

Pharmacoepidemiology methods: application to pharmacovigilance in Vietnam

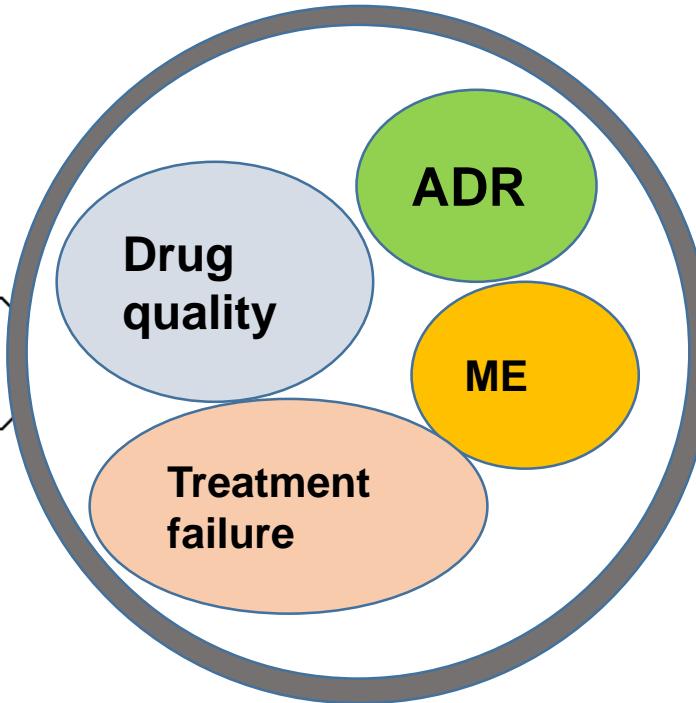


Vu Dinh Hoa

National Drug information and Adverse Drug
Event Monitoring Center

Hanoi University of Pharmacy

Pharmacovigilance



Rational drug use



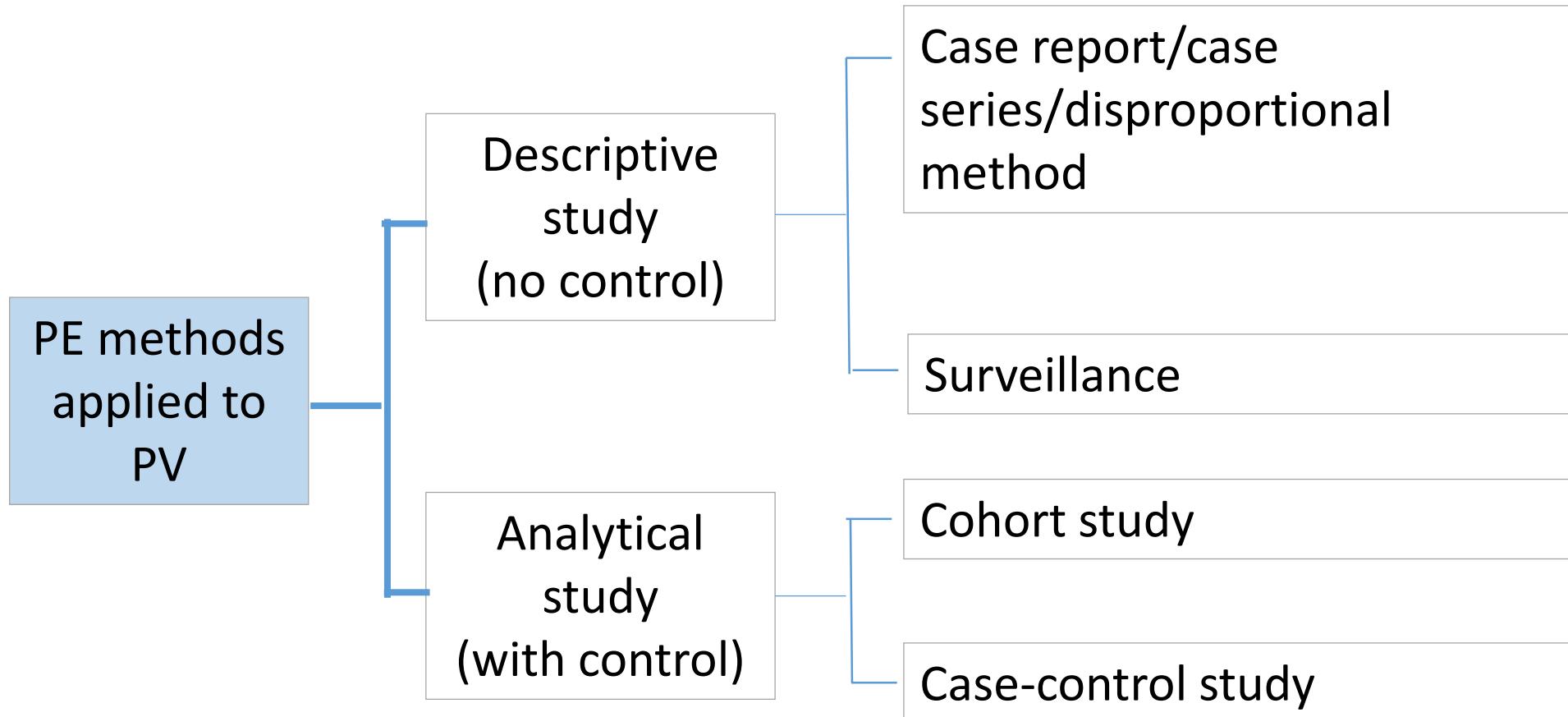
Improve health care quality

Activity

Targeted object

Goal

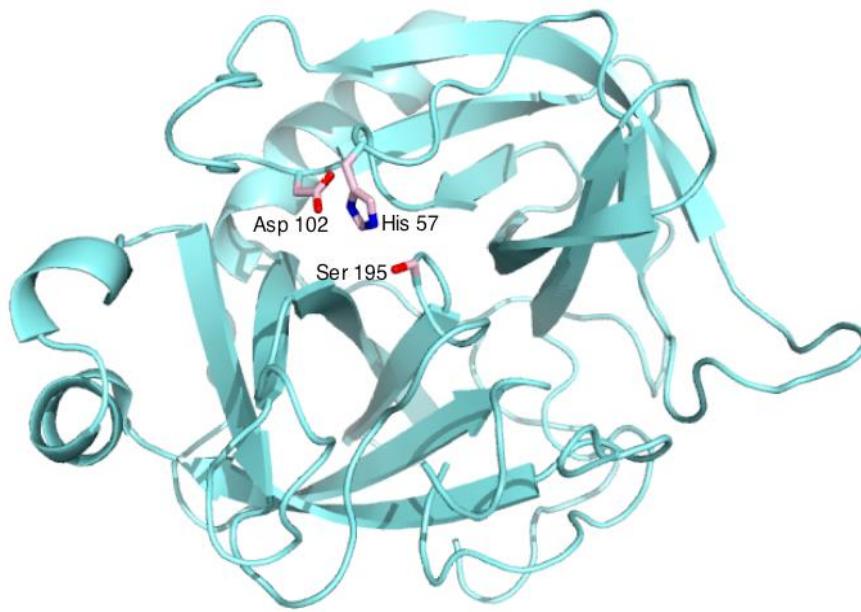
Pharmacoepidemiology methods applied in Pharmacovigilance



Anaphylactic reaction of alphachymotrypsin

and disproportional method

Alpha chymotrypsin



Pancreatic enzyme, proteolysis
Complex structure, protein nature.

Use:

Post surgery, trauma (evidence)
Cataract surgery (evidence)

Upper respiratory-tract disorders:
sorethroat, bronchitis,...

Pills



Injection vials



Alpha chymotrypsin – Efficacy/safety

Efficacy

Clinical used since 1958

US: 3 ophthalmic products, discontinued

EU: France, all products withdrawn since 2011.

Available in several countries

In Vietnam:

The orally tablet common used for inflammatory condition with/without infections (mostly upper respiratory inflammation)

The IM injection is use post surgery or trauma

Although alphachymotrypsin monograph is available in Vietnamese National Formulary, efficacy profile of these products might be questioned.

Safety

Brit. J. Ophthal. (1964) 48, 35.

ANAPHYLACTIC REACTION CAUSED BY INTRAMUSCULAR INJECTION OF LYOPHILIZED ALPHA-CHYMOTRYPSIN*

BY

PETER G. WATSON

Department of Clinical Ophthalmology, Institute of Ophthalmology, London

Early of 2017, PV center received three reports of mortality that probably due to alpha chymotrypsin injection.

=> Official letters to Drug administration of Vietnam

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 56/TTT
V/v cung cấp thông tin phản ứng có hại của các chế phẩm có chứa alpha chymotrypsin

Hà Nội, ngày 16 tháng 5 năm 2017

Kính gửi: Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế
KHẨN

Trong quá trình tập hợp và phân tích dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại (ADR) từ các cơ sở khám chữa bệnh, Trung tâm DI & ADR Quốc gia nhận thấy có sự gia tăng rất lớn các báo cáo về phản ứng có hại, trong đó có nhiều báo cáo nghiêm trọng liên quan đến các chế phẩm khác nhau của hoạt chất alpha chymotrypsin. Kể từ đầu năm 2017 đến nay, Trung tâm đã nhận được 6 báo cáo về phản ứng phản vệ/sốc phản vệ (5 báo cáo sau khi dùng đường tiêm bắp, 1 báo cáo sau khi dùng đường uống) trên tổng số 20 báo cáo liên quan đến alpha chymotrypsin, trong đó, đã có 3 trường hợp tử vong. Thông tin cụ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 56/TTT
V/v cung cấp bưu súng thông tin phản ứng có hại của các chế phẩm có chứa alpha chymotrypsin

Hà Nội, ngày 27 tháng 5 năm 2017

Kính gửi: Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế
KHẨN

Ngày 26/05/2017, Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc nhận được công văn số 7266/QLD-TT ngày 25/05/2017 của Cục Quản lý Dược đề nghị Trung tâm Quốc gia cung cấp thêm một số thông tin về phản ứng có hại của các chế phẩm có chứa alpha chymotrypsin. Trung tâm DI & ADR Quốc gia xin được trả lời theo các yêu cầu trong công văn 7266/QLD-TT như sau:

Alpha chymotrypsin-case series

2. Thông tin bổ sung về các báo cáo nghiêm trọng liên quan đến alpha chymotrypsin ghi nhận từ đầu năm 2017 đến nay:

Các trường hợp tử vong do sốc phản vệ nghi ngờ liên quan đến alpha chymotrypsin

STT	Mã báo cáo	Đơn vị gửi báo cáo	Thuốc nghi ngờ BD (hoạt chất)	Ngày xuất hiện ADR	Thông tin về bệnh nhân (Tuổi, giới)	Biểu hiện ADR	Mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và ADR	
							Chuyên gia 1	Chuyên gia 2
1	VNMN17 010396	BV ĐK Đôn Lương (Hải Phòng)	Vintrypsine (alpha chymotrypsin) Nhà SX: Vinphaco, số lô: 140516	24/12/2016	55, Nam	Sốc phản vệ (tím tái, vật vã, khó thở, mạch và huyết áp tụt nhanh)	Certain	Possibly
2	VNMN17 053095	BV ĐK H. Lạng Giang (Bắc Giang)	Vintrypsine (alpha chymotrypsin) Nhà SX: Vinphaco, số lô: 410916	26/04/2017	50, Nam	Sốc phản vệ (tự đỗ xuống giường, nhảm mắt chân tay co cứng, mạch nhanh nhỏ, huyết áp không đo được vã mồ hôi, tim đập nhanh. Sau đó hôn mê, gọi hồi không biết, mạch không bắt được, huyết áp không đo được)	Possibly	Possibly
			Vitamin B1 (thiamin)				Có thể	Có thể
			Polyclox (amoxicillin)				Có thể	Không chắc chắn
			Abivina (cao bò bò)				Không đánh giá được	Không chắc chắn
			Paracetamol				Không đánh giá được	Không chấn chấn
3	VNMN17 053214	BV ĐK Hà Đông (Hà Nội)	Vintrypsine (alpha chymotrypsin) Nhà SX: Vinphaco, số lô: 060316	30/04/2017	65, Nam	Sốc phản vệ (mẫn ngứa, mề đay, sau đó tím tái, khó thở, kích thích vật vã, sùi bọt mép, bất tỉnh)	Possibly	Possibly
			Prazon S (cefoperazon/sulbactam)				Có khả năng	Có khả năng

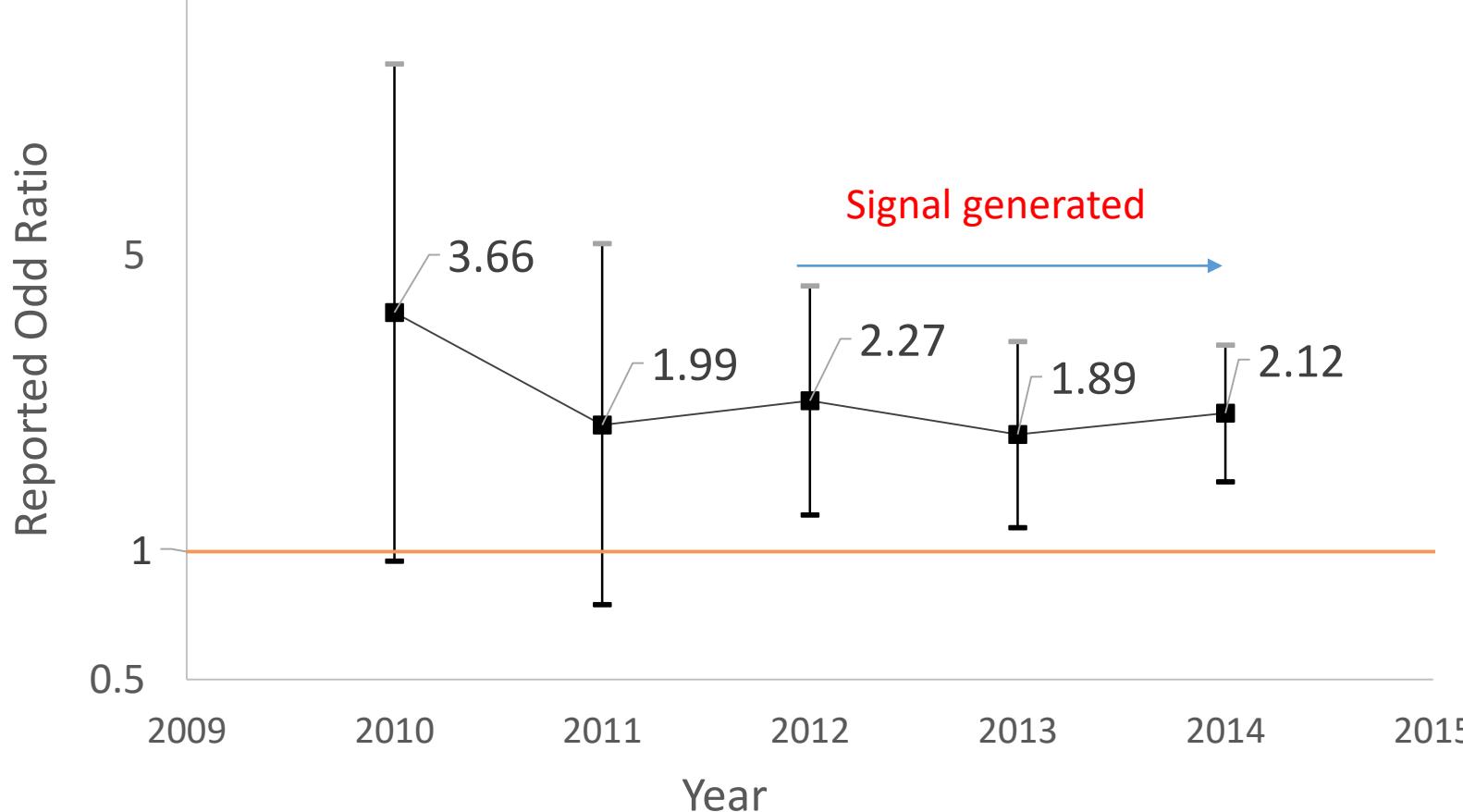
*Alpha chymotrypsin là thuốc nghi ngờ trong các báo cáo này, tuy nhiên, các chuyên gia không loại trừ khả năng liên quan của các thuốc dùng đồng thời.

First two quarters of 2017: 3 cases with mortality, possibly related to Vintrypsine (alphachymotrypsin), IM injection

Official letter to Drug Administration of Vietnam

Alpha chymotrypsin - signal

Disproportional method:



Case/non-case of anaphylactic reactions for alpha chymotrypsin

ROR and 95%CI: represented
cumulative data from 2010

Case: anaphylactic shock/reaction
Non-case: all other report that not related to anaphylactic reaction/shock

Alpha chymotrypsin

Attachment of official letter to Drug Administration of Vietnam

No	Brandname	Total report	Report with Anaphylactic reactions	Urgent (death)
1	Alphachymotrypsin*	141	43	-
2	Alphachoay	36	5	-
3	Vintrypsin	14	2	-
4	Alphadeka DK	9	0	-
5	Katrypsin	7	3	-
6	Alpha kiisin	5	1	1
7	Alpha tryesil	4	1	-
8	Aldozen	3	0	-
9	Alpha trypsin	2	1	-
10	Tazenase	2	0	-
11	Amfaneo	1	0	-
12	Bevichymo	1	0	-
13	Chymogreen	1	0	-
14	Medoalpha 21	1	0	-
15	Alphadaze	1	0	-
16	Chymodk	1	0	-

(*): Brandnames were not specified in reports

Alpha chymotrypsin – compared with Vigibase

Year	ADR reports in Vietnam		Vigibase	
	Total report	Anaphylactic reaction/shock n (%)	Total report	Anaphylactic reaction/shock n (%)
2010	11	3 (27)	4	2 (50)
2011	16	3 (19)	23	3 (13)
2012	33	8 (24)	4	0 (0)
2013	55	10 (18)	8	3 (38)
2014	12	5 (42)	64	9 (14)
2015	57	16 (28)	69	12 (17)
2016	45	11 (24)	71	11 (15)
First 2 quarters 2017	20	9 (45)	55	3 (5)
Total	249	65 (26)	298	43 (14)

Data from Vietnam may not sent to Vigibase due to work-load

Alpha chymotrypsin – Reaction from authority

Narrow down the indication of oral alphachymotrypsin

Official announcement to healthcare system about the safety concern..

Inspection and withdraw the sub-quality product...

<p>BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC</p> <p>Số: 22/98 / QLD-ĐK V/v thông nhất thông tin chỉ định đối với thuốc chứa Alphachymotrypsin dùng đường uống, ngâm dưới lưỡi</p> <p>TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA ĐỀ Ngày: 26/12/2017 Chuyên: Th. Nguyễn <i>(Lưu ý: Kính gửi: Nhằm đảm bảo an toàn cho người bệnh)</i> <i>H/</i></p>	<p>CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc</p> <p>Hà Nội, ngày 26 tháng 12 năm 2017</p>	<p>CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc</p> <p>Hà Nội, ngày 24 tháng 6 năm 2018</p> <p>TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA ĐỀ Số: 61 Ngày: 24/6/2018 Chuyên:</p>
<p>BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC</p> <p>Số: 11615. /QLD-TT V/v cung cấp thông tin liên quan đến ADR của các thuốc chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin)</p> <p>Kính gửi:</p> <p>Trong quá trình khám, chữa bệnh, của thuốc (Trung tâm) về phản ứng có hại phẩm khác nhau. Thông tin về báo cáo (chymotrypsin) đưa</p>	<p>CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc</p> <p>Hà Nội, ngày 14 tháng 6 năm 2018</p> <p>TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA ĐỀ Số: 11244 Ngày: 12/6/2018 Chuyên:</p>	<p>BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC</p> <p>Số: 11244 /QLD-CL V/v đình chỉ lưu hành thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng</p> <p>Kính gửi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương; - Công ty cổ phần Dược phẩm Vĩnh Phúc. <ul style="list-style-type: none"> - Căn cứ vào các qui chế được hiện hành của Việt Nam. - Căn cứ công văn số 400/VKNNTTW-KH ngày 12/6/2018 của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương gửi kèm phiếu kiểm nghiệm số 48L295 ngày 12/06/2018 về thuốc bột đông khô pha tiêm Vintrypsine (Alpha chymotrypsin 5000 đơn vị USP), SĐK: VD-25833-16, Số lô lọ bột đông khô: 030118, NSX: 04/01/2018, HD: 04/01/2021; Số lô lọ dung môi: 010118, NSX: 02/01/2018,

