

NOVEMBER 2014

INDBERETTEDE BIVIRKNINGER PÅ OG ANTAL BRUGERE AF **LÆGEMIDLER MED INSULIN**



Titel Indberettede bivirkninger på og antal brugere af lægemidler med insulin

© Sundhedsstyrelsen, 2014. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: bivirkninger, diabetes, medicinbrugere

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.0 (eller senere)

Versionsdato: (01.11.2014)

Format: pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, (november 2014).

ISBN online: 978-87-7104-056-2

Indhold

1.	Introduktion	3
2.	Sundhedsstyrelsens arbejde med bivirkninger	3
3.	Indberetninger fordelt på alvorlighed	3
4.	Indberetninger fordelt på alder og køn	5
5.	Indberetninger og brugere fordelt på lægemidler	7
6.	Indberettede bivirkninger	9
6.1	Beskrivelse af udvalgte bivirkninger	10
6.1.1	Reaktioner på injektionsstedet	10
6.1.2	Stigning i blodsukker eller hyperglykæmi	10
6.1.3	Hypoglykæmi eller fald i blodsukker	10
7.	Konklusion	11
8.	Bilag 1: Indholdsstoffer i de forskellige præparatgrupper	12
9.	Bilag II: Indberettede bivirkninger fordelt på organklasser	13

1. Introduktion

Bivirkninger indberettes til og registreres i Sundhedsstyrelsens database, hvis blot der er en *mulig* sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Database indeholder derfor rapporter om mulige bivirkninger. En bivirkningsindberetning i bivirkningsdatabase er således ikke ensbetydende med, at der er en sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen.

Sundhedsstyrelsen har for perioden 1. januar 2009 til 31. december 2013 analyseret de bivirkningsindberetninger, som styrelsen har modtaget på humant insulin og insulinanaloger.

Det drejer sig om 291 indberetninger.

2. Sundhedsstyrelsens arbejde med bivirkninger

En bivirkning er en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel. Det kan fx være hovedpine, træthed eller ondt i maven.

Information om bivirkninger ved behandling med insulin er indsamlet på baggrund af kliniske studier i forbindelse med godkendelse af lægemidlerne, og informationen er indført i produktinformationen for medicinen.

De kliniske studier er dog begrænsede både i antallet af personer, der er undersøgt i studierne, og længden af studietiden, og i nogle tilfælde også ved, at studiepopulationen kan være anderledes og ikke fuldt ud repræsentativ for de personer, der behandles i praksis efter markedsføringen af lægemidlerne. Derfor overvåger Sundhedsstyrelsen hele tiden nye data om sikkerheden ved medicinen fra nye studier og fra indberetninger om bivirkninger fra sundhedsprofessionelle og borgere, og der sker løbende evaluering af disse data og opdatering af produktresuméerne.

De danske myndigheders lægemiddellovervågning sker i tæt samarbejde med de øvrige myndigheder i Europa og med det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), hvor beslutninger drøftes i EU's bivirkningskomité.

3. Indberetninger fordelt på alvorlighed

En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende,

kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

Nedenfor i tabel 1 vises de 291 indberetningers fordeling på alvorlighed.

Tabel 1. Fordeling af bivirkningsindberetninger på alvorlighed.

Lægemidler med	Antal	Alvorlige
Humant insulin	58	27 (46 %)
Insulinanaloger	250	79 (32 %)

I en indberetning kan der være angivet flere mistænkte lægemidler som årsag til en mulig bivirkning, hvorfor summen i tabel 1 ikke er 291.

Det ses, at en større del af indberetningerne på humant insulin end på insulinanaloger er klassificeret som alvorlige.

For lægemidler godkendt ved en markedsføringstilladelse skal læger, tandlæger og jordemødre de første 2 år efter markedsføringen indberette alle bivirkninger, og derefter alle alvorlige eller uventede bivirkninger.¹

Humant insulin har været på markedet i mange år. Dette er ligeledes tilfældet for de fleste insulinanaloger. Tresiba® og Ryzodeg® er dog markedsført i 2013, men der er kun modtaget få indberetninger på disse præparater. Forskelle i markedsføringsår er sandsynligvis ikke alene årsagen til forskellen i andelen af alvorlige indberetninger.

