2015. aastal laekunud ravimi kõrvaltoime teatised

Ravimiametile laekus 2015. aastal 229 ravimi kõrvaltoime teatist, milles kirjeldati 669 võimalikku kõrvaltoimet.

**Kes 2015 a. teatisi saatsid?**

* 181 teatist meditsiinitöötajatelt (76 edastati Ravimiametile, 100 ravimi müügiloa hoidjale ja 5 juhul edastati teatis mõlemale)
* 48 teatist patsientidelt (35 Ravimiametile, neist 1 juhul proviisori abiga ning 13 teatist ravimi müügiloa hoidjale)

**Kõrvaltoime teatised tervishoiutöötajatelt**

**Ravimiametile laekus 2015. aastal tervishoiutöötajatelt 181 teatist:**

Eri- ja üldarstid, kooliarstid – 57

Perearstid, kooliõde/arst – 22

meditsiiniõed – 2

Müügiloa hoidja edastas Ravimiametile tervishoiutöötajatelt 100 teatist.

**Ravimiametile laekus tervishoiuasutustest ja koolidest** **79** **teatist:**

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla – 23

Perearstikeskustest – 21

SA TÜ Kliinikum – 11

AS Ida-Tallinna Keskhaigla – 11

AS Rakvere Haigla – 2

SA Pärnu Haigla – 2

SA Ida-Viru Keskhaigla – 2

SA Tallinna Lastehaigla – 2

AS Lõuna-Eesti Haigla – 1

AS Lääne-Tallinna Keskhaigla – 1

AS Põlva Haigla – 1

Valga Haigla AS – 1

Koolidest – 1

**Kõrvaltoimete tõsidus ja seos ravimiga**

**Kõrvaltoime (KT) teatiste jaotumine tõsiduse järgi:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Teatiste arv kokku | Tõsist KT sisaldavate teatiste arv | Teatises kirjeldatud võimalike KT arv | Nendest tõsiseid KT | Nendest mittetõsiseid KT |
| **Kokku** | **229** | **157 (68,6%)** | **677\*** | **295 (43,6%)** | **382 (56,4%)** |
| Ravimid  | 187 | 150 (80,2%) | 522 | 287 (55%) | 235 (45%) |
| Vaktsiinid | 42 | 7 (16,7%) | 155 | 8 (5,2%) | 147 (94,8%) |

\*Ühes teatises kirjeldatakse sageli mitut kõrvaltoimet.

*Tõsisteks kõrvaltoimeteks liigitakse järgmised reaktsioonid:*

* *ravimitest põhjustatud surmajuhtumid,*
* *eluohtlikud reaktsioonid ravimite manustamisel (termin „eluohtlik“ tähendab antud juhul seda, et reaktsiooni ajal oli patsiendi seisund eluohtlik, mitte et reaktsioon võiks hüpoteetiliselt olla eluohtlik, kui ta oleks tõsisem),*
* *püsivaid tervisehäireid tekitanud reaktsioonid ja kõrvaltoimed (sh invaliidsus),*
* *töövõimetust põhjustanud ravimite kõrvaltoimed,*
* *haiglaravi vajanud või seda pikendanud reaktsioonid ravimitele,*
* *haiguse kestust ja kulgu mõjutanud kõrvaltoimed,*
* *ravimite koostoimetest tingitud reaktsioonid,*
* *ravimitest põhjustatud väärarengud,*
* *ravimsõltuvuse teke,*
* *muud tõsised või meditsiiniliselt olulised reaktsioonid ravimitele.*

**Kõrvaltoime ja ravimi vaheline seos**

**Seos ravimiga võimalik**

Ravimiametile laekunud teatisi hinnati Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) kriteeriumidele\* vastavalt. 229 teatisest 181 puhul oli seos ravimiga võimalik:

* 3 puhul oli seos ravimiga kindel
* 57 puhul oli seos ravimiga tõenäoline
* 121 puhul oli seos ravimiga võimalik

**Seos ravimiga ebatõenäoline**

Ülejäänud 48 teatise puhul oli seos ravimiga ebatõenäoline, seos puudus või olid teatisel andmed puudulikud, mistõttu need teatised on edasisest kokkuvõttest välja jäetud:

* 6 juhul oli seos ravimiga ebatõenäoline;
* 25 juhul ei olnud juhtum ravimiga seotud;
* 17 juhul ei saanud juhtumit hinnata, sest puudus seose hindamiseks vajalik minimaalne teave.

48 teatisest, mille puhul seos reaktsiooni ja ravimi vahel on hinnatud ebatõenäoliseks või mitteseotuks, on 36 teatises kirjeldatud ühte või enamat tõsist kõrvaltoimet. 4 teatises kirjeldati surmaga lõppenud juhte.