Disproportional studies from PV database

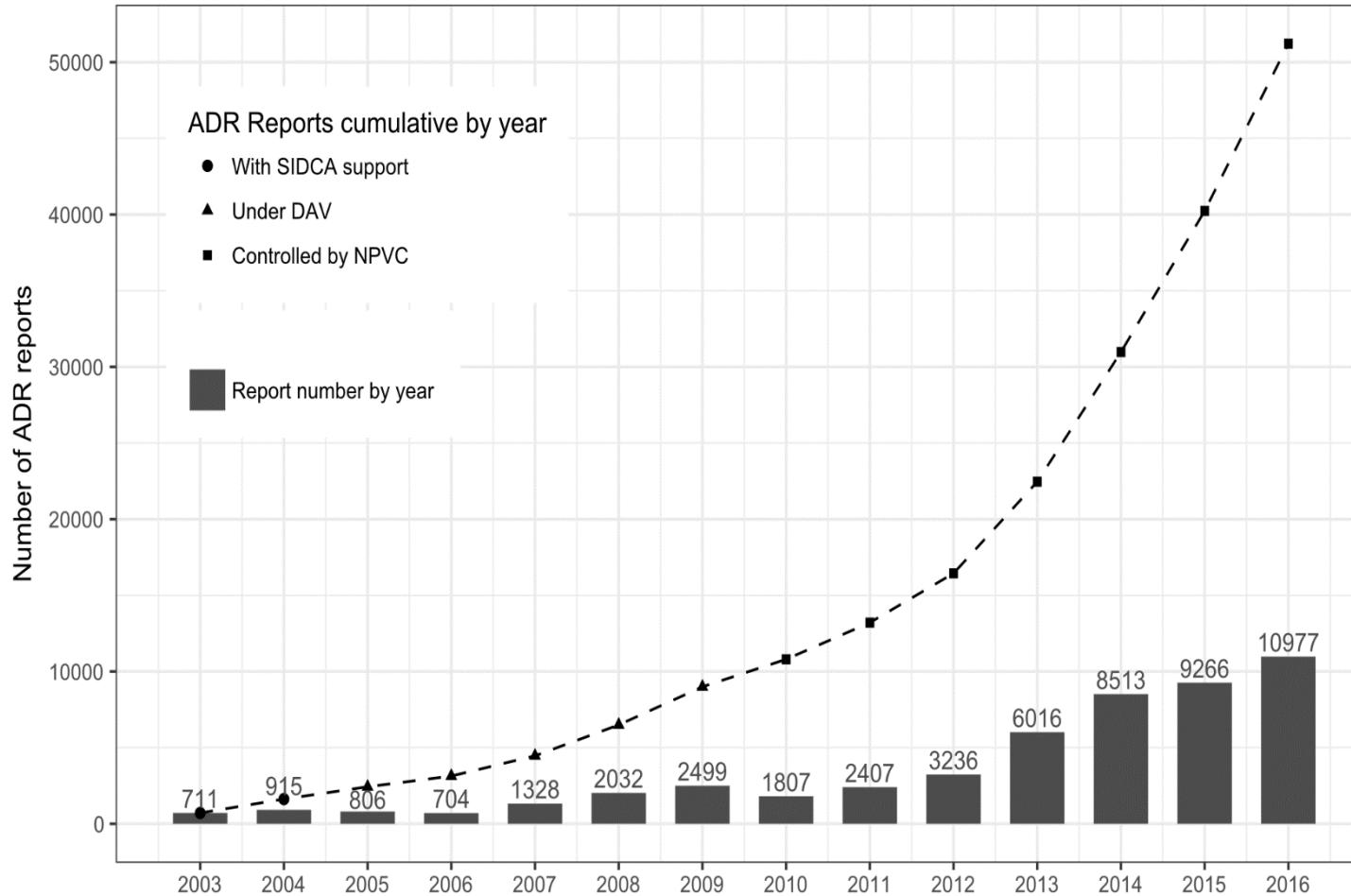


Fig. 4 Number of ADR reports in Vietnamese database.

SIDCA Swedish International Development Cooperation Agency, DAV Drug Administration of Vietnam, NPVC National Pharmacovigilance center, ADR Adverse Drug Reaction

Disproportional studies from PV database

Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Vietnamese spontaneous adverse drug reaction database: A subgroup approach to disproportionality analysis

Khac-Dung Nguyen^{1,2,3}  | Thuy-Ngan Tran¹ | Mai-Loan T. Nguyen¹ |

Hoang-Anh Nguyen¹ | Hoang-Anh Nguyen Jr¹ | Dinh-Hoa Vu¹ |

Van-Doan Nguyen⁴ | Haleh Bagheri^{2,3}

J Clin Pharm Ther. 2018;1-9.

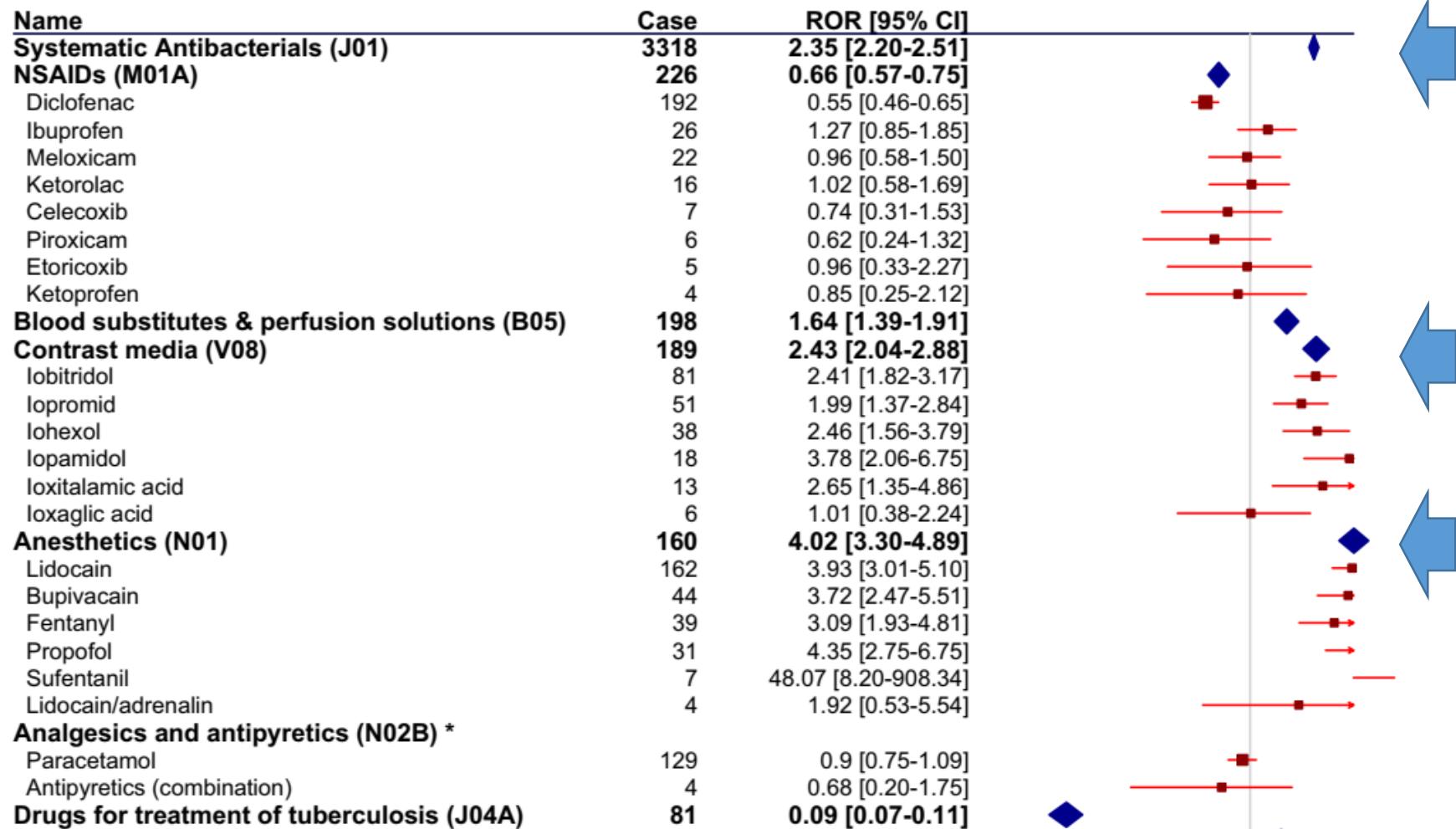
TABLE 3 Drug-induced SJS/TEN and signals in the Vietnamese database 2010-2015. ROR, reporting odds ratio; THM, traditional or herbal medicine

Drug	SJS/TEN		Mean TTO of cases (\pm SD)*	Number of cases with concomitant medication (%)	Adjusted ROR [95% CI]
	Case number (N = 136)	Noncase number (N = 2806)			
Carbamazepine*	25 (18.38%)	53 (1.89%)	9.4 (\pm 5.0)	20 (80%)	11.99 [7.07-19.92]
Paracetamol*	22 (16.18%)	103 (3.67%)	2.2 (\pm 1.5)	6 (27%)	5.23 [3.1-8.49]
Allopurinol*	15 (11.03%)	67 (2.39%)	14.1 (\pm 8.9)	12 (80%)	4.2 [2.2-7.59]
THM*	7 (5.15%)	51 (1.82%)	11.1 (\pm 10.5)	5 (71%)	2.76 [1.12-5.86]
Cefotaxime	6 (4.41%)	401 (14.29%)	8.3 (\pm 8.3)	3 (50%)	0.3 [0.12-0.64]
Sulfamethoxazole(trimethoprim)*	6 (4.41%)	47 (1.67%)	6.8 (\pm 11.4)	1 (17%)	3.1 [1.16-6.9]
Cefixim*	5 (3.68%)	35 (1.25%)	2.6 (\pm 1.3)	1 (20%)	3.34 [1.13-8]
Rifampicin	5 (3.68%)	414 (14.75%)	31.3 (\pm 20.1)	1 (20%)	0.18 [0.06-0.41]
Colchicine*	4 (2.94%)	11 (0.39%)	9.0 (\pm 2.0)	2 (50%)	6.22 [1.69-18.72]
Cefuroxime	4 (2.94%)	106 (3.78%)	2.0 (\pm 1.4)	3 (75%)	0.86 [0.26-2.09]
Ethambutol	4 (2.94%)	183 (6.52%)	50.0 (\pm 14.1)	1 (25%)	0.35 [0.11-0.85]
Streptomycin	4 (2.94%)	306 (10.91%)	18.8 (\pm 4.3)	3 (75%)	0.21 [0.06-0.51]