Forskellen kan måske skyldes, at medicinbrugerne har været længere tid i behandling med humant insulin end med insulinanalogere, og derfor er mere fortrolige med disse lægemidler, hvorfor ikke-alvorlige bivirkninger indberettes i mindre grad, end når medicinbrugeren behandles med insulinanalogerne.

Sundhedsstyrelsen har for nærværende ingen tal for, hvor længe medicinbrugerne har været i behandling med henholdsvis humant insulin og insulinanaloger.

¹ Bekendtgørelse nr. 506 af 20. april 2013

4. Indberetninger fordelt på alder og køn

Type 1-diabetes kan debutere i alle aldre, hyppigst i aldersgruppen under 20 år, men kun 50-60 % er yngre end 16-18 år. Type 1-diabetes i Danmark udgør ca. 10 % af samtlige diabetikere². Tabel 2 viser køn og aldersfordelingen af de medicinbrugere, der er indberettet bivirkninger på.

Tabel 2. Indberetninger fordelt på medicinbrugerens alder og køn.

Aldersgrupper (år)											
Køn	0-19	20-29	30-39	40 – 49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	Alder ukendt	Total
Kvinder	18	8	11	15	10	19	9	1	1	41	133
Mænd	13	5	4	13	13	25	20	5		44	142
Køn ukendt	1						1			14	16
Total	32	13	15	28	23	44	30	6	1	99	291

I langt de fleste af indberetningerne er medicinbrugerens køn opgivet, og i omkring to tredjedele af indberetningerne er alderen ligeledes beskrevet.

² www.sundhed.dk

Der findes en lille overvægt af mænd (få procent), der får diabetes, i forhold til kvinder³. For de indberetninger som Sundhedsstyrelsen har modtaget, og hvor kønnet er kendt, er der en lille overvægt af indberetninger på mænd.

De fleste indberetninger (89 %), der er modtaget, omhandler medicinbrugere over 20 år. Der eksisterer ikke en aldersfordeling over personer med diabetes type 1 separat. Aldersfordelingen af personer i Danmark i 2012 med diabetes (type 1 og type 2) viser, at næsten 99 % var over 20 år.⁴

³ www.sst.dk

⁴ www.sst.dk (diabetesregisteret)

5. Indberetninger og brugere fordelt på lægemidler

Nedenstående tabeller viser indberetningernes fordeling på humant insulin og insulinnaloger for perioden 1. januar 2009 til 31. december 2013 samt antallet af personer, som i denne periode har indløst mindst én recept på de aktuelle lægemidler.

Analyserne vedrørende lægemiddelforbruget er udarbejdet i samarbejde med Dataleverancer og Lægemiddelstatistik på Statens Serum Institut.

Humant insulin

Tabel 3a. Antal indberetninger på humant insulin

Hurtigt virkende insulin	Intermediært virkende insulin	Kombination af hurtigt og intermediært virkende insulin	Total ⁵
14	44	3	58

Tabel 3b. Antal personer⁶, der har indløst mindst én recept på humant insulin

Hurtigt virkende insulin	Intermediært virkende insulin	Kombination af hurtigt og intermediært virkende insulin	Total ⁷
17.377	41.103	2.991	49.034

⁵ I en indberetning kan der være angivet flere mistænkte lægemidler som årsag til en mulig bivirkning, hvorfor totalen ikke er lig summen af antallet af indberetninger på de forskellige lægemidler med humant insulin

⁶ Der er kun medtaget brugere i praksissektoren, og alle recepter er medtaget uafhængigt af indikationen. Det er ikke muligt at få en opgørelse over antal brugere i sygehusvæsenet.