* Teadmata vanuses meespatsient sai teadmata näidustusel metoklopramiidi ja suri. Puudulike andmete tõttu ei ole seose hindamine võimalik.
* 62-aastane meespatsient sai müügiloata ravimi kasutamise programmi (*compassionate use*) käigus Philadelphia kromosoom positiivse kroonilise müeloidse leukeemia (KML) raviks nilotiniibi. Patsient kasutas nilotiniibi 7 aastat. Patsiendi anamneesis oli lisaks Crohn'i tõbi, ajuinfarkt, kardiovaskulaarhaigus ja duodenaalhaavand ning kaasuvana kasutas patsient veel antiarütmikume. Patseint suri haiguse süvenemise tõttu. Surma põhjuseks hinnati haiguse progresseerumine, kuna KML on progresseeruva kuluga haigus.
* Teadmata vanuses patsient suri fentanüülimürgistuse tagajärjel. Teave pärineb kirjandusallikast, kus kirjeldati surmaga lõppenud mürgistusjuhte aastatel 2002-2013. Teadmata vanuses patsient sai fentanüüli ja suri ägeda mürgistuse tõttu. Andmed on puudulikud, et seost täpsemalt hinnata.
* 26-aastane meespatsient kasutas estsitalopraami (kaasuva ravimina) ärevuse raviks. Refluksösofagiidi ja kõrvetiste tõttu alustati ravi esomeprasooliga. Patsiendil esines mitmeid kõrvaltoimeid (iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus), neuropsüühilisi sümptomeid (ärevus, depressioon) ja teisi sümptomeid (sinusiit, väsimus, hingeldus, mille alusel diagnoositi astma, põletus- ja torkimistunne kogu kehal, suukuivus, glossiit, palpitatsioonid jt). Sümptomite alusel diagnoositi ärevus somatisatsiooniga. Patsient teostas suitsiidi. Kõrvaltoime teataja hindas kõik nähud esomeprasooliga seotuks. Suitsiid, ärevus, sinusiit, väsimus, astma, somatisatsioon ja palpitatsioonid on seniteadmata kõrvaltoimed esomeprasoolile. Lisaks esinesid patsiendil teadaolevad kõrvaltoimed: depressioon, iiveldus, diarröa, kõhukinnisus, mis võisid põhjustada ka väsimust. Depressioon koos eelnevalt esinenud ärevusega võisid olla ärevuse ja suitsiidi alternatiivsed põhjused. Somatisatsioonihäire võis soodustada nähtude teket. Täpse põhjusliku seose hindamiseks on siiski andmed puudulikud: puudub info sümptomite täpse algusaja kohta, täpsem info seisundite kohta, psühhiaatriline ning hingamis- ja südamehaiguste anamnees ning lahangu tulemus.

Nende juhtude korral esinesid teised riskifaktorid ja kaasuvad haigused või olid andmed puudulikud, et seost adekvaatselt hinnata.

\* WHO põhjusliku seose kriteeriumide kohta loe - <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>

**Kõrvaltoimete liigitamine tõsiseks/mittetõsiseks:**

181-st kõrvaltoime teatisest, mille puhul oli ravimi ja kõrvaltoime vaheline seos kindel, tõenäoline või vähemalt võimalik, sisaldasid:

* 113 teatist tõsist kõrvaltoimet (62,4%), neist 106 teatist ravimitele ja 7 vaktsiinidele
* 68 teatist sisaldas (37,6%) vähemalt ühte mittetõsist kõrvaltoimet (34 teatist ravimitele ja 34 vaktsiinidele)

**Ravimite tõsised kõrvaltoimed**

***Tähelepanu!*** *järgnevalt toodud võimalike kõrvaltoimete ja ravimite vahelise seose interpreteerimisel peab olema ettevaatlik, sest mainitud kõrvaltoimed ei pruugi olla ravimist tingitud ning nende andmete põhjal ei tohi erinevaid ravimeid omavahel võrrelda.*

*Kõrvaltoime teatises esitatud andmed ei pruugi olla piisavad reaktsiooni hindamiseks ja lõplike järelduste tegemiseks.*

*Ravimi kõrvaltoimetest teatamine sõltub paljudest teguritest, nt sellest, kui laialdaselt ravimit kasutatakse, kui pikaajaliselt on ravim juba kasutusel olnud, samuti meedia huvist ravimi vastu ja arstide suhtumisest teatiste saatmisse. Seetõttu kajastavad esitatud andmed ainult osa ravimi kasutamisel ilmnevatest kõrvaltoimetest ja ainult Eesti andmete alusel ei saa tuletada tegelikku kõrvaltoimete esinemissagedust.*

**Surmaga lõppenud reaktsioonid, mille puhul seost ravimi ja reaktsiooni vahel ei saa välistada**

2015 a. teatati 12 korral surmaga lõppenud reaktsioonidest, mille puhul seost ravimi ja reaktsiooni vahel ei saa välistada. Neist 7 teatist edastati müügiloa hoidjate vahendusel ja 5 arstidelt.

7 teatist olid seotud tromboosivastaste ainete rühma kuuluvate ravimitega (2 dabigatraaneteksilaadile, 2 varfariinile, 2 naatriumenoksapariinile ja 1 apiksabaanile). Enamusel surmaga lõppenud juhtudest oli tegemist raskes üldseisundis või tüsistunud raskete kaasuvate haigustega patsientidega, kelle raviks kasutati mitmeid tugevatoimelisi ravimeid.

