

# ÅRSRAPPORT

Sundhedsstyrelsens  
årsrapport for overvågning  
af bivirkninger 2014



## Indhold

- 3 Forord
- 4 Bivirkningsindberetninger i 2014
- 6 Bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler i 2014 fordelt på region
- 8 Udarbejdelse og iværksættelse af Handlingsplan III (2014-2015)
- 9 Sundhedsstyrelsens landsdækkende indsats rettet mod psykiatrien
- 10 Webservice kan gøre det nemmere at indberette bivirkninger ved medicin
- 11 Ny procedure for indhentning af supplerende information til bivirkningsindberetninger
- 12 Fokusområder i 2014
  - 12 HPV-vaccinen følges stadig tæt
  - 13 Opgørelser over indberettede bivirkninger om sæson-influenzavacciner
  - 14 Antihistaminet promethazin (Phenergan® m.fl.) blev receptpligtigt
  - 14 Analyse af indberetninger om formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelse af vestibulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler
  - 15 Fokus på brugere af antiepileptika og indberettede formodede bivirkninger relateret til disse lægemidler
- 17 Bivirkningssignaler 2014
- 19 Interaktionsdatabasen
- 20 Internationalt samarbejde om bivirkningsovervågningen
- 22 Kvalitet og prioritering – fokusområder i 2015

## Forord

I 2014 rundede den danske bivirkningsdatabase næsten 100.000 indberetninger. Indberetninger, Sundhedsstyrelsen har modtaget siden 1968. Langt størstedelen af indberetningerne kommer fra læger, men tallene fra 2014 peger dog på, at det er en tendens, der er ved at vende.

Forudsætningen for god lægemiddelovervågning er gode data og bedst mulig udnyttelse af disse. Det var derfor centralt for Sundhedsstyrelsens arbejde med overvågning af medicin og bivirkninger i 2014 at motivere til flere indberetninger, men i særdeleshed også til at få skabt grundlag for, at de bivirkningsindberetninger, vi modtager, er gode nok, og at de data og de redskaber, vi har til rådighed, i stadig højere grad bliver brugt i overvågningsarbejdet.

Vi har fået godt udbytte af vores analyseværktøj til analyse af indberettede bivirkninger og til identifikation af eventuelle mønstre i komplekse indberetningsdata. Med afsæt i vores nationale bivirkningsindberetningsdata arbejdede vi i 2014 målrettet med identifikation og analyse af disse og satte fokus på flere problemstillinger.

### Mediesager der prægede overvågningsarbejdet

Ligesom året før var der i 2014 flere mediesager, der prægede overvågningsarbejdet. Særlig var der i 2014 fokus på sikkerheden ved vacciner – ikke kun HPV-vaccinen mod livmoderhalskræft, men også sæsonens influenzavacciner og senest MFR-vaccinen. Det er ikke nyt, at sager, der får mediernes opmærksomhed, kommer til at fylde og også påvirker indberetningsstatistikken – vi har set det tidligere, og vi kommer også til at se det fremover – det er en tendens, der er kommet for at blive, og som vi skal forholde os til og gøre plads til i vores arbejde.

### Ny webservice til lettere indberetning står nu til rådighed

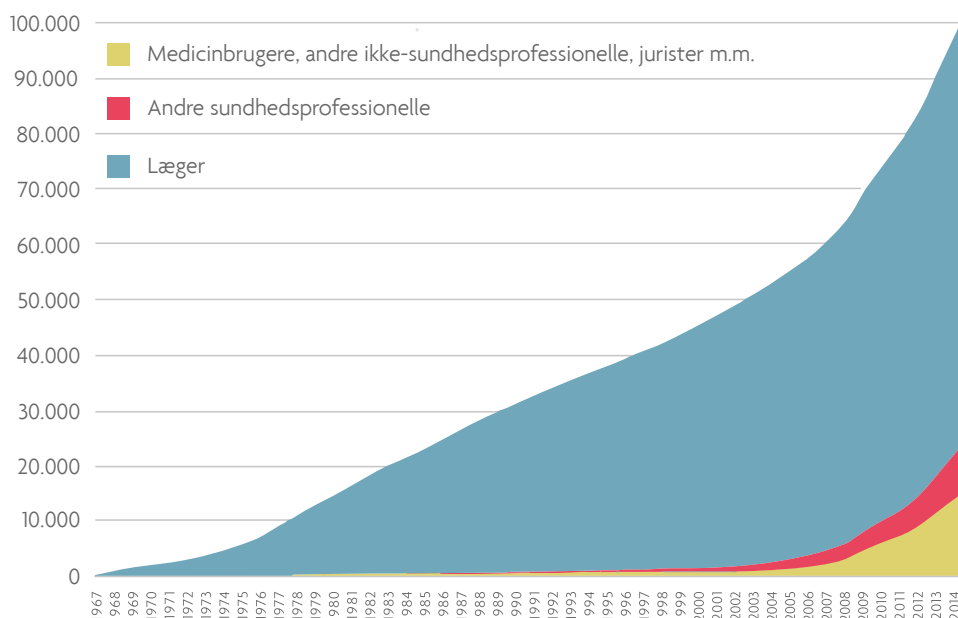
I 2014 afsluttede vi arbejdet med en ny webservice, som forenkler bivirkningsindberetningen for læger ved automatisk at trække data over fra lægesystemerne til den elektroniske indberetningsblanket – en aktivitet, som Rådet for Lægemiddelovervågning har lagt særlig vægt på. Datagenbrug, tidsbesparende og eliminering af fejl og bedre indberetninger er webservicens tilsigtede virkning. Webservicen står til rådighed for de firmaer, der leverer fagsystemer til lægepraksis, regioner, kommuner og apoteker.

### Jordemødre skal indberette bivirkninger

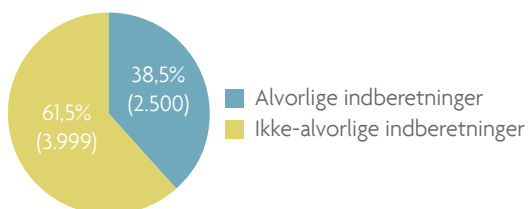
Den 1. april 2014 trådte der nye regler i kraft, der gjorde det obligatorisk for jordemødre at indberette bivirkninger på lige fod med læger. Jordemødrene har dermed fået pligt til at indberette formodede bivirkninger – en pligt, der var bred tilslutning til at indføre. Det har været meget tilfredsstillende at se, at jordemødrene har påtaget sig denne opgave på en konstruktiv måde.