⁷ En person kan have indløst recepter på flere forskellige lægemidler med humant insulin, hvorfor totalen ikke er lig summen af indløste recepter på de forskellige lægemidler med humant insulin

Insulinanaloger

Tabel 4a. Antal indberetninger på insulinanaloger

Hurtigt virkende insulinanalog	Kombination af hurtigt og intermediært virkende insulinanalog	Langtidsvirkende insulinanalog	Kombination af hurtigt virkende og langtidsvirkende insulinanalog	Total ⁸
96	39	141	0	250

Tabel 4b. Antal personer⁹, der har indløst mindst én recept på insulinanaloger

Hurtigt virkende insulinanalog	Kombination af hurtigt og intermediært virkende insulinanalog	Langtidsvirkende insulinanalog	Kombination af hurtigt virkende og langtidsvirkende insulinanalog	Total ¹⁰
39.998	27.978	45.682	2	74.793

Det ses, at der i perioden er indberettet flest bivirkninger på insulinanaloger. Insulinanaloger er ligeledes dem, der har haft det højeste antal brugere.

For humant insulin ses, at jo flere brugere der har været, jo flere indberetninger er der modtaget på disse lægemidler. Dette er ligeledes tilfældet for insulinanalogerne. Men antallet af indberetninger per bruger er lavere for humant insulin end for insulinanalogerne.

Det kan, som nævnt ovenfor, måske skyldes, at medicinbrugerne har været længere tid i behandling med humant insulin end med insulinanalogerne.

⁸ I en indberetning kan der være angivet flere mistænkte lægemidler som årsag til en mulig bivirkning, hvorfor totalen ikke er lig summen af antallet af indberetninger på de forskellige lægemidler med insulinanaloger.

⁹ Der er kun medtaget brugere i praksissektoren, og alle recepter er medtaget uafhængigt af indikationen. Det er ikke muligt at få en opgørelse over antal brugere i sygehusvæsenet.

¹⁰ En person kan have indløst recepter på flere forskellige lægemidler med insulinanaloger, hvorfor totalen ikke er lig summen af indløste recepter på de forskellige lægemidler med insulinanaloger.

6. Indberettede bivirkninger¹¹

I en enkelt indberetning kan der være beskrevet flere bivirkninger. Derfor er antallet af indberetninger ikke det samme som antallet af indberettede bivirkninger.

De 58 indberetninger, der er modtaget på humant insulin, indeholder i alt 111 bivirkninger

De 250 indberetninger, der er modtaget på insulinanaloger, indeholder i alt 553 bivirkninger.

I bilag 1 er fordelingen af bivirkningerne på organklasser for henholdsvis humant insulin og insulinanaloger vist.

Nedenfor i tabel 5 vises samlet for begge typer lægemidler de 3 hyppigst indberettede bivirkninger.

Tabel 5 De tre hyppigst indberettede bivirkninger på humant insulin/insulinanaloger

Bivirkning	Antal
Reaktioner på injektionsstedet (atrofi, rødme, kløe og smerter mv)	87
Stigning i blodsukker eller hyperglykæmi ¹²	59
Hypoglykæmi eller fald i blodsukker ¹³	46

Det ses, at reaktioner på injektionsstedet, stigning i blodsukkeret eller hyperglykæmi samt hypoglykæmi eller fald i blodsukkeret er de hyppigst indberettede bivirkninger.

¹¹ Alle sager der refereres til stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til eudravigilance databasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse til Sundhedsstyrelsen.

¹² Bivirkninger kodet som stigning i blodsukkeret (53) og hyperglykæmi (6) er adderet.

¹³ Bivirkninger kodet som hypoglykæmi (39) og fald i blodsukker (7) er adderet.

6.1 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

6.1.1 Reaktioner på injektionsstedet

Sundhedsstyrelsen har i perioden modtaget 87 bivirkninger, som er kodet som reaktioner på injektionsstedet. Det er den hyppigste bivirkning, der er indberettet. Det drejer sig hovedsagligt om rødme, atrofi, smerter og kløe.

Sædvanligvis er disse reaktioner milde og forbigående, og de forsvinder normalt af sig selv under fortsat behandling.