Esitatud üksikjuhtude põhjal ei saa ravimeid omavahel võrrelda ega põhjapanevaid järeldusi teha.

Dabigatraaneteksilaat

* 70-aastane naispatsient sai dabigatraani kodade virvendusarütmia tõttu alates 2014 a. detsembrist, eelnevalt oli saanud ravi varfariiniga. Dabigatraanravi ajal tekkis surmaga lõppenud verejooks. Kaasuvate haigustena esinesid diabeet ja podagra; kaasuvad ravimid olid insuliin, diklofenak, atorvastatiin, pantoprasool ja metoprolool. Seost dabigatraaniga ei saa välistada.
* 68-aaastane naispatsient sai dabigatraani kodade virvendusarütmia ja pulmonaalembolismi tõttu. Patsiendil tekkis ninaverejooks, mis hinnati mittetõsiseks; ravi dabigatraaniga lõpetati ja asendati enoksapariiniga. Samal päeval tekkis patsiendil surmaga lõppenud ajuhemorraagia. Kaasuvateks ravimiteks olid digoksiin, karvedilool, ramipriil ja torasemiid. Seost dabigatraaniga ei saa välistada.

Varfariin

* 76-aastane meespatsient kasutas varfariini teadmata ajast (vähemalt 1 aasta vältel), teadmata annuses (vastavalt INR väärtustele) müokardiinfarkti, virvendusarütmia ja ajuinfarkti tõttu. Patsiendil tekkis hemorraagiline sündroom (hematuuria, veri kõhuõõnes, sooleseina hemorraagiline nekroos), INR oli mõõtmatu. Patsient sai haiglas raviks konakiooni ja värskelt külmutatud plasmat, kuid suri. Seost varfariiniga ei saa välistada.
* 75-aastane meespatsient kasutas kodade virvendusarütmia tõttu varfariini. Patsiendil esinesid kaasuvana hüpertooniatõbi ja podagra, mille tõttu kasutas telmisartaani, allopurinooli ja bisoprolooli. 9 kuud pärast varfariinravi alustamist kaotas patsient teadvuse ja hospitaliseeriti kiirabiga. KT uuringu põhjal diagnoositi ulatuslik ajusisene verevalum läbimurdumisega vatsakeste süsteemi. Patsient oli haiglas komatoosses, üliraskes seisundis; sai sümptomaatilist ravi, suri. Kõrvaltoime teket võis soodustada hüpertooniatõbi, kuid seost varfariiniga ei saa välistada .

Naatriumenoksapariin

* 64-aastane meespatsient sai südamelihase infarkti tõttu antikoagulantravi, lisaks kasutas atsetüülsalitsüülhapet. Antikoagulantravi kasutamise kestus on teadmata. Patsiendil tekkis teadvushäire, mille tõttu ta hospitaliseeriti. KT-uuringul diagnoositi intratserebraalne hemorraagia murdumisega vatsakestesse. Patsient suri 2 päeva pärast hospitaliseerimist.
* 83-aastane naispatsient sai antikoagulantravi trombemboolia vältimiseks varem läbipõetud ajuinfarkti ja paroksüsmaalse virvendusarütmia tõttu. Patsient kasutas lisaks atsetüülsalitsüülhapet. 3 päeva pärast antikoagulantravi algust diagnoositi KT-uuringu põhjal ulatuslik subduraalne hematoom bilateraalselt. Patsient suri. Patsiendil esinesid ka teised hematoomi riskifaktorid: hüpertensioon, korduvad kukkumised, kõrge iga), kuid ei saa välistada seost antikoagulantraviga.

Apiksabaan

* 84-aastane naispatsient sai apiksabaani teadmata näidustusel. 8 kuud hiljem tekkis ajuhemorraagia. Apiksabaanravi lõpetati, kuid patsient suri mõne päeva pärast. Andmed on selle juhtumi puhul puudulikud, kuid antikoagulatiivse toime tõttu ei saa seost apiksabaaniga välistada.
* Teadusartiklil põhinev surmaga lõppenud teatis paljude epilepsiaravimite foonil tekkinud ravirefraktaarsete krampide, liigutushäirete ja hingamispuudulikkuse kohta vastsündinul. Geenimutatsiooniga vastsündinul esinesid neonataalne epileptiline entsefalopaatia, mitmed kaasasündinud väärarengud ja liigutushäired. Hingamispuudulikkus tekkis pigem täpsustamata respiratoorse haigestumise tüsistusena.