## Bivirkningsindberetninger i 2014

I 2014 nåede antallet af bivirkningsindberetninger i den danske bivirkningsdatabase tæt på 100.000 indberetninger i alt. Der er indberetninger helt tilbage fra slutningen af 1960'erne, hvor det første nationale system til registrering af bivirkninger, som vi kender det i dag, blev etableret. Dengang var det kun læger, der kunne indberette bivirkninger, men de seneste år er der begyndt at komme flere indberetninger fra andre sundhedsprofessionelle og fra medicinbrugere og pårørende. Figur 1 viser den akkumulerede andel af bivirkningsindberetninger fra de forskellige indberettertyper i perioden 1967 til 2014.



Figur 1: Akkumuleret andel af bivirkningsindberetninger pr. indberettertype (1967-2014)



Figur 2: Antal bivirkningsindberetninger i 2014 inklusive dubletter fordelt på alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger. Dubletter betyder, indberetninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen flere gange – det sker fx, hvis både lægen og patienten selv indberetter bivirkningen. I 2014 modtog Sundhedsstyrelsen 6.499 bivirkningsindberetninger inklusive dubletter og 6.046 eksklusive dubletter.

### Mange indberetninger fra medicinbrugere og pårørende

Siden medicinbrugere i 2003 fik mulighed for selv at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen, er andelen af indberetninger fra medicinbrugere, pårørende og andre ikke-sundhedsprofessionelle personer steget. I 2014 udgjorde andelen af indberetninger fra denne gruppe 28 % af alle indberetninger fra 2014 og 15 % af alle indberetninger i hele databasen.

Indberetninger fra medicinbrugere og pårørende bidrager både i kvantitet og kvalitet til den samlede indberetning af bivirkninger, og de er generelt veldokumenterede med værdifuld information. Men indberetninger fra medicinbrugere er ikke et alternativ til indberetninger fra læger og andre sundhedsprofessionelle – men et supplement, som komplementerer hinanden. Læs mere i Sundhedsstyrelsens rapport fra 2012: *Bivirkningsindberetninger fra medicinbrugere og pårørende i Danmark*.

Bivirkningsindberetninger fra andre sundhedsprofessionelle (fx tandlæger, sygeplejersker og farmaceuter og jordemødre) er også stigende, og udgjorde over 20 % af indberetningerne i 2014. Dog udgør indberetninger fra disse samlet set kun en lille del af alle indberetninger i den danske bivirkningsdatabase.

### Fald i indberetninger fra læger

Andelen af bivirkningsindberetninger fra læger er faldet støt, og selvom der totalt set stadig er flest indberetninger fra læger, udgjorde de kun 44% af indberetningerne i 2014. Det er det laveste niveau nogensinde, og faldet skyldes ikke kun, at andre grupper er begyndt at indberette mere, men der er også tale om et fald i absolutte tal – der var 300 færre bivirkningsindberetninger fra læger i 2014 sammenlignet med i 2013. Bivirkningsindberetninger fra læger har nogle særlige kvaliteter og er vigtige for Sundhedsstyrelsens arbejde med overvågning af sikkerheden ved medicin.

Vi ved fra undersøgelser, at læger gerne vil indberette formodede bivirkninger, men det kniber med tiden. Derfor har vi udviklet en webservice, der kan lette lægernes arbejde med at indberette bivirkninger. Læs mere om webservicen på [side 10](#).

### Sundhedsstyrelsen har fortsat fokus på at motivere læger til at indberette flere bivirkninger

I Sundhedsstyrelsen har vi løbende fokus på at styrke lægernes incitament og muligheder for at indberette bivirkninger. I 2014 afsluttede vi en kampagne rettet mod læger i hospitalspsykiatrien. Læs mere om kampagnen på [side 9](#).

## Bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler i 2014 fordelt på region

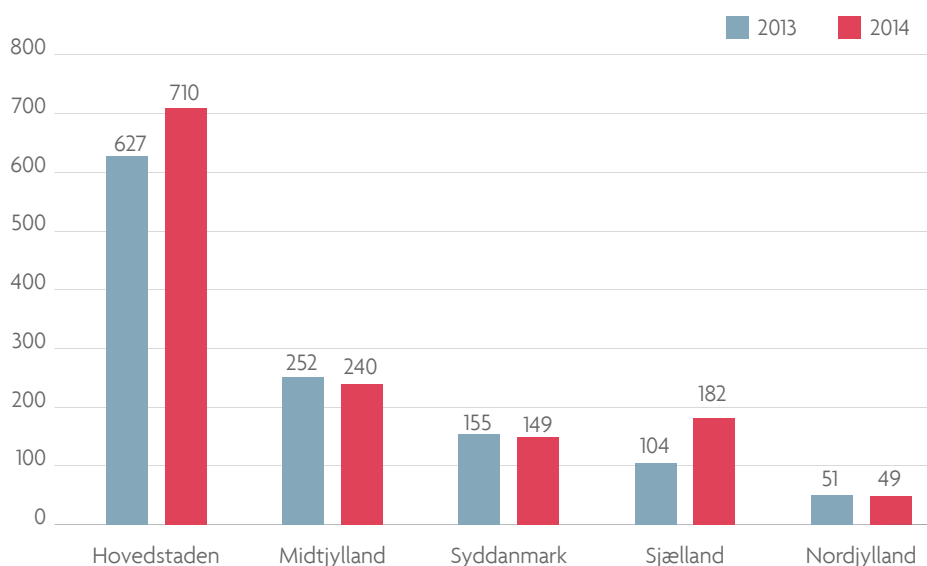
I 2014 modtog Sundhedsstyrelsen i alt 1330 bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler<sup>1</sup> – herunder også fra psykiatrien i de fem regioner. Fordelingen af indberetninger fra de enkelte regioner er vist i Figur 3. To indberetninger kom fra hospitaler i Grønland og på Færøerne og er ikke vist i figuren.

