


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος 

Ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακευτικής Ιατρικής
5^η Ημερίδα Φαρμακοεπαγρύπνησης ΕΛ.Ε.Φ.Ι.
& Safety Risk Communication Workshop 2023
«Νέες απαιτήσεις, τεχνολογίες, ευκαιρίες και προκλήσεις στην
Φαρμακοεπαγρύπνηση»

**Φαρμακοεπιδημιολογία, Επιτήρηση κινδύνων και
Ενεργή Φαρμακοεπαγρύπνηση**

Χρήστος Κοντογιώργης
Επίκουρος Καθηγητής
Αθήνα 26-05-2023

1

 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος 


1. Εισαγωγή
2. Μελέτη μέσα από τα δεδομένα Ηλ. Συνταγογράφησης
3. Μελέτη με ερωτηματολόγια
4. Μελέτη με χρήση βάσεων δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης
5. Αντί επιλόγου...

2

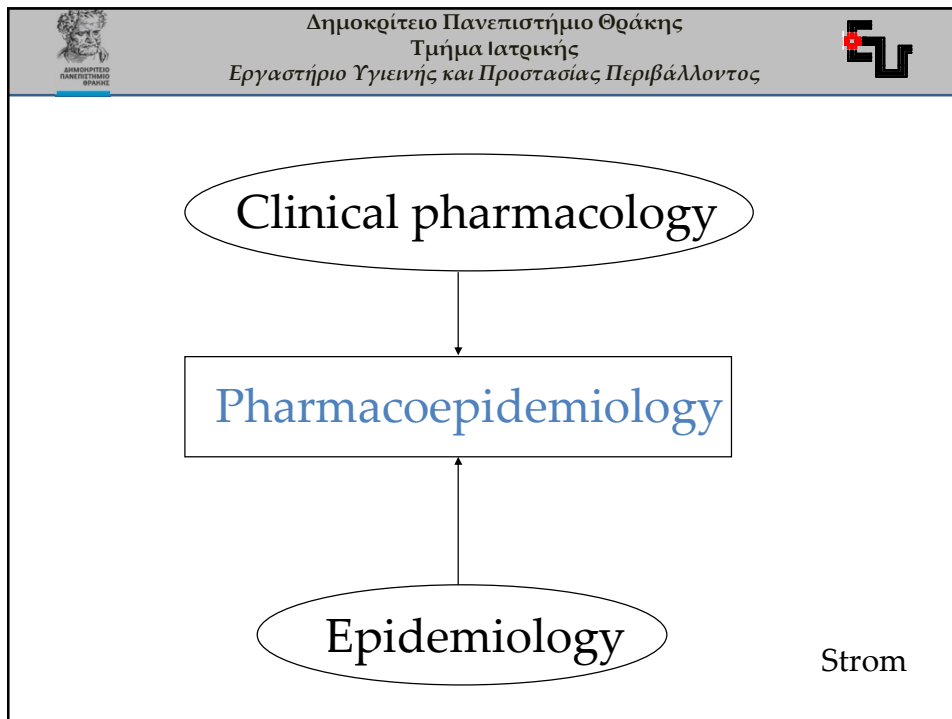
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος

“Η μελέτη της χρήσης και των παρενεργειών των
φαρμάκων σε μεγάλο αριθμό ανθρώπων”



Strom



3



4




 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
 Τμήμα Ιατρικής
 Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος
 


Φαρμακοεπιδημιολογία

- ✓ Φαρμακοεπαγρύπνηση
- ✓ Φαρμακο-οικονομία
- ✓ Οργανωμένες Φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες

5

5


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
 Τμήμα Ιατρικής
 Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος
 




RWD - Πηγές δεδομένων:


- ❖ Πραγματικές κλινικές μελέτες
- ❖ Μητρώο Ασθενών
- ❖ Βάσεις δεδομένων από Ασφαλιστικά Ταμεία
- ❖ Ερωτηματολόγια
- ❖ Ιατρικοί φάκελοι
- ❖ Δεδομένα Συνταγογράφησης

6

6



Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος



1. Εισαγωγή
2. Μελέτη μέσα από τα δεδομένα Ηλ. Συνταγογράφησης
3. Μελέτη με ερωτηματολόγια
4. Μελέτη με χρήση βάσεων δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης
5. Αντί επιλόγου...