Kasvajavastased ained ja immunosupressandid

* 69-aastane meespatsient sai pea- ja kaelavähi tõttu tsetuksimabi ja kiiritusravi. Täpsustamata ajal tekkis patsiendil palavik ja ta suri haiglas. Surma põhjustas tuumori rebenemine ja sepsis, mis tekkisid 6 päeva pärast viimast tsetuksimabi annust. Kõrvaltoimetena on loetletud sepsis, jõudluse langus, kiiritusmukosiit ja kiiritusdermatiit, mille seost raviga ei saa välistada.
* 51-aastasel meespatsiendil tekkis ibrutiniibi kasutamise ajal Richteri sündroom (juhtu on kirjeldatud tõsiste seniteadmata kõrvaltoimete lõigus).
* 72-aastasel meespatsiendil kasutati reumatoidartriidi raviks metotreksaati, etanertsepti ja prednisolooni. Reumatodiartriidi tüsistusena oli tekkinud neerude amüloidoos ja I astme krooniline neerupuudulikkus. Kaasuvana esinesid hüpertensioon ja glükokortikoididest indutseeritud raskekujuline osteoporoos. Patsient haigestus kopsupõletikku, lisandus õhupuudus, äge hingamispuudulikkus ja süvenes neerupuudulikkus ning haige suri. Immunosupresseeritud patsientidel on infektsioonid sagedaseks kõrvaltoimeks.
* 58-aastane patsient kasutas psoriaatilise artriidi raviks adalimumabi ja leflunomiidi ning diklofenakki. Tekkis surmaga lõppenud müokardiinfarkt. Seos adalimumabi ja dikolofenakiga on võimalik, kuigi patsiendil esines ka mitmeid teisi müokardiinfarkti riskifaktoreid (sh ülekaalulisus, kõrgvererõhutõbi).

**Kõrvaltoimed ravimrühmade kaupa**

Alljärgnev kokkuvõte on ravimite ja vaktsiinide kõrvaltoime teatiste kohta, mille puhul ravimi ja kõrvaltoime vaheline seos on hinnatud vähemalt võimalikuks.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ATC kood | Ravimrühm | Tõsiste teatiste arv | Mittetõsiste teatiste arv  |
| A10 | Diabeedi raviks kasutatavad ained | 2 | 0 |
| B01 | Tromboosivastased ained | 25 | 0 |
| B01 + M01a | Tromboosivastased ained + mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained\* | 1 | 0 |
| B01 + M01 + C10 | Tromboosivastased ained + mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained + lipiidisisaldust muutvad ained | 1 | 0 |
| B03 | Aneemiavastased preparaadid | 0 | 1 |
| B05 | Vereasendajad ja perfusioonilahused  | 0 | 1 |
| C01B | Antiarütmikumid, I ja III klass | 2 | 0 |
| C02 + L03 | Hüpertensioonivastased ained + immunostimulaatorid | 1 | 0 |
| C07 | Beetablokaatorid | 1 | 1 |
| C09 | Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained | 1 | 3 |
| C10 | Lipiidisisaldust muutvad ained | 1 | 2 |
| D01 | Seenevastased ained dermatoloogiliseks kasutamiseks | 0 | 1 |
| D10 | Aknevastased preparaadid | 2 | 1 |
| G01 | Günekoloogias kasutatavad antiseptilised ja infektsioonivastased ained | 0 | 2 |
| G02 | Teised günekoloogias kasutatavad ained | 5 | 0 |
| G03 | Suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid | 5 | 1 |
| H01 | Hüpofüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid | 1 | 0 |
| H02 | Kortikosteroidid süsteemseks kasutamiseks  | 1 | 1 |
| H03 | Kilpnäärme ravi | 0 | 1 |
| J01 | Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks | 3 | 3 |
| J05 | Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks | 1 | 0 |
| J06 | Immuunseerumid ja immunoglobuliinid | 1 | 1 |
| J07 | Vaktsiinid\*\* | 7 | 34 |
| L01 | Kasvajavastased ained\*\*\* | 19 | 0 |
| L03 | Immunostimulaatorid | 3 | 1 |
| L04 | Immunosupressandid | 10 | 2 |
| L04 + L01 + B01 | Immunosupressandid + kasvajavastased ained + Tromboosivastased ained | 1 | 0 |
| L04 + M01 | Immunosupressandid + mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained | 1 | 0 |
| L04 + H02 | Immunosupressandid + kortikosteroidid süsteemseks kasutamiseks | 2 | 0 |
| M01 | Mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained | 2 | 4 |
| M01 + H02 | Mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained + kortikosteroidid süsteemseks kasutamiseks | 1 | 0 |
| M01 + A07 | Mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained + kõhulahtisuse-, soolepõletiku- ja sooleinfektsioonivastased ained | 1 | 0 |
| M05 | Luuhaiguste raviks kasutatavad ained | 3 | 0 |
| N02 | Analgeetikumid | 1 | 2 |
| N03 | Epilepsiavastased ained | 2 | 1 |
| N04 | Parkinsonismivastased ained | 2 | 0 |
| N03 + N04 | Epilepsiavastased ained + parkinsonismivastased ained | 1 | 0 |
| N06 | Psühhoanaleptikumid | 2 | 1 |
| R01 | Nasaalsed preparaadid | 0 | 1 |
| R03 | Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained | 1 | 2 |
| V01 | Allergeenid | 0 | 1 |

a kahe või enama ravimrühma kombinatsioon (nt B01 + M01)tähendab seda, et kõrvaltoime teatis(tes) on reaktsiooni seostatud enam kui ühe ravimiga.

