> [Dostopano: 15.7.2025].