6.1.1.1 Lipodystrofi

Derudover er der modtaget 16 bivirkninger, som omhandler lipodystrofi/atrofi.

Lipodystrofi (inklusive lipohypertrofi og lipoatrofi) kan forekomme på injektionsstedet. Kontinuerligt skift af injektionssted inden for det specifikke injektionsområde kan medvirke til at reducere risikoen for udvikling af disse reaktioner.

6.1.2 Stigning i blodsukker eller hyperglykæmi

Stigning i blodsukkeret eller hyperglykæmi hos medicinbrugeren er den næst hyppigste bivirkning, der er indberettet. I disse indberetninger er det ofte samtidigt indberettet, at pennen eller pumpen ikke virkede eller, at lægemidlet var ineffektivt. I en enkelt indberetning er beskrevet, at medicinbrugeren forvekslede to forskellige typer insulin.

6.1.3 Hypoglykæmi eller fald i blodsukker

Hypoglykæmi eller fald i blodsukkeret kan forekomme, hvis insulindosis er for høj i forhold til insulinbehovet.

Symptomerne på hypoglykæmi opstår normalt pludseligt. De kan omfatte koldsved, kold bleg hud, udmattelse, nervøsitet eller tremor, ængstelse, usædvanlig træthed eller svaghed, konfusion, koncentrationsbesvær, døsighed, overdreven sult, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme og hjertebanken.

Der er i perioden modtaget 46 bivirkninger, som er kodet som hypoglykæmi eller fald i blodsukkeret. I enkelte af disse er samtidig beskrevet, at pennen ikke fungerede optimalt.

7. Konklusion

I perioden 1. januar 2009 til 31. december 2013 har Sundhedsstyrelsen i alt modtaget 291 indberetninger på humant insulin og insulinanalogerne. De fleste indberetninger, der er modtaget, er på insulinanaloger. Det er ligeledes disse lægmidler, som i perioden har haft det højeste antal brugere.

De tre hyppigste bivirkninger, der er indberettet, er reaktioner på injektionsstedet, stigning i blodsukkeret eller hyperglykæmi samt hypoglykæmi eller fald i blodsukkeret.

Lokale reaktioner som rødme, hævelse, og kløe er beskrevet i produktresumeerne for både lægmidler med humant insulin og insulinanaloger.

Stigning i blodglukose eller hyperglykæmi er ofte indberettet samtidig med, at det er beskrevet, at lægemidlet var ineffektivt, eller at pennen eller pumpen ikke virkede. Det fleste af disse indberetninger er ikke alvorlige.

Hypoglykæmi eller fald blodsukkeret er en hyppig bivirkning ved insulinbehandling, og i denne analyse er det den tredje hyppigste bivirkning, der er indberettet.

Anden samtidig sygdom, især infektioner og tilstande med feber, øger normalt patientens insulinbehov. Samtidige sygdomme i nyrer eller lever eller sygdomme, som påvirker binyrer, hypofyse eller thyreoidea, kan nødvendiggøre ændringer i insulin-dosis.

I enkelte indberetninger er beskrevet forveksling mellem forskellige insulinpræparater. Medicinbrugerne skal instrueres i altid at kontrollere insulinetiketten før hver injektion for at undgå utilsigtet forveksling af insulinpræparater.

Som omtalt i analysen har indberetninger af bivirkninger meget stor værdi for Sundhedsstyrelsens overvågning af bivirkninger og for sikkerheden af medicinen.

Sundhedsprofessionelle samt medicinbrugere og pårørende opfordres til at indberette bivirkninger elektronisk på <http://www.meldenbivirkning.dk>.