\* Tromboosivastaste ravimitega seotud suhteliselt suur teatiste arv võib olla tingitud mitmest võimalikust põhjusest, näiteks patsientide raske üldseisund, kõrge vanus, kaasuvad haigused ja teised samal ajal kasutatavad ravimid ning mitmete kardiovaskulaarsete riskifaktorite olemasolu.

\*\* Vaktsiinide kasutamisega seoses teatatud kõrvaltoimetest on ülevaade toodud allpool.

\*\*\* Kasvajavastased ained ja immunosupressandid on väga spetsiifilised ravimid ning neil on teadaolevalt palju tõsiseid kõrvaltoimeid.

**Ravimite seniteadmata võimalikud kõrvaltoimed**

Seniteadmata kõrvaltoimeteks liigitatakse sellised ravimi kasutamisel ilmnevad reaktsioonid, mida ei ole varem piisava sagedusega ilmnenud ning nende seos ravimiga ei ole kindel, mistõttu ei ole neid ka ravimiinfodes (ravimi omaduste kokkuvõte/pakendi infoleht) kirjeldatud. Turuletulekujärgselt ongi peamine rõhk selliste kõrvaltoimete avastamisel. Kui mõnest kõrvalnähust teatatakse sagedamini ja hinnangu tulemusel selgub, et kõrvalnähu ja ravimi vahel on kindel seos, siis see kõrvaltoime lisatakse ravimi omaduste kokkuvõttesse.

Alljärgnevalt on toodud tõsiste juhtude loetelu, mille puhul ravimi ja reaktsiooni tekke vahel esines vähemalt ajaline seos. Mainitud reaktsioonid ei pruugi olla ravimist tingitud ning nende andmete põhjal ei tohi/ei saa erinevaid ravimeid omavahel võrrelda või anda hinnanguid nimetatud ravimitele.

Totsilizumab / juuste ning ripsmete väljalangemine

Rosuvastatiin / bronhiaalastma

Ibrutiniib / Richteri transformatsioon (verevähi tüübi muutus)

Ulipristaal / subkutaansed abstsessid (mädakolded)

Desmopressiin / müokardiinfarkt

Dabigatraan / kopsupõletik

**Totsilizumab / juuste ning ripsmete väljalangemine**

* 18-aastasel naispatsiendil tekkis spondüloartriidi ravi ajal totsilizumabi üle 1-aastase kasutamise järel juuste ja ripsmete väljalangemine. Anamneesis olid spondüloartriit, gastroduodeniit ja allergiline riniit. Paranemise, kõrvaltoime ravi ning totsilizumabi jätkamise kohta teave puudub. Kõrvaltoimed on seniteadmata, seos võimalik (ei saa välistada), seose hindamiseks on andmeid vähe.

**Rosuvastatiin / bronhiaalastma**

* 78-aastane naispatsient alustas hüperkolesteroleemia ravi rosuvastatiiniga. Kaasuvate ravimitena kasutas olmesartaani, amlodipiini, bisoprolooli, atsetüülsalitsüülhapet ja omeprasooli. 12 tundi pärast ravi alustamist rosuvastatiiniga tekkis patsiendil bronhiaalastma hoog, mille tõttu ta vajas ravi erakorralise meditsiini osakonnas. Tõenäoliselt oli tegemist bonhospasmiga. Ravi kahtlustatava ravimiga lõpetati. Bronhiaalastma/bronhospasm ei ole rosuvastatiini teadaolev kõrvaltoime. Jääb kahtlus ülitundlikkusreaktsioonile, mis on teadaolev kõrvaltoime.

**Ibrutiniib / Richteri transformatsioon**

* 51-aastane patsient sai patsiendiprogrammi käigus kroonilise lümfoidse leukeemia (KLL) raviks ibrutiniibi. Patsiendil ei olnud saavutatud head ravivastust teistele ravimitele, esines väga kõrge lümfotsüütide arv (150 000/mcl), raskekujuline organomegaalia, trombotsütopeenia ja ta vajas vereülekandeid aneemia tõttu. Patsient reageeris ravile ibrutiniibiga hästi (lümfotsüütide arv ei suurenenud oluliselt ravi algul ja vähenes kuni 14000/mcl; aneemia ja trombotsütopeenia vähenesid ning patsient ei vajanud täiendavalt vereülekandeid; ka organomegaalia vähenes, välja arvatud splenomegaalia). Täpsustamata ajal tekkis patsiendil tuumori lüüsi sündroom ja hiljem Richteri transformatsioon, mille tõttu patsient suri. Richteri transformatsioon ei ole loetletud ibrutiniibi kõrvaltoimena, küll võib esineda haiguse muutumist agressiivsemaks kasvajaks.