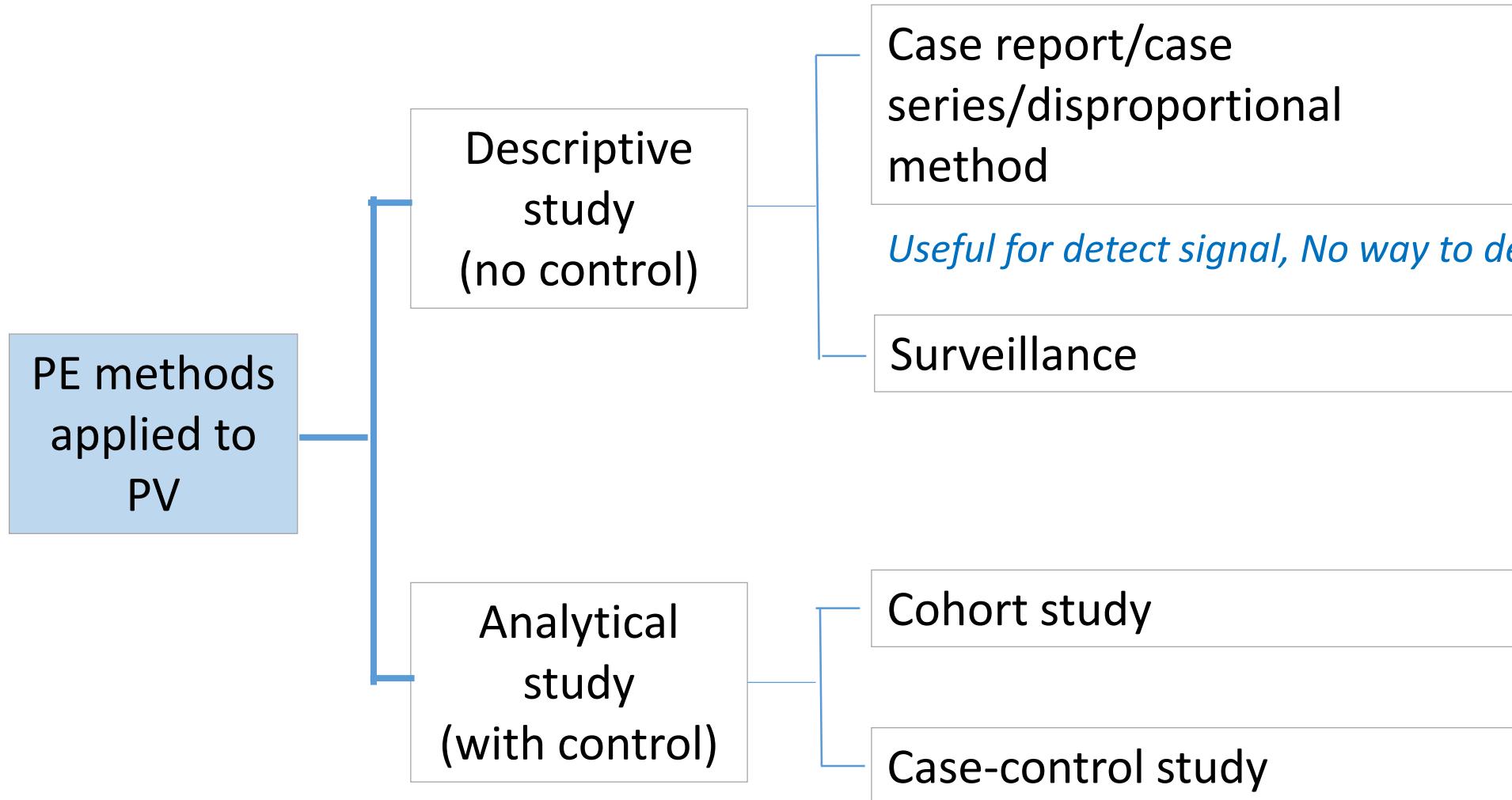
Disproportional studies from PV database

Drug-Induced Anaphylaxis in a Vietnamese Pharmacovigilance Database: Trends and Specific Signals from a Disproportionality Analysis

Khac-Dung Nguyen^{1,2} · Hoang-Anh Nguyen¹ · Dinh-Hoa Vu¹ · Thi Thuy-Linh Le¹ · Hoang-Anh Nguyen Jr.¹ · Bich-Viet Dang¹ · Trung-Nguyen Nguyen³ · Dang-Hoa Nguyen¹ · Thanh-Binh Nguyen⁴ · Jean-Louis Montastruc² · Haleh Bagheri²



Pharmacoepidemiology methods applied in Pharmacovigilance



Adverse effects during the treatment of MDR-TB in Viet Nam

a cohort event monitoring

Why surveillance?

- NTP started treatment for thousands MDR-TB patients since 2009
 - Scale up MDR-TB treatment to many facilities national wide
 - Efficacy of standardized regimens were identified (71% success)
 - Safety was still questioned; Spontaneous AE reports (volunteer) to DI&ADR center was very limited

- HIV coinfection
 - Comobidities
 - Longterm (20 mo.)
 - High toxicitiy



Standardized regimens

Z E Km/Cm Lfx Pto Cs (PAS)

A cohort events monitoring was warrant

Methods

9 treatment sentinel sites in 9/63 provinces of VN

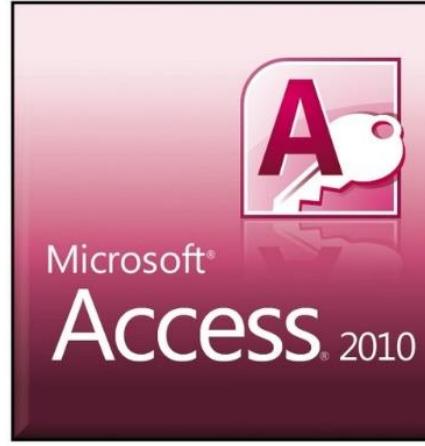
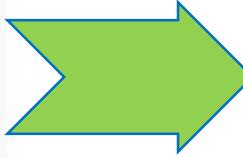
Patients: Newly MDR-TB diagnosed, adult (age >16), exclude patients in other trials (eg. STREAM).

Data collection:

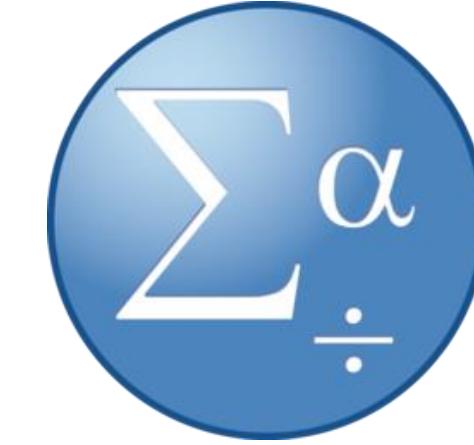
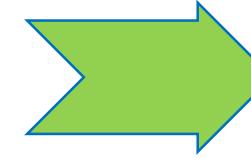
- Treatment initiation: Registry paper-based form
- Follow up: AE paper-based form (AE description,, serverity and seriousness, clinical solutions, regimens ect.); clinical judgement and/or laboratory results.
- Monthly sent to DI&ADR center

Methods

The image shows two identical versions of the WHO-ART (World Health Organization Adverse Reaction Terminology) form. The form is in Vietnamese and asks for details about adverse drug reactions, including symptoms, treatments, and patient information. It includes sections for basic patient data, symptoms, treatments, and a detailed section for each reaction.



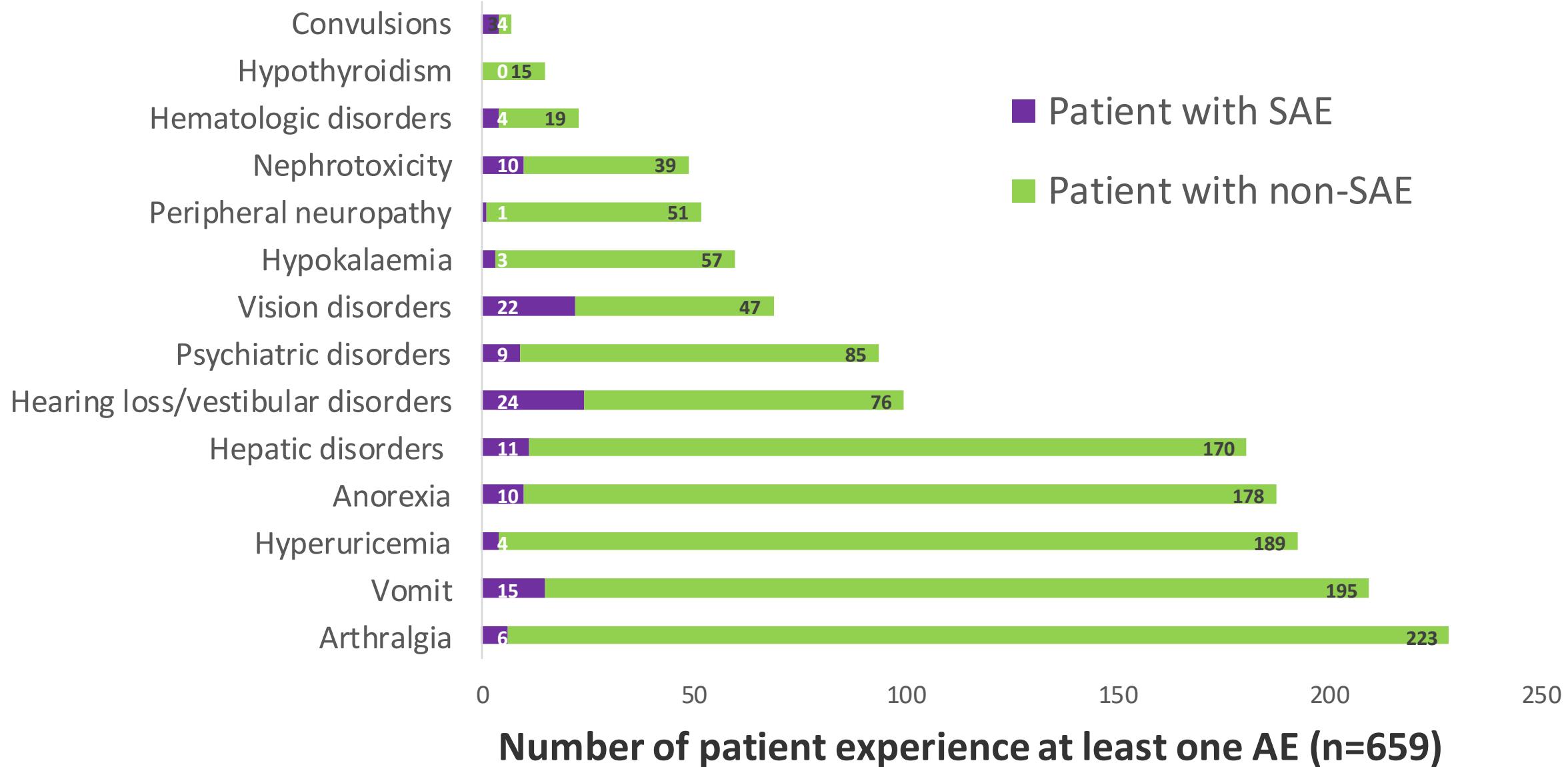
Access database



SPSS 22.0

- AEs classification: WHO-ART, physicians' judgment based on NTP internal guidance.
- Data input and cleaning: Access, SPSS syntax; missing data: MICE (multiple imputation by chained equations).
- Survival analysis for event occurrences: Cox regression.