7



Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος



Current Drug Safety, xxx, xx, 1-7 1

RESEARCH ARTICLE

Investigating Potential Drug-Drug Interactions from Greek e-Prescription Data

Panagiotis-Nikolaos Lalagkas^{1,8}, Georgios Poulentzas^{1,8}, Lampros Tsiolis², Eleftherios Berberoglou¹, Dimitra Hadjipavlou-Litina², Antonios Douros^{3,4,5}, Christos Kontogiorgis¹ and Theodoros Constantinides¹

¹Laboratory of Hygiene and Environmental Protection, Department of Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece; ²Division of Pharmaceutical Chemistry, Department of Pharmacy, Aristotle University of Thessaloniki, Greece; ³Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec; ⁴Departments of Epidemiology and of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec; ⁵Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Abstract: *Background:* The prevalence of potential drug-drug interactions (pDDIs) is indicative of the prevalence of actual drug-drug interactions and prescription quality. However, they are significantly understudied in Greece.

Objective: The objective of the study was to determine the prevalence of pDDIs among outpatients and identify factors associated with their occurrence.

Methods: Anonymous e-prescription data between 2012 and 2017 were obtained from community pharmacies in Thessaloniki, Greece. Patients taking more than one medication for at least three months were included. pDDIs were identified and categorized depending on their clinical significance using Drug-Interactions Classifier. Crude and adjusted odds ratios (ORs) with accompanying 95% confidence intervals (CIs) of risk factors of pDDIs occurrence were identified using multivariable logistic regression.

Results: During the study period, 6,000 anonymous e-prescriptions (1,000 per year) satisfying the inclusion criteria were collected. The overall prevalence of major pDDIs was 17.4% (63.0% for moderate pDDIs). The most common major pDDIs were between amlodipine and simvastatin (22.8% of major interactions), followed by clopidogrel and omeprazole (6.4% of major interactions). Polypharmacy (≥5 simultaneously received medications) was associated with an increased risk of major pDDIs (adjusted OR, 5.72; 95% CI, 4.87-6.72); no associations were observed regarding age, sex, and number of prescribing physicians.

Conclusion: The prevalence of pDDIs in this study was higher than previously reported in other European countries, with polypharmacy being a potential risk factor. Those results argue for a need for improvement in the area of prescribing in Greece.

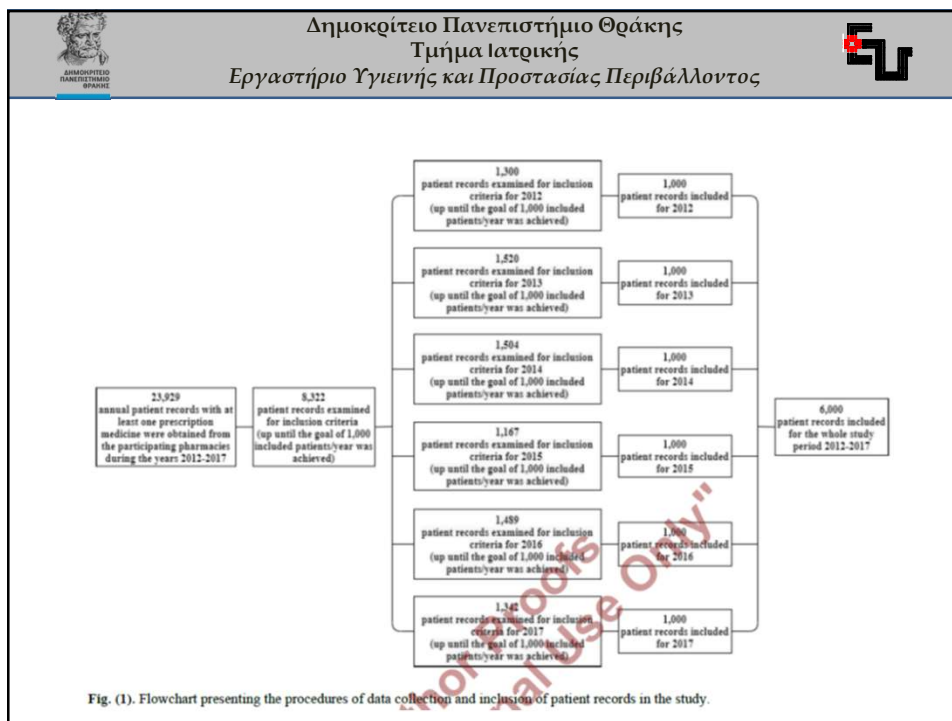
ARTICLE HISTORY

Received: December 14, 2020
Revised: May 24, 2021
Accepted: June 15, 2021

DOI:
10.2174/137480031899621084111921

© 2021 The Author(s).
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

8



9





 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
 Τμήμα Ιατρικής
 Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος

Table 3. Association between patient characteristics and risk of major pDDIs*.