Samlet set steg antallet af bivirkningsindberetninger fra hospitalerne i 2014 sammenlignet med 2013. Særligt var der en stor stigning i antallet af indberetninger fra Region Hovedstaden og Region Sjælland.

### Bivirkningsmanagerfunktionen gør en forskel

En af forklaringerne på stigningen i antallet af indberetninger fra Region Hovedstaden og Region Sjælland er, at netop disse to regioner har en bivirkningsmanager<sup>2</sup>. Siden Region Hovedstaden fik en bivirkningsmanager i 2013, har indberetningerne her fra været stødt stigende. Det tyder på, at det er den samme tendens, vi ser fra Region Sjælland, som etablerede en bivirkningsmanagerfunktion i februar 2014.

Sundhedsstyrelsen har indgået et formaliseret samarbejde med bivirkningsmanagerne i Region Hovedstaden og i Region Sjælland, hvor vi blandt andet leverer opgørelser over de bivirkningsindberetninger, vi modtager fra bivirkningsmanagerne. Opgørelser, som de to regioner bruger til evaluering af bivirkningsmanagerfunktionen og til fortsat styrkelse af patientsikkerheden.



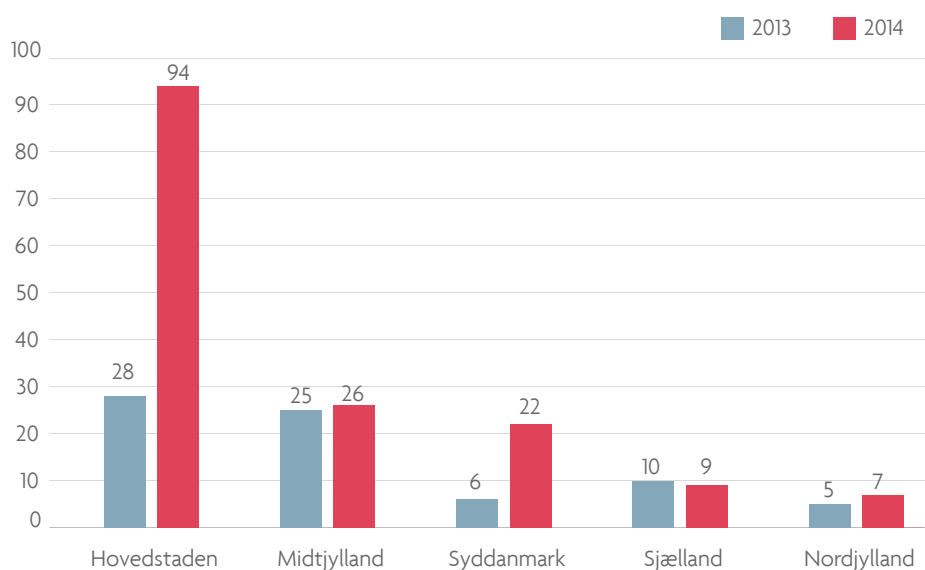
Figur 3: Bivirkningsindberetninger fra danske hospitaler i 2013 og 2014 fordelt på region. To indberetninger er modtaget fra hospitaler i to forskellige regioner og er derfor talt med for begge regioner. Der er i figuren ikke korrigeret for befolkningstal i de fem regioner.

<sup>1</sup> Kun indberetninger modtaget direkte fra hospitalerne er medtaget i denne opgørelse.

<sup>2</sup> En regional bivirkningsmanager hjælper læger i regionen med at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. Lægen skal blot opgive patientens navn og CPR-nummer, formodet bivirkning, og hvilken medicin der mistænkes, og så klarer bivirkningsmanageren indberetningen til Sundhedsstyrelsen.

**Generel stigning i antallet af indberetninger fra hospitalspsykiatrien**

I 2014 modtog vi dobbelt så mange indberetninger fra hospitalspsykiatrien sammenlignet med 2013, som kan skyldes Sundhedsstyrelsens landdækkende indsats rettet mod psykiatrien i regionerne, som vi lancerede i marts 2014. Indsatsen havde til formål at motivere til flere bivirkningsindberetninger fra psykiatrien.



Figur 4: Bivirkningsindberetninger fra hospitalspsykiatrien i 2013 og 2014

## Udarbejdelse og iværksættelse af Handlingsplan III (2014-2015)

Handlingsplan III trådte i kraft i 2014 og er en videreførelse af erfaringerne og tiltagene fra Handlingsplan for en styrket lægemiddelovervågning 2011-2013, som videreførte Bivirkningshandlingsplan 2008. Disse handlingsplaner har haft fokus på at øge antallet af indberetninger, at gøre det nemmere at indberette, at styrke Sundhedsstyrelsens faglige og kommunikative arbejde med bivirkninger og at styrke samarbejdet mellem alle aktører om bivirkninger. De to helt overordnede formål med Handlingsplan III er flere og bedre indberetninger og optimering af det konkrete lægemiddelovervågningsarbejde – nationalt og internationalt.

### Fokus på bivirkningsindberetningernes kvalitet

Den tredje handlingsplan har særligt fokus på kvaliteten af indberetningerne og ikke kun på kvantiteten. Det er konkret udmøntet i en fokuseret follow-up-procedure på bivirkningsindberetninger, så der bruges ressourcer på at indhente opfølgende information på netop de indberetninger, hvor det skønnes at bidrage til vurderingen. Endvidere har Sundhedsstyrelsen nedsat et Kvalitetsforum for Bivirkninger, hvor formålet er at arbejde for at optimere mulighederne for at få bedre kvalitet i indberetningerne og konkretisere, hvordan kvaliteten forbedres. Læs mere om den nye follow-up-procedure på [side II](#).

### Styrket undervisning af læger og medicinstuderende i bivirkningsindberetning

For yderligere at øge kvaliteten af indberetningerne er der taget initiativ til at undervise lægerne i forbindelse med deres uddannelse. Fremover styrkes derfor undervisning i bivirkningsovervågning på både medicinuddannelsen og på lægernes hoveduddannelse. Der arbejdes på også at få undervisning ind på andre sundhedsprofessionelle uddannelser, fx sygeplejerskeuddannelsen.