**Ulipristaal / subkutaansed abstsessid**

* 31-aastane naispatsient sai emakamüoomi tõttu ulipristaali. Ravi ajal tekkisid patsiendil abstsessid jäsemetel, seljal ja tuharatel; kogu keha sügelus ja akne näol. Kõrvaltoimed möödusid ravi lõpetamisel, abstsessid vajasid süsteemset ja lokaalset antibiootikumravi. Subkutaansed abstsessid on hinnatud tõsisteks, seniteadmata kõrvaltoimeteks.

**Desmopressiin / müokardiinfarkt**

* 80-aastane naispatsient hospitaliseeriti parema põlveliigese plaaniliseks endoproteesimiseks. Analüüsides oli trombotsüütide agregatsiooninäitaja langenud, seetõttu ordineeriti patsiendile desmpopressiini. Desmopressiini infusiooni järgselt tekkis patsiendil äkki halb enesetunne, nõrkus, kahvatus, higistamine, vererõhu langus (süstoolne rõhk 50 mmHg). Elektrokardiogrammi leid viitas ST elevatsiooniga müokardiinfarktile. Kõrvaltoime tõttu tehti patsiendile infusioone, hepariinravi, morfiini, hapnikravi. Perkutaansel koronaarinterventsioonil leiti okluseeriv tromb vasaku koronaararteri eesmises vatsakestevahelises harus, mida aspireerida ei õnnestunud. Koronaari haru stenditi, mille järgselt oli valendik sile ja verevool hea. Kõrvaltoime oli patsiendile eluohtlik ja pikendas haiglaravi; patsient paranes. Seost kahtlustatava ravimiga ei saa välistada, kuigi esines ka teisi riskifaktoreid. Trombotsüütidede agregatsiooni inhibeerimine võis olla seotud lisaks MSPVA raviga. Patsiendil oli anamneesis ka progresseeruv stenokardia (2 päeva enne müokardiinfarkti) ja aordistenoos. Mõlemad diagnoositi pärast juhtumit. Angiograafiliselt esines ühe veresoone kahjustus. Lisaks manustati desmopressiini ka ettenähtust pisut suuremas annuses. Desmopressiini ravimiinfos ei ole müokardiinfarkti kõrvaltoimena välja toodud, kuid transitoorne vererõhu langus on kirjeldatud. Arvestades desmopressiini toimet (koagulatiivse aktiivsuse suurendamine), on seos võimalik.

**Dabigatraan / pneumoonia**

* 86-aastane meespatsient sai dabigatraani insuldi profülaktikaks kodade virvendusarütmia tõttu. Patsiendil tekkis pulmonaalne emboolia ja bakteriaalne pneumoonia, mille tõttu ta vajas haiglaravi. Kaasuvana kasutas patsient ramipriili, verapamiili ja tsüproterooni. Anamneesis esines eesnäärmevähk, mis oli piirdunud ja opereeritud 10 aastat tagasi. Anamneesis oli ka läbipõetud ajuinfarkt. Arsti hinnangul unustas patsient mõnikord dabigatraani võtta 2 korda päevas. Seost ravimiga (ebaefektiivsus) ei saa välistada, kuigi kaasnesid teised riskifaktorid (sugu, vanus, eelnev ajuinfarkt, FA, ravimi annuse vahelejätmine). Pneumoonia hinnati seniteadmata kõrvaltoimeks, kuid tõenäoselt oli tegemist pigem kopsuemboolia tüsistusega.

# Vaktsiinide kõrvaltoimed

2015. aastal saadeti Ravimiametile 42 teatist vaktsiinide võimalike kõrvaltoimete kohta. Neist 41 juhul hinnati seos vaktsiiniga vähemalt võimalikuks. 6 teatises kirjeldati tõsiseid reaktsioone. Kokku väljastati Eestis hulgimüügist apteekidele ja haiglatele 2015. aastal ligi 380 000 vaktsiiniannust. Arvestades vaktsiinide kasutuse ulatust ja kõrvaltoimete arvu, võib öelda, et vaktsiinid on väga ohutud ravimid. Nende kasutamisest saadav kasu (haiguse ärahoidmine) ületab kindlalt võimalikud ohud.

**Immuniseerimiskava vaktsiinid lastel**

Tuberkuloosi nõrgestatud elusvaktsiin (2 teatist, neist 1 tõsine)

* mädane lümfandeniit, mis vajas kirurgilist ravi. Mädane lümfadeniit on tuberkuloosivastase vaktsiini teadaolev kõrvaltoime.
* 2-kuusel lapsel (hilisem vaktsineerimine ei olnud meditsiinilisel põhjusel) tekkis vaktsineerimisjärgsel õhtul kramplik lohutamatu nutt ja palavik 38,5 °C. Kõik nähud möödusid ilma ravita 48 tunniga. Kõrvaltoime hinnati mittetõsiseks, seos vaktsiiniga on võimalik.

B-hepatiidi vaktsiin (1 teatis, tõsine)

* - lokaalne turse ja infiltraat piiritletud "kirss-tsüanootiliste" laikudega, imik vajas haiglaravi.