Factors	Crude Odds Ratio (95% CI**)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)
Gender	-	-
Female	Reference	Reference
Male	1.19 (1.04 - 1.37)	1.14 (0.99 - 1.32)
Age (years)	-	-
<65	Reference	Reference
≥65	1.34 (1.16 - 1.54)	1.01 (0.87 - 1.18)
Number of prescribers	-	-
1 prescriber	Reference	Reference
Multiple prescribers	1.22 (1.07 - 1.40)	0.93 (0.80 - 1.07)
Number of medicines	-	-
2-4 medicines	Reference	Reference
5 or more medicines (polypharmacy)	5.68 (4.85 - 6.64)	5.72 (4.87 - 6.72)



*Potential Drug-Drug Interactions.
**Confidence Interval.

10


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος 

1. Εισαγωγή
2. Μελέτη μέσα από τα δεδομένα Ηλ. Συνταγογράφησης
3. **Μελέτη με ερωτηματολόγια**
4. Μελέτη με χρήση βάσεων δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης
5. *Αντί επιλόγου...*

11


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος 

**IMPACT OF THROMBOCYTOPENIA SYNDROME (TTS) COMMUNICATION
FOR COVID-19 ADENOVIRUS VECTOR VACCINES ON THE KNOWLEDGE,
ATTITUDES AND PRACTICES OF EUROPEAN HEALTHCARE
PROFESSIONALS**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

SPECIFIC CONTRACT
No 02
implementing framework contract No EMA/2018/23/PE

12

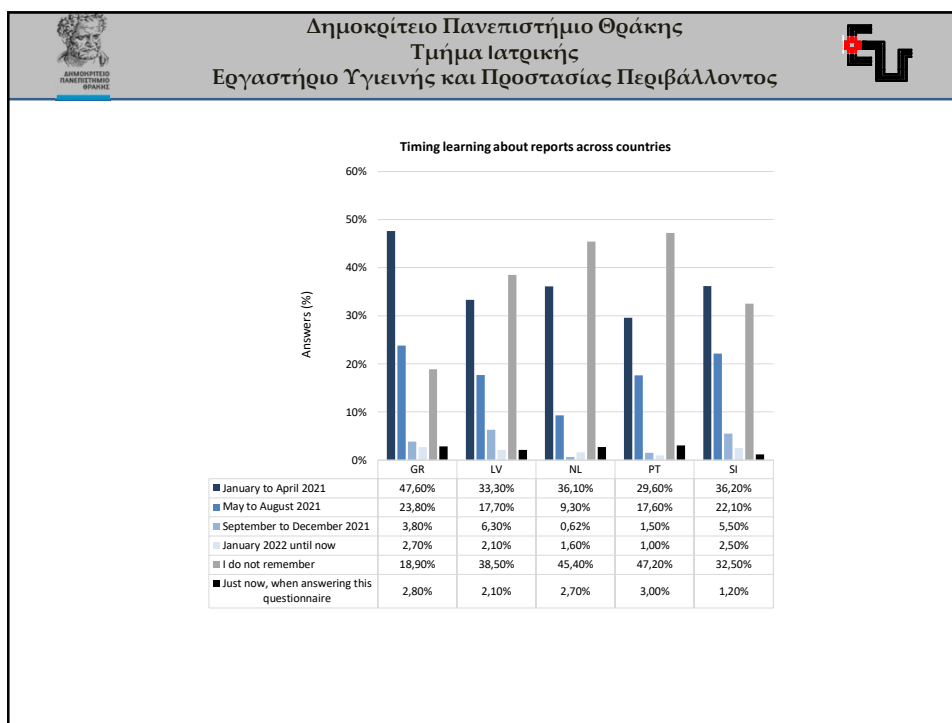


Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος





- ✓ Awareness about the TTS risk of adenoviral vector vaccines
- ✓ Gaps in healthcare professionals' knowledge as to its signs and symptoms, its outcomes, as well as to perceptions of risk factors.
- ✓ Healthcare professionals report a clear preference for national guidelines as source of risk information about COVID-19 vaccines, with the actual use of the EMA information.
- ✓ Moderate to high awareness about the regulatory measures established by the European Medicines Agency in 2021, with variability across countries.