### Samarbejde med Patientombuddet

Sundhedsstyrelsen har i 2014 udbygget samarbejdet med Patientombuddet, der modtager (anonyme) oplysninger om bivirkninger som følge af medicineringsfejl (utilsigtede hændelser), så der kan foretages koordinerede udmeldinger. Samtidig har Sundhedsstyrelsen styrket samarbejdet med Patientombuddet på analyseområdet, så der udarbejdes mere helhedsorienterede analyser af sikkerhedsproblemstillinger.



## Sundhedsstyrelsens landsdækkende indsats rettet mod psykiatrien

I 2014 afsluttede vi en landsdækkende indsats rettet mod psykiatrien i regionerne. Kampagnen kørte fra marts til oktober 2014. Formålet med indsatsen var at skabe større opmærksomhed på at melde bivirkninger og øge kendskabet til lægernes forpligtelse til at melde formodede alvorlige og uventede bivirkninger. Derudover skulle indsatsen gøre patienter og pårørende i psykiatrien opmærksomme på, at de også selv kan melde bivirkninger til Sundhedsstyrelsen.



### Baggrunden for indsatsen

Sundhedsstyrelsen modtager generelt meget få bivirkningsindberetninger fra læger, patienter og pårørende inden for psykiatrien – til trods for, at medicinsk behandling af psykiske lidelser ofte giver mange bivirkninger – og i visse tilfælde også alvorlige bivirkninger. Ligeledes viste en undersøgelse, Sundhedsstyrelsen foretog i 2013, at der generelt mangler viden om og fokus på bivirkninger inden for psykiatrien.

I 2013 modtog Sundhedsstyrelsen kun 78 indberetninger fra hele hospitalspsykiatrien, og tallet har ligget på det niveau i flere år.

### Indsatsens resultater

I 2014 modtog vi i alt 158 indberetninger fra hospitalspsykiatrien (se Figur 4). Derudover viste en evaluering af indsatsen, ikke overraskende, at der både var kritik og ros til kampagnen, men overordnet set, har kampagnen båret frugt – i nogle regioner mere end andre. Langt de fleste regioner tilkendegav, at kampagnen har medvirket til, at der er kommet mere fokus på at melde bivirkninger end tidligere, ligesom der med kampagnen er skabt mere klarhed over, hvilke bivirkninger der skal meldes. I Region Midt har indsatsen ført til en beslutning om etablering af en bivirkningsmanagerfunktion specifikt for psykiatrien i regionen.

## Webservice kan gøre det nemmere at indberette bivirkninger ved medicin

I juni 2014 stillede vi en ny webservice til lettere bivirkningsindberetning til rådighed. Webservicen giver sundhedsprofessionelle mulighed for at indberette bivirkninger ved medicin direkte fra et af de fagsystemer, de bruger til daglig. Sundhedsstyrelsen regner med, at det vil få flere til at indberette bivirkninger og dermed bidrage til et bedre overblik over sikkerheden ved den medicin, som er på markedet i Danmark. Ud over at sundhedsprofessionelle fremover kan indberette direkte fra fx en elektronisk patientjournal på hospitalet eller i en lægepraksis, kan de også slippe for at indtaste en række basisoplysninger om sig selv, patienten og om den medicin patienten tager.

### Står til rådighed på Den Nationale Serviceplatform

Det er op til ejere og leverandører af it-systemer i sundhedsvæsenet at implementere den nye webservice i de lokale systemer. Den nye webservice er til rådighed på Den Nationale Serviceplatform (NSP), hvor der også findes en mere detaljeret beskrivelse og dokumentation af webservicen.

Læs mere om webservicen: [NSP Service: Bivirkningsindberetning](#).

## Ny procedure for indhentning af supplerende information til bivirkningsindberetninger

Når Sundhedsstyrelsen modtager en bivirkningsindberetning, kan det i nogle tilfælde være nødvendigt at indhente supplerende oplysninger hos den, der har indberettet bivirkningen, så sagsbehandlingen af indberetningen bliver så fyldestgørende som mulig.

I slutningen af 2014 implementerede vi en ny follow up-procedure, der skal sikre en fokuseret og relevant proces for indhentning af supplerende information til bivirkningsindberetninger. Processen tager udgangspunkt i, at den supplerende information skal kunne bidrage væsentligt til den videnskabelige vurdering af bivirkningsindberetningen.

Tidligere har virksomheder haft mulighed for at stille supplerende spørgsmål til alle indberetninger, men med den nye procedure er der stillet en række veldefinerede kriterier op for, hvornår der kan indhentes supplerende information til en indberetning. Det gælder for:

- Alle alvorlige indberetninger<sup>3</sup>
- Alvorlige og ikke-alvorlige indberetninger relateret til lægemidler, som har været markedsført i mindre end 2 år.

Desuden kan der søges supplerende information til ikke alvorlige sager, hvor nedenstående kriterier er opfyldt:

- Lægemidler, der er omfattet af Sundhedsstyrelsens *follow up-liste*.
- Sager vedrørende graviditet
- Sager vedrørende mor/barn, eller medfødte skader
- Off label-brug af medicin til børn

Hvis der er andre væsentlige forhold, der gør, at de supplerende oplysninger vil kunne ændre den videnskabelige vurdering af indberetningen væsentligt, er det også muligt at søge follow up.

Proceduren er udviklet i samarbejde med Rådet for lægemiddelovervågning og efter drøftelse med Lægeforeningen og andre relevante sundhedsfaglige organisationer samt industriens organisationer.

Processen vil løbende blive evalueret i samarbejde med de relevante parter.

Læs mere om indhentning af supplerende information til bivirkningsindberetninger på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Opfølgning på bivirkningsindberetninger \(follow-up\)](#).