Rotaviiruse nõrgestatud elusvaktsiin (4 teatist, mittetõsised)

* 3 juhul esines kõhulahtisus, ühel juhul lisaks ka oksendamine, kõhuvalu ja toidu tagasiheide;
* 1 juhul muutus laps pärast rotaviiruse vaktsiini 2. doosi väga rahutuks, rabeles ja nuttis lohutamatult. Samas selgus hiljem, et laps sai samal päeval ka difteeria, teetanuse, läkaköha, poliomüeliidi, *Haemophilus influenza B* kompleksvaktsiini. Seetõttu võis tekkinud seisund olla seotud mõlema vaktsiiniga.

Difteeria, teetanuse, läkaköha vaktsiin (2 teatist, mittetõsised)

* dissotsiatiivne motoorne häire;
* palavik ja krambid (epilepsia eelnevalt anamneesis, kuid krampide ravi piirdus palaviku alandamisega).

Difteeria, teetanuse, läkaköha, poliomüeliidi vaktsiin (2 teatist, mittetõsised reaktsioonid)

* 2 süstekoha reaktsiooni, millega ühel juhul kaasnes palavik.

Difteeria, teetanuse, läkaköha, poliomüeliidi, *Haemophilus influenza B* vaktsiin (7 teatist, neist 1 tõsine)

* 6 juhul esinesid süstekoha reaktsioonid, 4 juhul kaasnes palavik, 1 juhul rahutu uni; 1 juht hinnati tõsiseks, kuna tekkis abstsess ning mädakolle avati kirurgiliselt;
* 1 juhul esinesid nutuga krambid (lapsevanem kahtlustas krampe, neuroloog epilepsiat siiski ei diagnoosinud, ajaline seos vaktsineerimisega jäi ebaselgeks).

Difteeria, teetanuse, läkaköha, poliomüeliidi, *Haemophilus influenza B* vaktsiin + rotaviiruse elus nõrgestatud vaktsiin (2 teatist, mittetõsised)

* vaktsinatsiooni järgselt oksendamine, isutus ja kerge palavik.
* kõhulahtisus, mis möödus koduse probiootikum-raviga.

Difteeria, teetanuse, läkaköha, poliomüeliidi, *Haemophilus influenza B* vaktsiin + B-hepatiidi vaktsiin (1 teatis, mittetõsine)

* vaktsinatsioonijärgselt korduvalt hingeldus, hüsteeriline nutt.

Leetrite, mumpsi ja punetiste vaktsiin (12 teatist, neist 1 tõsine)

* 1-aastasel lapsel tekkis palavik ja multiformne erüteem (reaktsioon kuulub meditsiiniliselt oluliste kõrvaltoimete nimekirja). Laps vajas raviks palavikualandajaid, antihistamiinikume ja hormoonsalvi lokaalselt.
* 8 kõrvaltoime teatist on seotud koolis toimunud vaktsineerimisjärgsete reaktsioonidega 13-aastastel lastel. Neist 5 juhul viibisid lapsed ka haiglas jälgimisel, kuid ühelgi juhul ei diagnoositud anafülaktilist šokki ega esinenud reaalselt eluohtlikku seisundit. Pigem oli tegemist vaktsinatsioonile kui protseduurile tekkinud psühhogeense reaktsiooniga.
* 3 juhul esines palavik, 2 juhul oli lisaks nahalööve ja ühel juhul 1-aastasel lapsel munandi turse. Kõik nähud möödusid ilma spetsiifilise ravita.

Teetanuse vaktsiin, adsorbeeritud difteeria vaktsiin (2 teatist, mittetõsised)

* süstekoha reaktsioonid, ühel juhul lisaks peavalu, loidus ja nõrkus ning teisel juhul üldine halb enesetunne ja silmade valulikkus.

**Muud vaktsiinid**

Gripivaktsiin (5 teatist, neist 2 tõsised)

* 2 juhul teavitati vaktsineerimise ebaefektiivsusest (neist ühel juhul diagnoositi laboratoorselt A-gripp; teise juhu kohta info laboratoorse uuringu kohta puudub, tegemist on müügiloa hoidja kaudu edastatud patsiendi teatisega, mis on meditsiinilise kinnituseta). Mõlemad juhud hinnati tõsisteks.
* patsiendi teatis - vaktsineerimise järgselt köha, kurgu-, pea- ja lihasvalu, nohu, palavik, iiveldus, pearinglus ja kõhulahtisus. Tekkinud reaktsioonide seost vaktsineerimisega ei saa täielikult välistada, kuid kaasuvate haiguste (antibiootikumravi ebaselge infektsiooni raviks, migreen) tõttu ei saa seost täpsemalt hinnata.
* mittetõsistest reaktsioonidest esines ühel juhul palavik ja teisel juhul süstekoha reaktsioon.

Puukentsefaliidi inaktiveeritud koguviirus (2 teatist, mittetõsised):

* süstekoha reaktsioonid, üldnähud (kerge palavik, üldine nõrkus ja jõuetus, lihasvalud).