Results Type and seriousness of adverse events



Results Consequence of adverse events (n=659)

Consequence of the adverse events	No. patients (%)
With at least one AE	489 (74.2)
Required any medication/medical intervention	338 (51.3)
With at least one clinical significant AE	154 (23.4)
Drug switching	16 (2.4)
Dose reduction	29 (4.4)
Temporary/permanent drug discontinuation	53 (8.0)
With at least one SAE	120 (18.2)
Hospitalization or prolongation	95 (14.4)
Life-threatening	27 (4.1)
Persistent disability	10 (1.5)
Death\$	2 (0.3)

SAE: serious adverse event; Clinical significant AE = SAE and AE required TB-regimen modification; \$: relationship with AE could not be ruled out.

Results Predictor for Hyperuricemia/Nephrotoxicity/Hepatotoxicity

Adeverse event	Covariates (n/N)	aHR (90% CI)	p-value
Hyperuricemia	Alcoholic		
	No (180/643)	1	
	Yes (13/16)	5.66 (3.16-10.14)	0.000
	Drug addiction		
Nephrotoxicity	No (181/637)	1	
	Yes (12/22)	2.11 (1.16-3.83)	0.014
Nephrotoxicity	Alcoholic		
	No (43/643)	1	
	Yes (6/16)	12.43 (4.75-32.54)	<0.001
	Diabetes mellitus		
Previous renal failure	No (36/555)	1	
	Yes (13/104)	2.18 (1.09 – 4.38)	0.028
Hepatotoxicity	Previous renal failure		
	No (47/654)	1	
Hepatotoxicity	Yes (2/5)	10.99 (2.59 – 46.59)	0.001
	Injectable drugs daily dose (mg/kg)	1.21 (1.14 – 1.30)	<0.001
	Alcoholic		
Hepatotoxicity	No (28/643)	1	
	Yes (3/16)	6.84 (1.89 – 24.73)	0.003
Hepatotoxicity	Baseline ALT (IU)	1.01 (1.00 – 1.02)	0.001

Contrast media induced nephropathy in Bach Mai hospital

Prospectively screening from lab. result

Contrast induced nephropathy (CIN)

Clinical Queries: Nephrology 0101 (2012) 34–41



Contents lists available at ScienceDirect

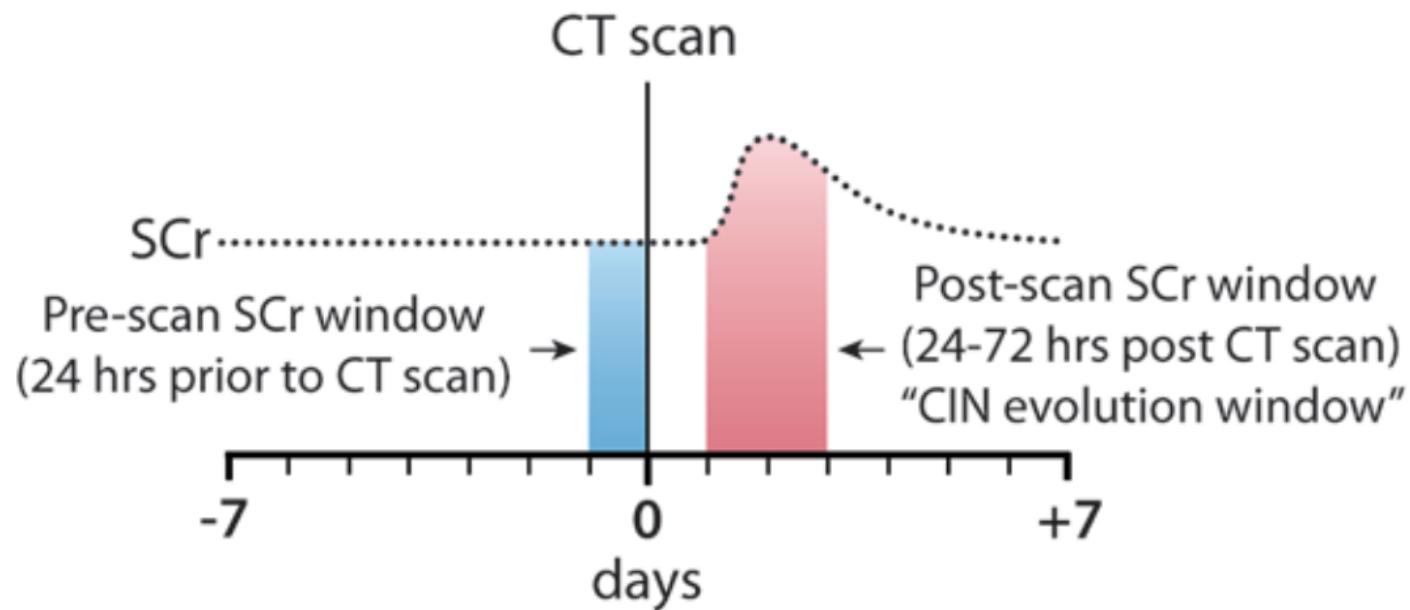
Clinical Queries: Nephrology

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/cqn>

Contrast-induced acute kidney injury

Anupama Kaul*

*Assistant Professor, Department of Nephrology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Rabareilly Road, Lucknow.



Contrast-induced nephropathy

John H. Rundback, MD,^a Daniel Nahl, MS,^b and Vanessa Yoo, MS,^b Teaneck, NJ; and New York, NY

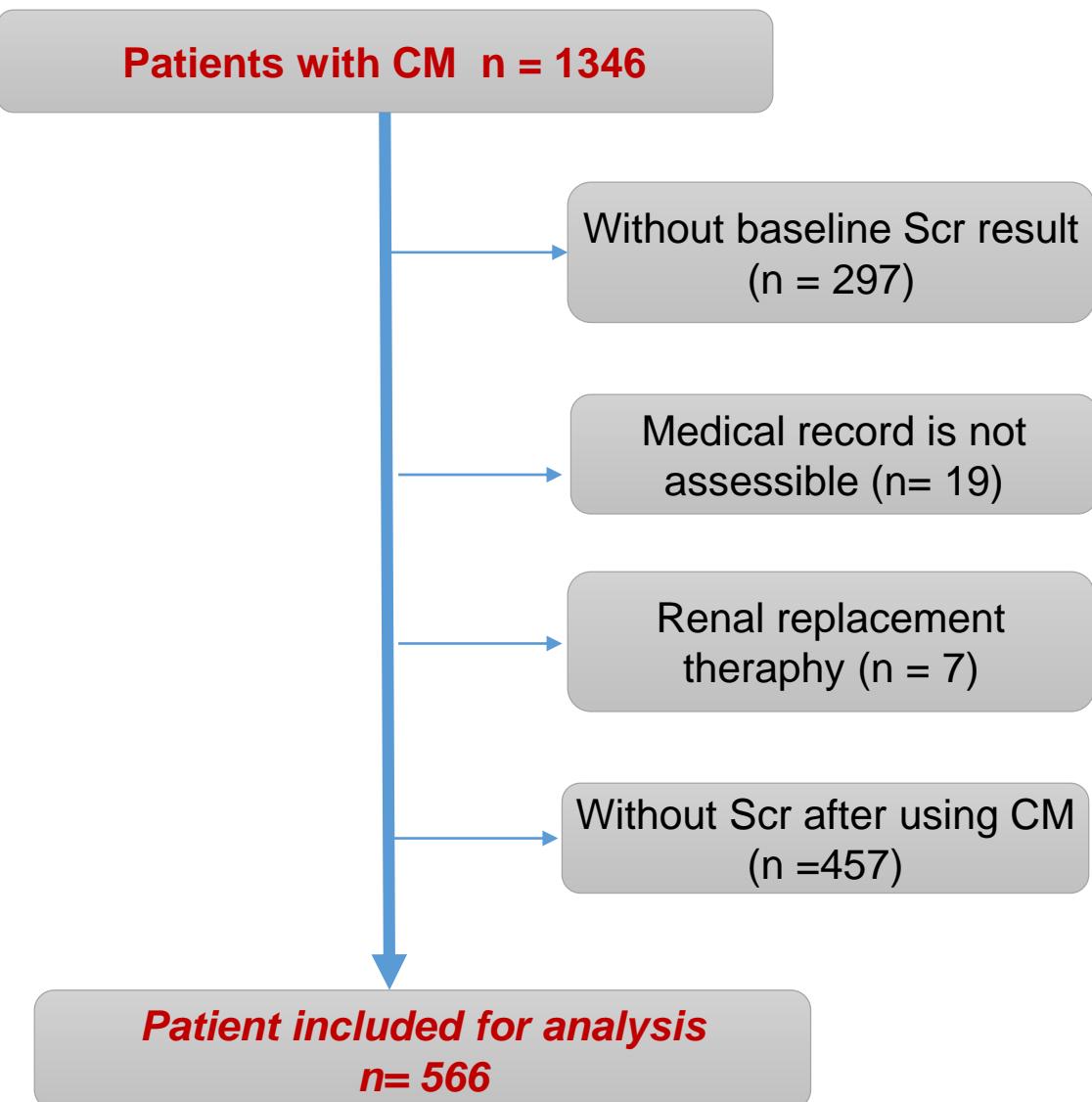
Contrast-induced nephropathy (CIN) has been extensively studied since the 1950s due, in part, to its devastating adverse events. The intellectual push for additional investigation into pathogenesis and prevention has heightened in recent years due to increased utilization of contrast enhanced imaging studies. Lack of a universal CIN definition and varied glomerular filtration rate markers have resulted in a varied reported incidence. Risk assessment and risk reduction strategies have evolved over the past several years. Current evidence supports volume supplementation before the administration of intravascular contrast to reduce the hazard of CIN. Other strategies to reduce the risk of CIN, including low osmolar contrast media, N-acetylcysteine, and intrarenal fenoldopam therapy, have variable levels of evidence, and further randomized trials are necessary. (J Vasc Surg 2011;54:575-9.)