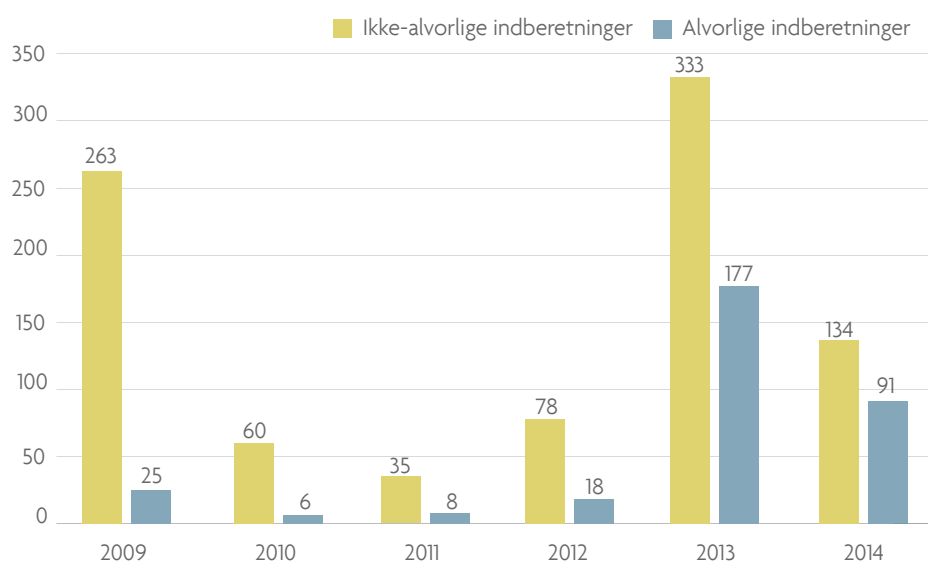
<sup>3</sup> En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

## Fokusområder i 2014

### HPV-vaccinen følges stadig tæt

Sundhedsstyrelsen havde også i 2014 fokus på sikkerheden ved HPV-vaccinen.

Samlet set var antallet af indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen faldet væsentligt fra 2013 til 2014, mens andelen af alvorlige indberetninger dog samtidig steg. Alle alvorlige indberetninger bliver vurderet af en læge, og konklusionerne her fra blev også i 2014 offentliggjort i vores nyhedsbrev *Nyt Om Bivirkninger*.



Figur 5: Indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen fra 2009-2014 fordelt på alvorlige og ikke-alvorlige indberetninger

### POTS som mulig bivirkning til HPV-vaccinen

I 2013 anmodede Sundhedsstyrelsen på baggrund af danske indberetninger Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, om at undersøge POTS (Postural Orthostatic Tachycardi Syndrom), som en mulig bivirkning til HPV-vaccinen.

EMA's vurdering af signalet pågik i 2014, og bivirkningskomitéen PRAC afsluttede i starten af december 2014 en årlig gennemgang af sikkerheden ved HPV-vaccinen Gardasil®, hvor den mulige sammenhæng mellem HPV-vaccinen og POTS blev grundigt vurderet. Bivirkningskomitéen konkluderede, at det på nuværende tidspunkt hverken er muligt at be- eller afkræfte, om der er en årsagssammenhæng mellem vaccination med Gardasil® og forekomsten af POTS. POTS skal derfor overvåges nøje i forbindelse med kommende gennemgange af sikkerheden ved Gardasil®, og der er iværksat et særligt tiltag i form af et nyt spørgeskema, som skal sikre opfølgning på bivirkningsindberetninger, hvor symptomer kunne tyde på POTS.

### Information om sikkerheden ved HPV-vaccinen som led i satspulje

I juni 2014 blev der indgået aftale om, at satspuljen for 2014 skulle indeholde aktiviteter vedrørende HPV-vaccinen. Sundhedsstyrelsen udarbejdede i den forbindelse informationsmateriale til sundheds-personer, der er tilgængeligt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside [Bivirkninger ved HPV-vaccinen](#). Derudover udarbejdede Sundhedsstyrelsen en folder, der kan udleveres af lægen til en dialog med piger, der skal vaccineres, og deres forældre om fordele og risici ved vaccinationen.

### Fortsat overvågning af indberettede formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen

Som led i Sundhedsstyrelsens bivirkningsovervågning arbejder vi sammen med eksperter på yderligere analyser af de danske indberetninger om mulige bivirkninger ved HPV-vaccinen. Eventuelle konklusioner herfra vil blive inddraget i den videre vurderingen af HPV-vaccinen.

## Opgørelser over indberettede bivirkninger om sæson-inflenzavacciner

Vacciner og sikkerheden ved dem var et emne, der fyldte meget i medierne i 2014. I november 2014 offentliggjorde Sundhedsstyrelsen derfor en opgørelse over indberettede bivirkninger om sæsoninflenzavaccinerne fra de seneste ti år. I vores elektroniske nyhedsbrev *Nyt Om Bivirkninger* gennemgik vi også 2014-2015 influenzasæsonens indberetninger og vurderede alle de indberettede alvorlige bivirkninger. Denne gennemgang af indberetninger om formodede bivirkninger ved sæsoninflenzavaccinerne er blevet en fast del i nyhedsbrevet to gange i løbet af en influenzasæson.

### Indberetninger om bivirkninger relateret til sæsoninflenzavacciner de seneste ti år

Det fremgik af opgørelsen fra november 2014, at vi i løbet af de sidste ti år har modtaget i alt 384 indberetninger, der er relateret til influenzavaccination. Heraf er 141 indberetninger blevet kategoriseret som alvorlige. Blandt de alvorlige har der typisk været beskrevet kendte bivirkninger, som fx tilfælde af Gullian Barré Syndrom og trombocytopeni.

Blandt de ikke alvorlige indberetninger er der også hyppigst beskrevet kendte bivirkninger som feber, muskel- og ledsmerter - bivirkninger, der oftest forsvinder i løbet af 1-2 dage.

I løbet af tiårsperioden har der været 13 indberetninger, hvor den formodede bivirkning førte til dødsfald. Der var primært tale om ældre svækkede personer i risikogruppen. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at der i ti af tilfældene ikke var nogen sammenhæng med vaccinen, mens en mulig sammenhæng ikke kunne udelukkes i de sidste tre tilfælde. Disse tre tilfælde omhandler neurologiske bivirkninger, der er beskrevet i produktinformationen.