13





14


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
 Τμήμα Ιατρικής
 Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος
 

1. Εισαγωγή
2. Μελέτη μέσα από τα δεδομένα Ηλ. Συνταγογράφησης
3. Μελέτη με ερωτηματολόγια
4. **Μελέτη με χρήση βάσεων δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης**
5. *Αντί επιλόγου...*



15


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
 Τμήμα Ιατρικής
 Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος
 

**«Προφίλ ασφαλείας των αναστολέων PCSK9: Μελέτη
 φαρμακοεπαγρύπνησης βασιζόμενη σε Δεδομένα Πραγματικού Κόσμου
 ανακτημένα από τη βάση δεδομένων του Αμερικανικού Οργανισμού
 Φαρμάκων FDA (FAERS)»**

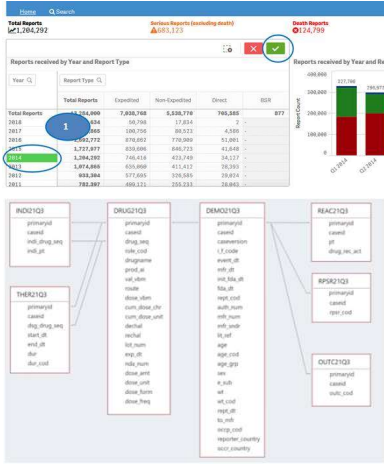
Φωτεινή Δερμίκη, Φαρμακοποιός, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια,
 ΠΜΣ: «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: Κοινωνική Ιατρική και Φαρμακευτική Φροντίδα»
 Dr Antonios Douros, Assistant Professor, McGill University, Canada

16




Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος


FAERS: Το εργαλείο της ενεργής φαρμακοεπαγρύπνησης

- ✓ Η FAERS (FDA Adverse Event Reporting System): Βάση δεδομένων που χρησιμοποιείται για την αναγνώριση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.
- ✓ Περιλαμβάνει αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από πολλές πηγές, όπως γιατρούς, φαρμακοποιούς, ασθενείς και άλλους εργαζόμενους στην υγειονομική περίθαλψη.
- ✓ Η FAERS περιλαμβάνει δεδομένα για πάνω από 15 εκατομμύρια αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών.
- ✓ Η FAERS παρέχει μια δωρεάν online πλατφόρμα (dashboard) για το κοινό και τους επιστήμονες για να αναζητήσουν τα δεδομένα που επιθυμούν. Εκτός από το online dashboard, οι ερευνητές μπορούν να ακολουθήσουν μια πιο αξιόπιστη μέθοδο και κατεβάσουν τα δεδομένα της FAERS από την επίσημη ιστοσελίδα του FDA.
- ✓ Αυτά τα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε τρίμηνη βάση. Αυτό σημαίνει ότι οι ερευνητές μπορούν να τα αξιοποιούν.



17


Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος


Μεθοδολογική προσέγγιση για την ανίχνευση πιθανού σήματος στην περίπτωση των PCSK9i και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας

Εξέταση της ασφάλειας των αναστολέων της προπρωτεϊνικής κονβερτάσης συμπτωμάτων/κεξίνη τύπου 9 σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας και την αναφυλαξία. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από άτομα που έχουν λάβει αναστολείς PCSK9 και έχουν αναφέρει υπερευαισθησία ή αναφυλαξία.


Χρήση του RStudio για συγχώνευση των υποσυνόλων των δεδομένων (demo, drug, reac tables), τα οποία βρίσκονταν σε επίπεδο τριμήνου αναγωγή σε έτος.

Η ανάλυση των δεδομένων απαιτεί ειδική επεξεργασία, "data cleaning", με βάση το Caseid. Ένα περιστατικό ασθενούς με ADR μπορεί να βρεθεί στη βάση δεδομένων 10 φορές πρέπει να γίνει εξαγωγή της πιο πρόσφατης εκδοχής του περιστατικού. Το χρονικό διάστημα μελέτης ξεκινά από τη στιγμή έγκρισης του φαρμάκου ως το τελευταίο διαθέσιμο τρίμηνο.