Incidence of Nonconfounded Post-Computed Tomography Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Stable Renal Function Receiving Intravenous Iodinated Contrast Material

Andreea Moore, MD,^a Elliot Dickerson, MD,^a Jonathan R. Dillman, MD,^a Dharshan Vummidi, MD,^a David B. Kershaw, MD,^b Shokoufeh Khalatbari, MS,^c and Matthew S. Davenport, MD^a

Curr Probl Diagn Radiol, Month 2014

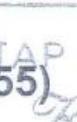
Screening process



TẠP CHÍ DƯỢC HỌC

ISSN 0866 - 7861

11/2015 (Số 475 NĂM 55)



Phân tích đặc điểm bệnh thận do thuốc cản quang chứa iod sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh tại Bệnh viện Bạch Mai

Bùi Thị Ngọc Thực^{1*}, Vũ Đình Hòa¹, Phạm Minh Thông¹
Trần Nhân Thắng¹, Dương Đức Hùng¹, Cấn Tuyết Nga¹
Nguyễn Thu Minh¹, Nguyễn Hoàng Anh²

¹ Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai

² Trường Đại học Dược Hà Nội

*E-mail: thuchbn7981@yahoo.com

RIFLE classification for contrast induced nephropathy

RIFLE criteria	N	% of patient with CIN (n=40)	% of whole sample (n=566)
Risk (Scr elevated 1.5 – 2 time)	10	25%	1.8%
Injury (Scr elevated 2- 3 time)	4	10%	0.6%
Failure (Scr elevated >3 times)	2	5%	0.4%
Total	16	40%	2.8%

Prevalence of CIN: 40/566 ~ 7%

Predictors for contrast induced nephropathy

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	p	OR (CI 95%)	p	OR (CI 95%)
Age >70	0,004	2,26 (1,37 – 5,01)	0,024	2,28 (1,11 – 4,68)
Diabetes	0,05	2,13 (1,00 – 4,55)		
Heart failure	0,746	1,17 (0,44 – 3,12)		
Early myocardial infarction (<24h)	0,200	2,29 (0,64 – 8,12)		
Baseline eGFR (ml/min/1,73m²)				
45 ≤ eGFR < 60	0,369	1,46 (0,64 – 3,37)	1,000	1,00 (0,41 – 2,42)
30 ≤ eGFR <45	0,866	0,88 (0,20 – 3,87)	0,499	0,59 (0,13 – 2,70)
eGFR < 30	0,000	10,86 (3,57 – 33,02)	0,000	7,97 (2,49 – 25,57)
With NSAIDs	0,207	1,51 (0,79 – 2,88)		
With Aminosid	0,677	0,64 (0,08 – 4,96)		
Contrast media injection vol. (ml)				
≤ 100	0,015		0,067	
101 – 200	0,051	2,08 (0,99 – 4,34)	0,180	1,7 (0,78 – 3,69)
> 200	0,011	3,57 (1,35 – 9,48)	0,029	3,12 (1,12 – 8,68)

Contrast induced nephropathy (CIN)

Prevalence of CIN is 7%.

However, other factors could increase the Scr also (disease condition, co-medication...).

Is Injectable contrast media an independence risk factor for CIN occurrence?

Intravenous Contrast Material-induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon?¹

radiology.rsna.org • *Radiology*: Volume 267: Number 1—April 2013

Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality¹

Radiology: Volume 271: Number 1—April 2014 • *radiology.rsna.org*

Intravenous Contrast Medium-induced Nephrotoxicity: Is the Medical Risk Really as Great as We Have Come to Believe?¹

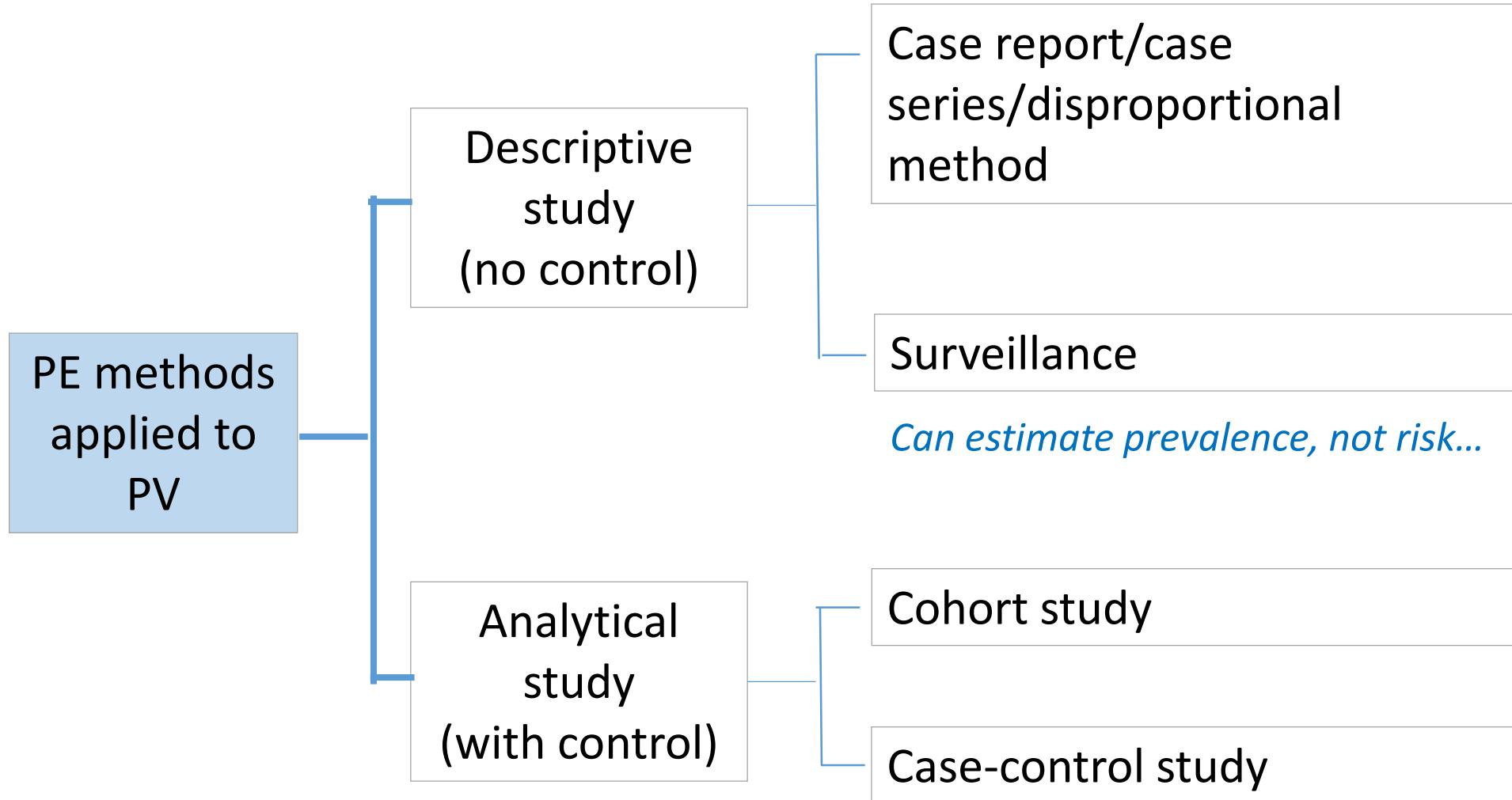
Radiology: Volume 256: Number 1—July 2010 • *radiology.rsna.org*

Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure

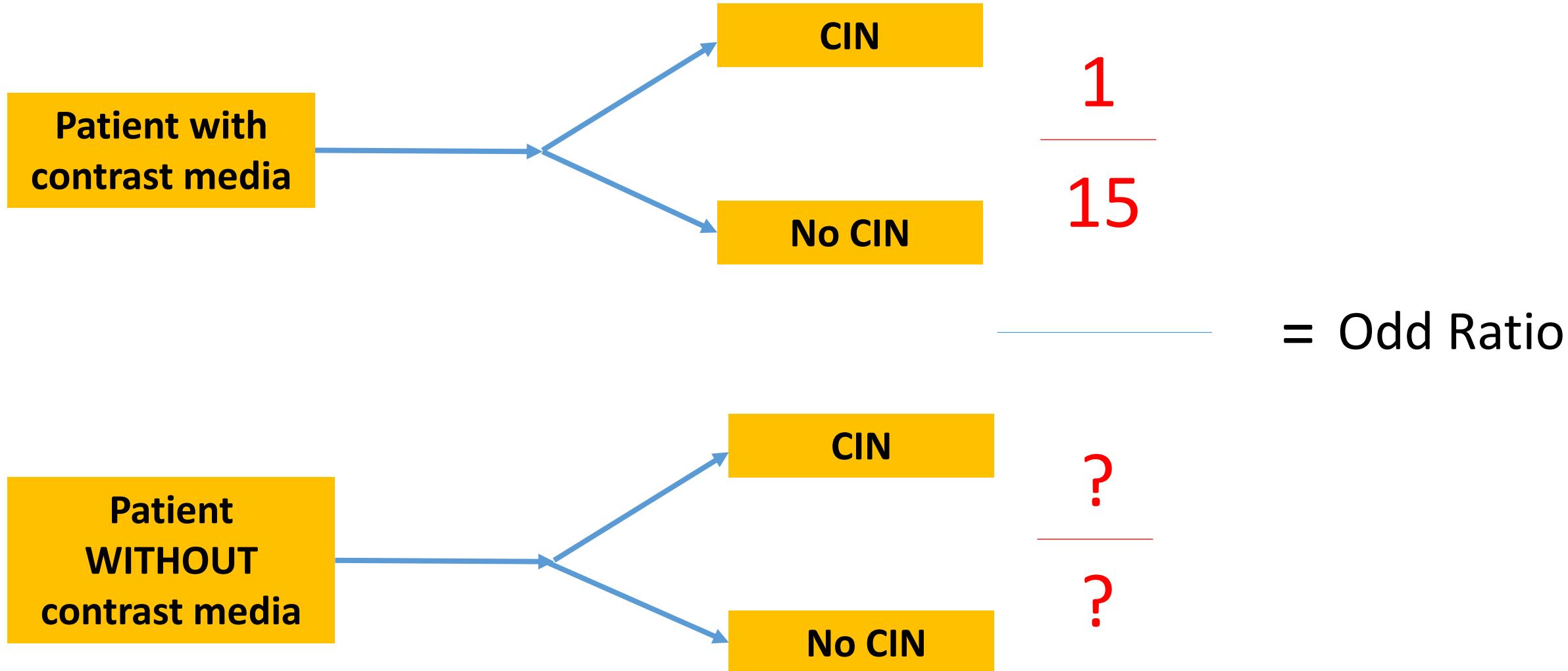
Jennifer S. McDonald, PhD; Robert J. McDonald, MD, PhD; John C. Lieske, MD; Rickey E. Carter, PhD; Richard W. Katzberg, MD; Eric E. Williamson, MD; and David E. Kallmes, MD