### Sundhedsstyrelsens konklusion på opgørelsen

Samlet set var konklusionen på opgørelsen, at vi fortsat vurderer, at fordelene opvejer de mulige risici og stadig anbefaler influenzavaccinationer til risikogrupper baseret på det samlede videnskabelige grundlag.

Læs opgørelsen på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Inflenzavaccination vurderes fortsat som effektiv og sikker for risikogrupper](#) og gennemgangen i [Nyt Om Bivirkninger december 2014](#).

## Antihistaminet promethazin (Phenergan® m.fl.) blev receptpligtigt

Efter en nyere vurdering af sikkerheden ved brug af promethazin til blandt andet allergiske sygdomme, transportsyge og søvnløshed, ændrede Sundhedsstyrelsen medicinens status fra håndkøbsmedicin til receptpligtig medicin i december 2014. Receptpligten blev gældende for både Phenergan® promethazin ERA filmovertrukne tabletter 25mg 100 stk. og Phenergan® oral opløsning 1mg/ml til børn fra 2 år.

Promethazins misbrugspotentiale havde i længere tid skabt bekymring og viste sig så i praksis. Derfor igangsatte vi en større analyse af brugen af promethazin, som første til, at medicinen nu er receptpligtig.

### Skærpet fokus på sikkerheden ved brug promethazin efter henvendelse fra apoteker

Det var en henvendelse fra en apoteker, der skærpede vores fokus på brugen af promethazin. I *Nyt Om Bivirkninger december 2012* gjorde vi opmærksom på vores skærpede overvågning af promethazin og opfordrede til at indberette ved mistanke om overforbrug eller misbrug af medicinen. Vi fik efterfølgende en ny indberetning med mistanke om misbrug af promethazin, og vi blev samtidig opmærksomme på, at Giftlinjen ligeledes havde fået flere henvendelser om uhensigtsmæssig brug af promethazin. Sundhedsstyrelsen indgik derfor et samarbejde med Giftlinjen om at identificere mulige sikkerhedsproblemer i forbindelse med brugen af promethazin.

### Baggrunden for at gøre promethazin receptpligtig

Vi identificerede fire alvorlige sikkerhedsproblemer forbundet med brugen af Phenergan® promethazin ERA filmovertrukne tabletter 25 mg 100 stk., hvilket er baggrunden for, at medicinen nu er receptpligtig:

1. Misbrug – brug af større doser end de anbefalede
2. Alvorlige bivirkninger ved brug af anbefalet dosis
3. Alvorlige interaktioner med psykofarmaka
4. Udtalt sedativ effekt til fare for trafiksikkerheden.

Læs mere om promethazin i *Nyt Om Bivirkninger december 2014*.

## Analyse af indberetninger om formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelse af vestimulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler

I Sundhedsstyrelsens *Plan for overvågning og tilsyn med regionernes brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler*<sup>4</sup> fra august 2013 fremgår det blandt andet, at der i 2014-2016 gennemføres tværgående analyser af indberettede formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med medicinsk igangsættelse af fødsler.

Den første af disse analyser publicerede Sundhedsstyrelsen i *Nyt Om Bivirkninger december 2014*.

<sup>4</sup> Formålet med planen er at øge kvaliteten, sikkerheden og trygheden ved medicinsk igangsættelse af fødsler og blev udarbejdet på anmodning fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse.

### Kort om analysen

Analysen blev udarbejdet i et samarbejde mellem Sundhedsstyrelsen og Patientombuddet og omfatter lægemidlerne dinoproston, misoprosol og oxytocin.

Vi analyserede bivirkningsindberetninger og utilsigtede hændelser, der var indberettet i 2013. Her identificerede vi 30 fødselsforløb, hvor der var indberettet formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen og 37 utilsigtede hændelser med relation til et fødselsforløb rapporteret til Dansk Patientsikkerhedsdatabase.

### På den baggrund identificerede vi fem problemstillinger:

1. Administration af misoprostol i større doser end anbefalet
2. Igangsættelse af fødsel hos kvinder, der tidligere har fået foretaget kejsersnit
3. Midlertidig hjemsendelse efter administration af misoprostol på hospitalet
4. Forkert dosering af oxytocin
5. Problemer med oxytocindrop.

### Sundhedsstyrelsen fortsætter overvågningen af lægemidler til igangsættelse af fødsler

Sundhedsstyrelsen fortsætter arbejdet med at overvåge og føre tilsyn med regionernes brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler tæt. I 2014 blev der igangsat et projekt imellem Sundhedsstyrelsen, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Jordemoderforeningen og Statens Serum Institut. Projektet har til formål at undersøge muligheden for at gennemføre en registerundersøgelse af bivirkninger ved anvendelse af lægemidler til igangsættelse af fødsler. Muligheden for at gennemføre en registerundersøgelse afhænger af datakvaliteten af registreringerne i Fødselsregisteret og Landspatientregisteret. I slutningen af 2014 påbegyndte vi indhentning af oplysninger fra landets fødesteder og disse oplysninger vil sammenholdes med oplysninger i registrene.

## Fokus på brugere af antiepileptika og indberettede formodede bivirkninger relateret til disse lægemidler

Efter en revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi vurderede Sundhedsstyrelsen i foråret 2014, at det var relevant at foretage en analyse af brugere af antiepileptika og indberettede formodede bivirkninger relateret til disse lægemidler.

I den forbindelse udarbejdede Sundhedsstyrelsen en rapport. Rapporten indeholder en litteraturgennemgang med fokus på bivirkninger relateret til antiepileptika, en analyse af, hvor mange brugere af de forskellige antiepileptika der var i perioden 2003 – 2012 samt en analyse af de formodede bivirkninger relateret til disse lægemidler, der blev indberettet til Sundhedsstyrelsen i samme periode.

### Resultatet af analysen

Resultatet af litteraturgennemgangen viste blandt andet, at de fleste alvorlige kroniske bivirkninger var relateret til de ældre antiepileptika. For de nye lægemidler var der i perioden endnu ikke set alvorlige kroniske irreversible bivirkninger. Der er dog undtagelser, fx pigmentforandringer i øjne og hud ved behandling med retigabin. Det skal dog understreges, at mange af de nye lægemidler kun har været anvendt kort tid, og deres bivirkningsprofil følges tæt.