Εύρεση των μοναδικών περιστατικών συσχέτισης φαρμάκου ανεπιθύμητης ενέργειας ενδιαφέροντος -> **Disproportionality analysis**. Δείκτες ROR, PRR and BCPNN συμβάλλουν στην πιθανή ανίχνευση σήματος.

Χρήση του ιατρικού λεξικού MedDRA, διότι για τον προσδιορισμό της ADR ενδιαφέροντος στα δεδομένα της FAERS χρησιμοποιούνται όλοι οι όροι που συσχετίζονται με την υπερευαισθησία (Broad and Narrow terms)

18


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
 Τμήμα Ιατρικής
 Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος

Μεθοδολογία και πρώτα αποτελέσματα

Το σύστημα MedDRA: Σύστημα κωδικοποίησης φαρμάκων και ιατρικών συμπτωμάτων και παρέχει μία ιεραρχική ταξινόμηση των όρων όπου το PT είναι το δεύτερο επίπεδο στην περιγραφή μιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Στο σύστημα MedDRA υπάρχει η ταξινόμηση βάση των SMQs (Standardized MedDRA Queries).

Τα SMQs είναι ομάδες συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται συνήθως με μία νόσο ή θεραπεία.

Κάθε SMQ περιέχει ένα σύνολο κωδικών PT (Preferred terms) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ μιας θεραπείας και μιας ΑΕ.

Όσον αφορά την υπερευαισθησία το SMQ της περιλαμβάνει ένα σημαντικό αριθμό από 'PT terms'.

Ανάλυση 2 επιπέδων. Αρχικά, συμπεριλαμβάνοντας όλους τους όρους "broad" και "narrow" και φιλτράροντας τα δεδομένα προέκυψαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που έλαβαν αγωγή με PCSK9 αναστολείς και εμφάνισαν μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η απομόνωση των συγκεκριμένων PT όρων ήταν απαραίτητη προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή των κατάλληλων σειρών δεδομένων.

Επίσης, σε αυτό το σημείο έπρεπε να προσδιοριστούν και όλες οι πιθανές ονομασίες για την Αλλοκοκωμάμπη και την Εβελκοκωμάμπη στη βάση δεδομένων.

Έτσι, βρέθηκαν και απομονώθηκαν τόσο οι χημικές όσο και οι εμπορικές ονομασίες των 2 φαρμάκων.

Ανάλυση δημογραφικών και στατιστική επεξεργασία

19


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
 Τμήμα Ιατρικής
 Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος

	'Narrow' PT terms	'Broad' PT terms
Hypersensitivity (SMQ)	<input type="checkbox"/> PT Acquired C3 inhibitor deficiency	<input type="checkbox"/> PT Acute respiratory failure
	<input type="checkbox"/> PT Acute generalised exanthematous pustulosis	<input type="checkbox"/> PT Administration site photosensitivity reaction
	<input type="checkbox"/> PT Administration related reaction	<input type="checkbox"/> PT Allergic rhinorrhoea
	<input type="checkbox"/> PT Administration site dermatitis	<input type="checkbox"/> PT Allergy to chemicals
	<input type="checkbox"/> PT Administration site eczema	<input type="checkbox"/> PT Allergy to fermented products
	<input type="checkbox"/> PT Administration site hypersensitivity	<input type="checkbox"/> PT Alpha tumour necrosis factor increased
	<input type="checkbox"/> PT Administration site rash	<input type="checkbox"/> PT Anisocytosis
	<input type="checkbox"/> PT Administration site recall reaction	<input type="checkbox"/> PT Anti-insulin antibody increased
	<input type="checkbox"/> PT Administration site urticaria	<input type="checkbox"/> PT Anti-insulin antibody positive
	<input type="checkbox"/> PT Administration site vasculitis	<input type="checkbox"/> PT Anti-insulin receptor antibody increased
	<input type="checkbox"/> PT AGEP-DRESS overlap	<input type="checkbox"/> PT Anti-insulin receptor antibody positive
	<input type="checkbox"/> PT Allergic bronchitis	<input type="checkbox"/> PT Antibody test abnormal
	<input type="checkbox"/> PT Allergic colitis	<input type="checkbox"/> PT Antibody test positive
	<input type="checkbox"/> PT Allergic cough	<input type="checkbox"/> PT Antibody dependent enhancement
	<input type="checkbox"/> PT Allergic cystitis	<input type="checkbox"/> PT Application site photosensitivity reaction
	<input type="checkbox"/> PT Allergic eosinophilia	<input type="checkbox"/> PT Asthma
	<input type="checkbox"/> PT Allergic enteritis	