**Kõrvaltoime teatised patsientidelt**

Patsiendi teatiste arv on aasta-aastalt suurenenud - 2015. a edastati 48 teatist.

Patsiendid edastasid otse Ravimiametile 35 teatist, neist 24 teatist patsientide poolt neil endil ilmnenud kõrvaltoimetest ja 11 teatist lapsevanemate/sugulaste poolt lapsel/lähedasel ilmnenud kõrvaltoimetest. Ühel juhul edastas patsient teatise proviisori abiga (mõnel juhul võis proviisor kõrvaltoimest teatamisel abiks olla ilma seda teatisele märkimata).

35 teatisest neljas kirjeldati **tõsist** kõrvaltoimet. Kahel juhul ei olnud teatist võimalik hinnata andmete vähesuse tõttu. Meditsiinilise kinnituse saime arstilt kahel juhul ning neist ühe puhul on seos ravimi ja reaktsiooni puhul tõenäoline (intrauteriinse hormonaalse rasestumisvastase vahendi kasutamisel tekkis munasarja tsüst ja äge kõhuvalu; rasestumisvastane vahend eemaldati).

13 juhul saime arstilt **meditsiinilise kinnituse**, neist kahel juhul hindasime kõrvaltoime ravimiga mitteseotuks. 22 teatist jäid meditsiinilise kinnituseta järgmistel põhjustel: patsient ei andnud nõusolekut arstiga ühendust võtta, ei saanud arstiga ühendust, arst ei kinnitanud reaktsiooni olemasolu (patsient ei pöördunud arsti poole) või arst välistas seose ravimiga (arvestades patsiendi haiguste anamneesi ja teisi kasutatud ravimeid).

Müügiloa hoidjale edastas teatise 13 patsienti. Kõik müügiloa hoidjale edastatud patsiendi teatised olid tõsised, kuid ilma arsti meditsiinilise kinnituseta. 5 teatist oli puudulike andmetega ning seost reaktsiooni ja ravimi vahel ei olnud võimalik hinnata, 2 teatise puhul hinnati seos ravimi ja reaktsiooni vahel ebatõenäoliseks.

Kõige sagedamini teatasid patsiendid vaktsiinide kasutamise järgselt ilmnenud reaktsioonidest (11 teatist) – palavik, süstekoha reaktsioonid, süsteemsed reaktsioonid (peavalu, kõhulahtisus, hingeldus, hüsteeriline nutt, loidus, nõrkus või viirusinfektsioon). Kõik teatatud reaktsioonid olid klassifikatsiooni järgi mittetõsised, kuigi patsientidele võisid need tunduda ebameeldivate ja tõsistena.

Patsiendi saadetud kõrvaltoime teatisest on rohkem kasu siis, kui Ravimiamet saab küsida raviarstilt lisaandmeid ja meditsiinilist kinnitust, mis aitavad paremini hinnata võimaliku kõrvaltoime ja ravimi vahelist seost. Selleks peavad patsiendid lubama Ravimiametil arstiga ühendust võtta. Häirivast kõrvaltoimest peab arstile rääkima, sest kõrvaltoime võib vajada ravi, ravimi annus vähendamist või ravim teisega asendamist. Tekkinud reaktsioon võib olla uus haigusseisund, mis võib omakorda vajada (teistsugust) ravi. Patsiendil on seda raske endal hinnata. Omaalgatuslikku ravi katkestamist või annuse vähendamist tuleb vältida, sest nii võib põhihaigus süvendada.

**Kõrvaltoimete oodatav teatamise sagedus**

Seniteadmata kõrvaltoimete õigeaegseks avastamiseks tuleks rahvusvahelise kogemuse põhjal saada iga-aastaselt 200 kõrvaltoime teatist 1 miljoni elaniku kohta, neist 30% või enam peaksid olema võimaliku tõsise kõrvaltoime kohta ning enam kui 10% arstidest peaks teatama vähemalt ühest kõrvaltoimest.

2015. aastal oli Eesti kõrvaltoime teatiste arv keskmiselt 175 teatist/miljoni elaniku kohta. Arvestades, et Eestis on elanikke u. 1,3 miljonit, võiks aastas olla kõrvaltoime teatisi 260.

Hindame kõrgelt kõigi panust, kes on senini meile olulist infot võimalike kõrvaltoimete kohta edastanud.

**Kuidas teatada kõrvaltoimest**

Kõige lihtsam on kõrvaltoimest teatada Ravimiameti veebilehe kaudu täites elektroonilise teatise meie kodulehel (<http://www.ravimiamet.ee/ravimi-korvaltoime-teatis>), kus on eraldi vormid ja juhendid patsiendile ja arstile.
Kõrvaltoimest võib Ravimiametit teavitada ka e-kirja (pharmacovig@ravimiamet.ee), faksi (7 374 142) või posti (Nooruse 1, 50411 Tartu) teel.

Täiendav teave:
e-post: pharmacovig@ravimiamet.ee
telefon: 7 374 140