**Størst antal brugere af benzodiazepiner**

I analyseperioden var antallet af voksne brugere størst for benzodiazepiner (clobazam, clonazepam, diazepam og midazolam) og medicin med gabapentin, pregabalin og lamotrigin. Både for benzodiazepiner og for gabapentin og pregabalin havde langt de fleste fået udskrevet medicinen for en anden indikation end epilepsi.

Antallet af brugere per år var især øget for medicin med gabapentin, lamotrigin og pregabalin. For gabapentin og pregabalin skyldtes stigningen især patienter, der har fået medicinen udskrevet for andre indikationer end epilepsi.

**Bivirkningsindberetninger fulgte antallet af brugere**

Antallet af bivirkningsindberetninger relateret til antiepileptika fulgte i store træk antallet af brugere, så der var flest indberetninger om den medicin, der havde flest brugere.

De fleste bivirkningsindberetninger beskrev velkendte symptomer, der er beskrevet i produktre-suméerne, som fx svimmelhed, udslæt, kvalme og opkastning.

Læs hele rapporten på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark](#).



## Bivirkningssignaler 2014

Hver uge overvåger vi bivirkningsindberetningerne i bivirkningsdatabasen for eventuelt nye bivirkningssignaler. Et bivirkningssignal er en ny mulig årsagssammenhæng mellem en bivirkning og en bestemt type medicin eller et nyt aspekt af en allerede kendt sammenhæng. Herudover har vi også meget fokus på korrekt anvendelse af medicin i klinisk praksis – det vil sige, om medicinen bliver brugt i overensstemmelse med den gældende vejledning og produktresumé.

Bivirkningssignaler kan komme fra mange andre kilder end bivirkningsindberetninger, som fx overvågningsprogrammer, den videnskabelige litteratur, forskellige typer studier, lægemiddelmyndigheder i andre lande, medierne eller henvendelser fra borgere og sundhedsprofessionelle.

I 2014 overvågede og identificerede Sundhedsstyrelsen en række bivirkningssignaler fra forskellige kilder.

Tabel 1 beskriver kort de bivirkningssignaler, som vi arbejdede videre med i 2014.

Medicin	Bivirkningssignal	Kilde	Status og evt. formidling
Benzodiazepiner	Alzheimers sygdom.	Litteratur	Signal afsluttet. Anbefaling fra PRAC om fortsat rutineovervågning.
Cetirizin	Intens kløe ved seponering.	Rutineovervågning	Signal afsluttet. Firmaet, der har markedsføringstilladelsen opdaterer produktinformation.
Citalopram	QT-forlængelse ved samtidig behandling med metadon.	Rutineovervågning	Signal afsluttet. Artikel i Nyt Om Bivirkninger i november 2014.
Dentocain (articain)	Alvorlig allergisk reaktion. Mistanke om produktfejl.	Henvendelse fra sundhedsfaglig	Signal lukket.
Docetaxel "Hospira"	Brystsmerter. Mistanke om produktfejl.	Henvendelse fra sundhedsfaglig	Signal lukket.
Dopamin-agonister	Seponeringsyndrom (dopamine agonist withdrawal syndrome).	Litteratur	Signal afventer evaluering.
Epirubicin "Medac" og Sendoxan (cyclophosphamid)	Feber hos patienter med lavt antal neutrofile hvide blodlegemer (febril neutropeni). Mistanke om produktfejl.	Henvendelse fra sundhedsfaglig	Signal bliver monitoreret.
Fosphenytoin	Fejldosering på grund af forveksling med andet produkt.	Dansk Patient Sikkerheds Database (DPSD)	Signal afsluttet. Artikel i Nyt Om Bivirkninger og OBS-meddelelse fra Patientombuddet i juni 2014.
Lamotrigin	Hårtab.	Rutineovervågning	Signal afventer evaluering. Sendt videre i EU-netværket.
Levemir	Knudedannelse og ømhed ved injektionssted.	Rutineovervågning	Signal lukket.

Meropenem	Alvorlig allergisk reaktion. Mistanke om produktfejl.	Henvendelse fra sundhedsfaglig	Signal under evaluering.
Methylphenidat	Behandling af skizofrene med methylphenidat er kontraindiceret.	Overvågningsprogram	Signal afsluttet. Artikel i Nyt Om Bivirkninger planlagt.
Methylphenidat "Sandoz"	Manglende effekt.	Rutineovervågning	Signal afsluttet. Artikel i Nyt Om Bivirkninger planlagt.
Pregabalin	Misbrug.	Overvågningsprogram	Signal under evaluering.
Warfarin og miconazol mundhulegel	Øget risiko for blødning (kendt interaktion).	Rutineovervågning	Signal afsluttet. Artikel i Nyt Om Bivirkninger planlagt.

Tabel 1. Liste over bivirkningssignaler, som Sundhedsstyrelsen havde fokus på i 2014.

### Vurdering af bivirkningssignaler

Det er en kompleks og tidskrævende proces at opdage og vurdere bivirkningssignaler, og derfor bliver alle signaler prioriteret ud fra en klinisk vurdering og mulig konsekvens for patienterne og folkesundheden som helhed. Når et nyt muligt signal bliver opdaget, skal det først valideres og bekræftes, inden der bliver arbejdet videre med det. Et signal kan blive lukket når som helst i processen, hvis der fx ikke kan påvises nogen årsagssammenhæng mellem medicinen og bivirkningen. Nogle gange sker det tidligt i processen og andre gange først, når evalueringen er afsluttet, og det videre forløb (handling) er besluttet. Sundhedsstyrelsens signalproces er vist i Figur 6.



Figur 6: Sundhedsstyrelsens signalproces.

En handling kan eksempelvis være at lukke signalet uden yderligere tiltag, at formidle signalet til danske sundhedsprofessionelle og borgere, at sende signalet videre i EU-systemet til den Europæiske Bivirkningskomité (PRAC) eller det land i EU, der overordnet er ansvarlig for godkendelse og overvågning af medicinen eller at fortsætte med at overvåge signalet enten i et overvågningsprogram eller i Sundhedsstyrelsens og medicinalfirmaets rutineovervågning.