PT: Preferred Terms. Δεύτερο επίπεδο περιγραφής μιας ανεπιθύμητης ενέργειας

Alirocumab ⇔ "Alirocumab", "Praluent", "Praluent Single-Dose Pen", "Praluent Multi-Dose Pen"


Evolocumab ⇔ "Evolocumab", "Repatha", "Repatha Pushtronex", "Evolocumab Injection"

PCSK9 inhibitors ⇔ "Alirocumab", "Praluent", "Praluent Single-Dose Pen", "Praluent Multi-Dose Pen", "Evolocumab", "Repatha", "Repatha Pushtronex", "Evolocumab Injection"

20



Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος



Δημογραφική και στατιστική ανάλυση

Τύπος υπολογισμού του δείκτη PRR
(Proportional Reporting Ratio):
 $PRR = a/(a+b)c/(c+d)$


Τύπος υπολογισμού του δείκτη
ROR (Reporting Odds Ratio) = $\frac{a/b}{c/d}$

		Αναφορές με περιστατικά υπερευαισθησίας	Αναφορές χωρίς περιστατικά υπερευαισθησίας			Αναφορές με περιστατικά υπερευαισθησίας	Αναφορές χωρίς περιστατικά υπερευαισθησίας
Αναφορές PCSK9i	με	a	b	Αναφορές PCSK9i	με	a	b
Αναφορές PCSK9i	χωρίς	c	d	Αναφορές χωρίς PCSK9i	χωρίς PCSK9i	c	d


Πίνακας 1. Ανάλυση δημογραφικών στοιχείων ασθενών που έλαβαν ανασταλείς PCSK9 και δήλωσαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια την υπερευαισθησία.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Ανεπιθύμητες υπερευαισθησίες		
	PCSK9i (N=888)	Αλιροκουμίλη	Εβλοκουμίλη
Μέσος ηλικίας, mean (SD)			
Missing, n (%)			
Γυναίκες, n (%)			
Άντρες, n (%)			
Missing, n (%)			
Κύρια καταγραφή του περιστατικού			
Missing, n (%)			
Ρόλος του φαρμάκου στις αναφορές σε σχέση με την ΑΕ	Primary suspect	Primary suspect	Primary suspect (PS)
	Secondary suspect	Secondary suspect	Secondary suspect
Καταγραφές ΑΕ με βάση το πρόγραμμα του στόχου που έκανε την υποβολή στα FAERS	ως 1ος/2ος/3ος αναφορές από ιατρούς	ως 1ος/2ος/3ος αναφορές από ιατρούς	ως 1ος/2ος/3ος αναφορές από ιατρούς
	ως 1ος/2ος/3ος αναφορές από ιατρούς	ως 1ος/2ος/3ος αναφορές από ιατρούς	ως 1ος/2ος/3ος αναφορές από ιατρούς

21



Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος



1. Εισαγωγή
2. Μελέτη μέσα από τα δεδομένα ΗΛ. Συνταγογράφησης
3. Μελέτη με ερωτηματολόγια
4. Μελέτη με χρήση βάσεων δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης
5. *Αντί επιλόγου...*

22


 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
 Τμήμα Ιατρικής
 Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος
 

Θερμές Ευχαριστίες

- ❑ Στο Διευθυντή του Εργαστηρίου Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος, Τμήματος Ιατρικής Δ.Π.Θ., Καθηγητή κ. Θεόδωρο Κωνσταντινίδη
- ❑ Στα μέλη της 1^{ης} Ελληνικής Ερευνητικής Ομάδας Φαρμακοεπιδημιολογίας, Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος, Τμήμα Ιατρικής, ΔΠΘ, «ΑΚΕΣΩ»



στους συνεργάτες μας:



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ
Ν.Π.Δ.Δ.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
EUROPEAN COMMISSION



HORIZON 2020
A EUROPEAN UNION PROGRAMME
FOR RESEARCH AND INNOVATION



ENEPP
European Network of Centres
for Pharmacoepidemiology
and Pharmacovigilance





Takeda



Galenica s.o.

23


 Democritus University of Thrace
 Medical School
 Laboratory of Hygiene and Environmental Protection
 

Ευχαριστώ πολύ!!!

24