Mayo Clin Proc. ■ August 2015;90(8):1046-1053

Pharmacoepidemiology methods applied in Pharmacovigilance



Cohort study



Contrast media induced nephropathy in Transportation hospital

A Cohort study

Contrast induced nephropathy (CIN)

Propensity score matching (PSM)

Screaning

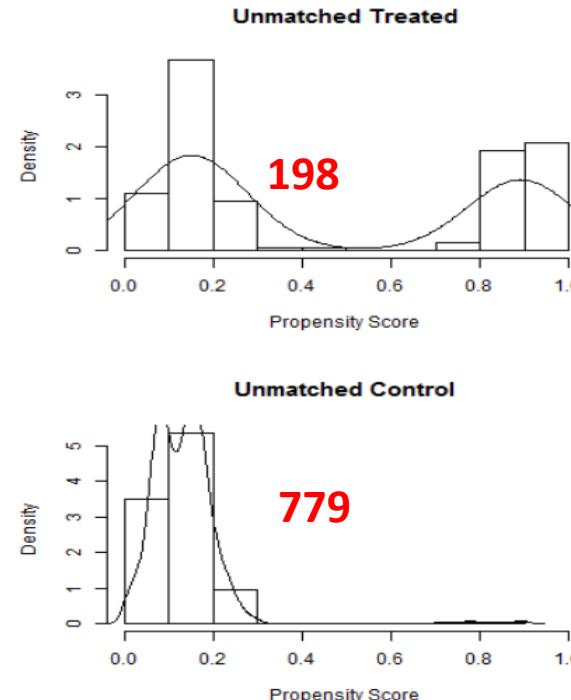
Patient with X-ray, CT, MRI
With/Without Contrast
media(1503/12771)

Excluded

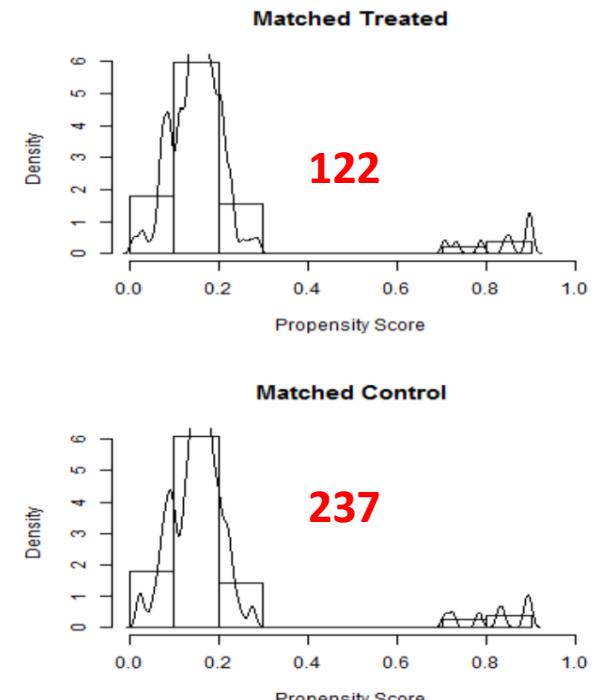
- Without baseline Scr
- Without follow up Scr
- RRT
- Medical record not available

198 with contrast media
779 without contrast media

Before matching



After matching



PSM with variables:

Age, sex, Charlson score, Baseline Scr, Baseline eGFR,

Contrast induced nephropathy (CIN)

Multivariate analysis

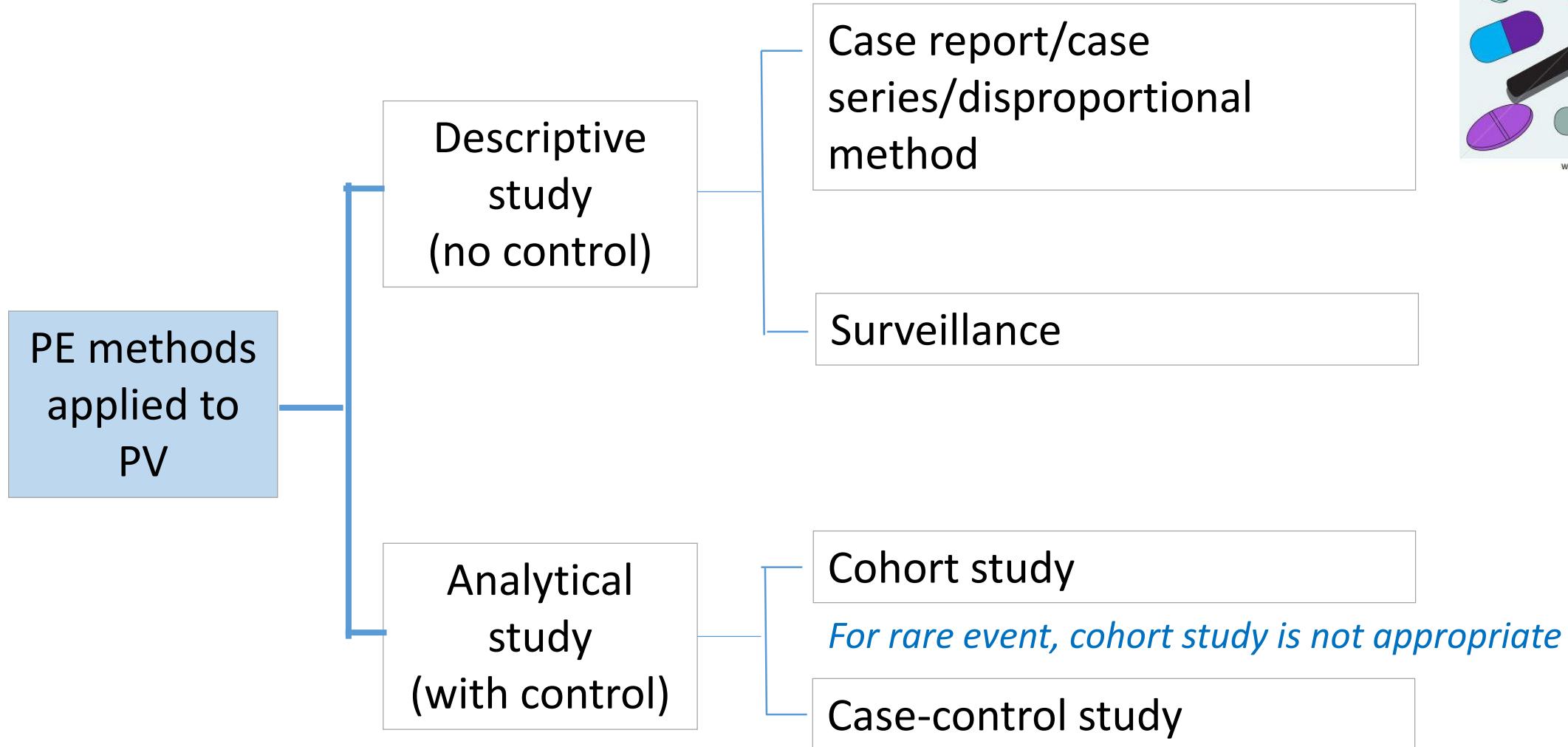
Variable	OR [CI 95%]	p
Contrast media (CM)	1,974 [0,560 - 6,961]	0,290
Urinary tract obstruction (UTO)	1,208 [1,015 - 1,437]	0,033
Hypertension	1,009 [0,911 - 1,117]	0,869
Diabetes	0,948 [0,817 - 1,101]	0,485
CM x UTO	1,227 [1,067 - 1,411]	0,004

UTO related to higher risk of CIN

Using Contrast media on UTO patient may increase the risk of CIN

Contrast media MAY NOT independent risk factor for CIN

Pharmacoepidemiology methods applied in Pharmacovigilance



Hyperkalemia in Huu Nghi hospital

A case-control study

Chronic Diseases

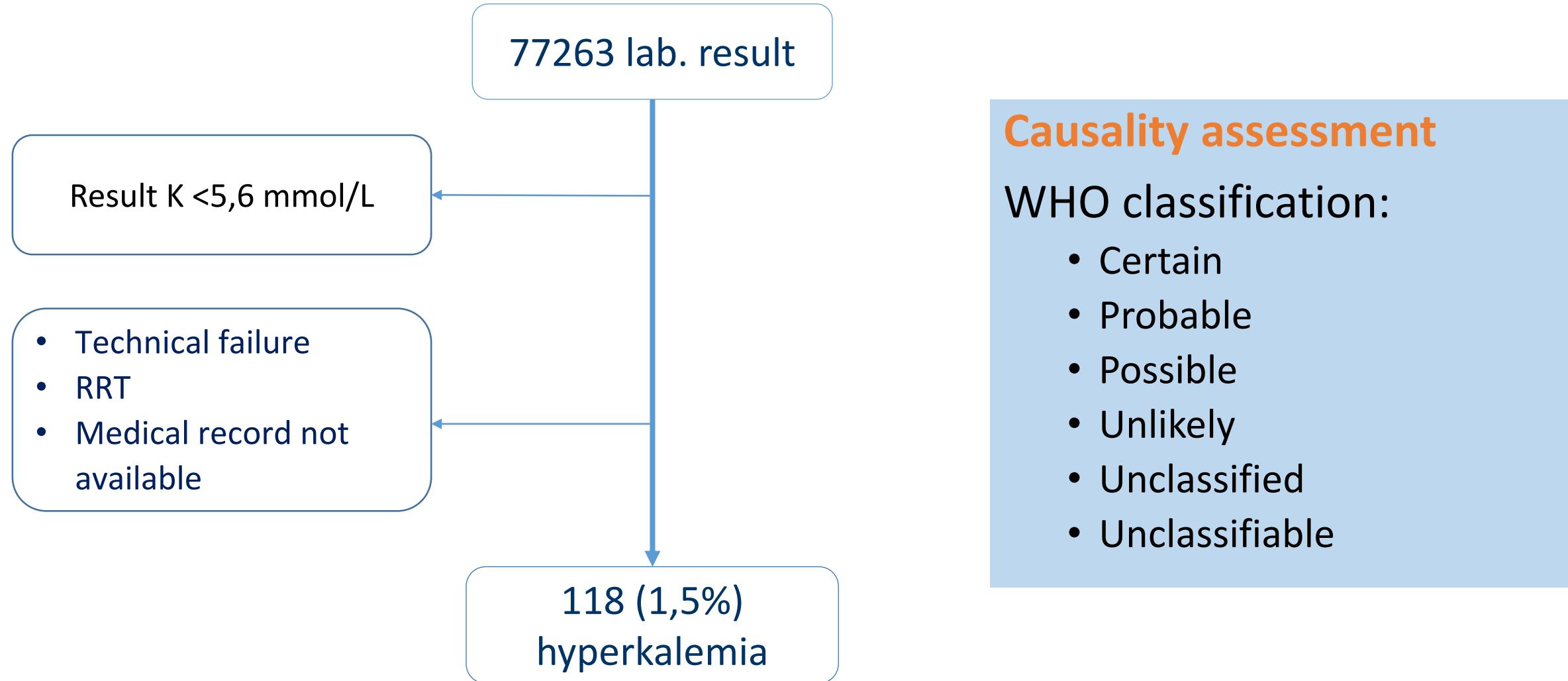


In Vietnam

- Data on hyperkalemia is limited.
- Health care staff did not report event to Pharmacovigilance center