8. Bilag 1: Indholdsstoffer i de forskellige præparatgrupper

Humant Insulin

Præparatgruppe	Hurtigt virkende insulin	Intermediært virkende insulin	Kombination af hurtigt og intermediært virkende insulin
Indholdsstof	Humant insulin	Isophaninsulin (humant)	Humant insulin Isophaninsulin (humant)
Eksempler på præparatnavne	Actrapid Humulin Regular Insuman Rapid Solostar	Humulin NPH Insulatard	Mixtard 30

Insulinanaloger

Præparatgruppe	Hurtigt virkende insulinanalog	Kombination af hurtigt og intermediært virkende insulinanalog	Langtidsvirkende insulinanalog	Kombination af hurtigt virkende og langtidsvirkende insulinanalog
Indholdsstof	Insulin glulisin Insulin lispro Insulin aspart	Insulin lispro Insulin aspart	Insulin glargin Insulin detemir Insulin degludec	Insulin degludec/aspart
Eksempler på præparatnavne	Apidra Humalog NovoRapid	Humalog Mix KwikPen NovoMix	Lantus Levemir Tresiba	Ryzodeg

9. Bilag II: Indberettede bivirkninger fordelt på organklasser

Tabel A: Indberettede bivirkninger på humant insulin

Organklasse	Antal
Symptomer fra blodet, lymfocytinfiltration	1
Symptomer fra hjertet, hjertestop	1
Generelle symptomer, fx symptomer på injektionsstedet (rødme, hævelse, kløe mv.) og manglende virkning af lægemidlet	33
Symptomer fra immunsystemet, fx hypersensitivitet og anafylaktisk reaktion	2
Infektioner, fx svampeinfektion	2
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx fald og overdosering	7
Ændringer i laboratoriesvar, fluktuationer og stigning i blodsukkeret	20
Stofskifte og ernæringsbetingede symptomer, specielt hypoglykæmi	16
Symptomer fra muskel og skelet, smerter i ekstremiteterne	1
Symptomer fra nervesystemet, fx bevidstløshed pga. hypoglykæmi og opmærksomhedsforstyrrelse	8
Hændelser relateret til graviditeten, fx navlesnorskar ikke normale og føtal hypokinesi	3
Psykkiske symptomer, fx konfusion og indlæringsvanskeligheder	2
Symptomer fra respirationsvejene, fx lungeødem og lungeemboli	6
Symptomer fra huden, fx eksem og urticaria	6
Symptomer fra kar, fx rødmen og hypotension	2

Sociale komplikationer, non-compliance	1
Total	111

Tabel B: Indberettede bivirkninger på insulinanaloger

Organklasse	Antal
Symptomer fra blodet, lymfocytinfiltration	1
Symptomer fra hjertet, hjertebanken	1
Medfødte misdannelser, hypospadi og trisomi	3
Symptomer fra endokrine kirtler, Basedows sygdom	1
Symptomer fra øret, vertigo	1
Symptomer fra øjet, fx diabetisk retinopati og syns-nedsættelse	5
Symptomer fra mave-tarm kanalen, fx kvalme og opkastning	13
Generelle symptomer, fx symptomer på injektions-stedet (rødme, hævelse, kløe mv.) og problematikker relateret til pen/pumpe	196
Symptomer fra immunsystemet, fx hypersensitivitet og anafylaktisk reaktion	5
Infektioner, fx cystitis og influenza	9
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx pennen har givet forkert dosis	38
Ændringer i laboratoriesvar, specielt stigning og fluktuationer i blodsukkeret	82
Stofskifte og ernæringsbetingede symptomer, speci-elt hypoglykæmi	52
Symptomer fra muskel og skelet, fx artralgi og muskelkramper	20
Neoplasmer, fx metastaser og nyrekræft	2
Symptomer fra nervesystemet, fx bevidstløshed og svimmelhed	21
Hændelser relateret til graviditeten, fx preeklampsi og premature børn	20
Psykiske symptomer, fx vrede og selvmordsforsøg	3

Symptomer fra nyrerne, fx hydronefroze	3
Symptomer fra respirationsvejene, fx neonatal respiratorisk distress syndrom og irritation i halsen	10
Symptomer fra huden, fx lipoatrofi og udslæt	57
Kirurgiske og medicinske procedurer, fx forløsning ved kejsersnit	4
Symptomer fra kar, fx rødmen og hypertension	5
Sociale komplikationer, offer for kriminalitet	1
Total	553