1. Nyirenda M. J., Tang J. I., et al. (2009), "Hyperkalaemia".

Screening for hyperkalemia from lab. result

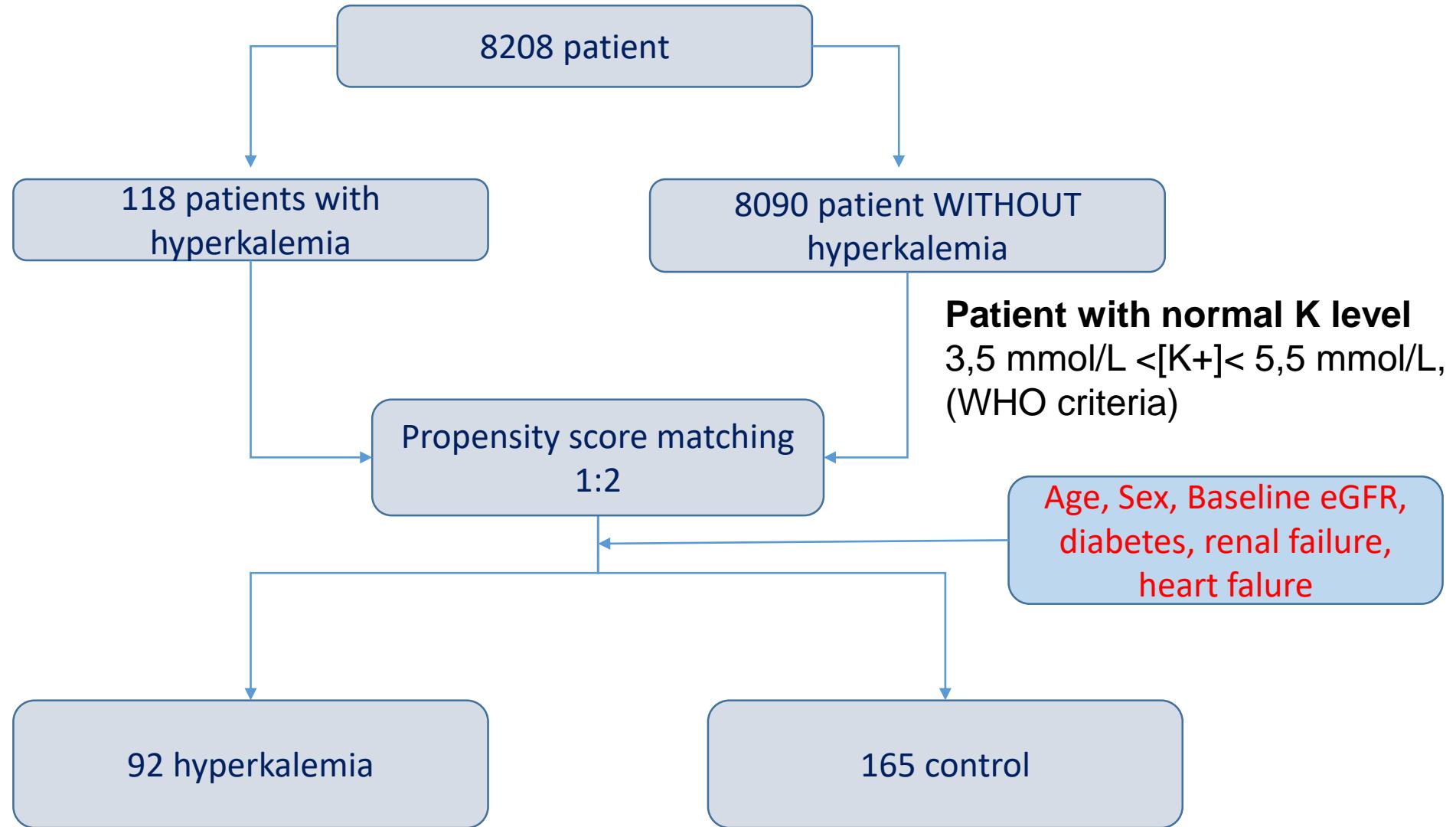


Medication on patient with hyperkalemia

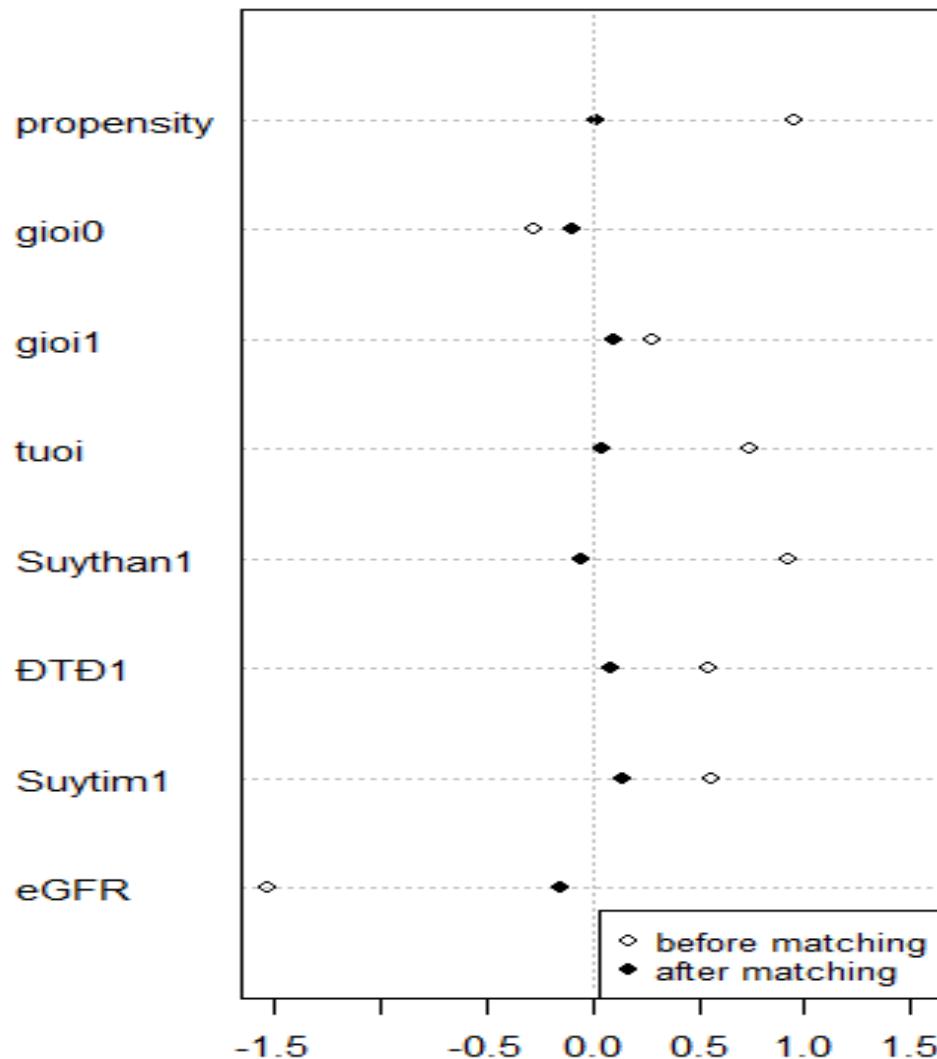
ATC code	Therapeutic group	Drug-event pair (n = 556)	(%)
A02B	PPI	67	12,1
J01D	Other beta lactam	43	7,7
B01A	Anticoagulant	34	6,1
B05B	Venous infusion fluid	30	5,4
J01M	Quinolons	28	5,0
A12B	Potassium (oral/IV)	27	4,9
C03D	potassium sparing diuretics	20	3,6
C08C	Calcium channel blockers	20	3,6
C09A	ACEIs	19	3,4
J01X	Other antimicrobial agents	11	2,0
C07A	Beta blockers	8	1,4
C09C	angiotensin receptor blocker	8	1,4
M01A	NSAIDs	7	1,3
	Others	86	15,5



CHỌN NHÓM ĐỐI CHỨNG



After matching



Variable	p
Age	0.508
Sex	0.405
Diabetes	0.480
Heart failure	0.443
Renal failure	0.068
eGFR	0.077

Drug associate with hyperkalemia

Medication	Hyperkalemia (n=92)	Control (n=165)	OR ^a (KTC 95%)	OR ^b (KTC 95%)	
PPIs	63 (68,5)	83 (50,3)	2,15 (1,26-3,67)	1,71 (0,90-3,25)	confounding
Spironolacton	16 (17,4)	7 (4,2)	4,75 (1,88-12,04)	4,78 (1,55-14,75)	
Potassium supplement	60 (65,2)	41 (24,8)	5,67 (3,25-9,88)	4,91 (2,57-9,37)	
NSAIDs	13 (14,1)	22 (13,3)	1,07 (0,51-2,24)	-	
RAAs inhibitor	25 (27,2)	70 (42,4)	0,50 (0,29-0,88)	0,28 (0,14-0,56)	

^a : Crude Odd Ratio

^b : Adjusted for the use of other drugs.



Drug associate with hyperkalemia

Medication	Hyperkalemia (n=92)	Control (n=165)	OR ^a (KTC 95%)	OR ^b (KTC 95%)	
Beta blocker	7 (7,6)	17 (10.3)	0,72 (0,29-1,79)	—	
CCB	27 (29,3)	58 (35.2)	0,77 (0,44-1,33)	—	
Digoxin	9 (9,8)	8 (4,8)	2,13 (0,79-5,72)	—	
Antibiotics	63 (68,5)	66 (40.0)	3,26 (1,90-5,59)	1,64 (0,85-3,15)	Confounded
Trimethoprim	2 (2,2)	1 (0,6)	3,64 (0,33-40,74)	—	
Furosemid	50 (54,3)	59 (35,8)	2,14 (1,27-3,59)	1,00 (0,53-1,93)	Confounded

^a : Crude Odd Ratio

^b : Adjusted for the use of other drugs.

Conclusions

Pharmacoepidemiology methodology is core element of Pharmacovigilance activities to promote the safety use of drugs.

We can apply proper PE method to generate the answer for specific questions related to drug safety.

Thank You