### Formidling af bivirkningssignaler

På vores hjemmeside [sundhedsstyrelsen.dk](http://sundhedsstyrelsen.dk) og i vores nyhedsbrev *Nyt Om Bivirkninger* informerer vi løbende danske medicinbrugere og sundhedsprofessionelle om bivirkningssignaler og problemstillinger, der er vigtige for patientsikkerheden.

## Interaktionsdatabasen

I 2014 afsluttede Sundhedsstyrelsen i tæt parløb med de kliniske farmakologiske afdelinger på Aarhus, Odense og Bispebjerg Hospital med at udvide det faglige indhold af Interaktionsdatabasen.

### Kort om projektet

Projektets formål var at udvide Interaktionsdatabasen med data fra interaktionsafsnittet i lægemidlernes produktresuméer. Tidligere var databasen primært opdateret på baggrund af data fra publicerede studier, hvilket, især for ny medicin, kan være uhensigtsmæssigt, fordi der ved godkendelsestidspunktet kan være viden om interaktioner i produktresuméer, som endnu ikke er publiceret. Dette er nu forbedret, så interaktionsdatabasen også medtager den nyeste viden fra produktresuméerne, som ikke er publiceret i den videnskabelige litteratur.

Herudover blev alle interaktioner, som frarådes i Interaktionsdatabasen (røde interaktioner), gennemgået igen for at sikre, at advarslerne i Interaktionsdatabasen er reelle og klinisk betydningsfulde. Læs mere om projektet i [Sundhedsstyrelsens årsrapport for overvågning af bivirkninger 2013](#).

### Interaktionsdatabasen integreret i lægernes fagsystemer

I 2014 arbejdede vi også på en løsning, som muliggør, at data fra Interaktionsdatabasen kan integreres i et af de fagsystemer, lægerne bruger til dagligt og derved bidrage med et bedre overblik over sikkerheden ved medicinen i forbindelse med ordinerings og i sidste ende øge patientsikkerheden. Det er et vigtigt tiltag, som vi arbejder videre med i 2015.

Læs mere om Interaktionsdatabasen på [interaktionsdatabasen.dk](http://interaktionsdatabasen.dk).

## Internationalt samarbejde om bivirkningsovervågningen

EU's bivirkningskomité, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), holder møde hver måned i Det Europæiske Lægemiddelagentur, European Medicines Agency (EMA) i London. Alle EU-medlemslande har et medlem og en suppleant i komitéen. Seks eksperter inden for henholdsvis farmakoepidemiologi, vacciner og kommunikation og repræsentanter for sundhedsprofessionelle og patienter er også medlemmer af komitéen. Komitéen vurderer sikkerheden ved alle markedsførte lægemidler på baggrund af alle tilgængelige data, fx bivirkningsindberetninger og resultater af farmako-epidemiologiske undersøgelser.

Sundhedsstyrelsen er aktivt involveret i dette internationale arbejde, og vi står i spidsen for sikkerhedsgennemgange af en række lægemidler i det internationale samarbejde.

Vi informerer løbende om resultaterne af PRAC's vurderinger i vores nyhedsbrev *Nyt Om Bivirkninger*, men også via direkte kommunikation til læger og relevante organisationer.

I 2014 blev blandt andet følgende sager behandlet i komitéen:

- Diacerin til behandling af osteoarthritis og risiko for alvorlig diaré og påvirket leverfunktion
- Domperidon til behandling af kvalme og risiko for hjerterytmeforstyrrelse
- Zolpidem til behandling af søvnløshed og risiko for medicinpåvirkning den følgende dag
- Angiotensin-receptor blokkere, angiotensin-converting enzyme inhibitorer og direkte renin inhibitorer til behandling af hypertension, hjertesygdom og proteinuri og risiko for hyperkalæmi, hypotension og nedsættelse af nyrefunktionen ved samtidig brug af to af disse lægemidler
- Agomelatine til behandling af depression og risiko for påvirket leverfunktion
- Valproate til behandling af epilepsi og bipolar lidelse og risiko for medfødte misdannelser ved brug under graviditet
- Testosterone til behandling af hypogonadisme og risiko for hjertebivirkninger
- Ponatinib til behandling af leukæmi og risiko for blodpropper
- Ivabradine til behandling af angina pectoris og risiko for bradycardi.

Komitéens dagsordener og referater fra møderne bliver offentliggjort på EMA's hjemmeside. Referater fra møderne bliver også offentliggjort på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: *EU's bivirkningskomité PRAC*.

### Sundhedsstyrelsen er aktiv i forskellige internationale arbejdsgrupper

Sundhedsstyrelsen har også gennem 2014 deltaget aktivt i det fælleseuropæiske samarbejdsprojekt SCOPE - Strengthening Collaborations for Operating Pharmacovigilance in Europe.

Formålet med projektet er at understøtte vidensdeling og erfaringsudveksling inden for lægemiddelovervågning mellem EU-medlemslandene. Projektet skal give overblik, fælles forståelse og praktiske værktøjer til de nationale myndigheder inden for en række områder, der skal føre til øget patientsikkerhed ved medicin i hele Europa.

Arbejdet i 2014 har især handlet om at skabe overblik over den nuværende status for processer og arbejdsgange i de forskellige medlemslande inden for de forskellige områder.

Danmark bidrager med information inden for alle områder, men er især aktive inden for bivirkningssignalhåndtering og kommunikation. SCOPE-projektet fortsætter frem til udgangen af 2016.

## Kvalitet og prioritering – fokusområder i 2015

Vi skal hele tiden sørge for, at vi bruger ressourcerne der, hvor det giver os mest sundhed for pengene. Derfor er det også en del af bivirkningsbehandlingsplan 2014 – 2015, som er udarbejdet i et samarbejde med Rådet for Lægemedellovervågning, at Sundhedsstyrelsen har etableret et kvalitetsforum, som skal hjælpe os med at identificere områder, hvor vi kan forenkle og sanere opgaver, som kun giver ringe sundheds- og sikkerhedsmæssigt udbytte. Det er typisk ændringer i vores arbejdsrutiner fx med læger og lægemiddelindustri, hvor vi gennem ændringer og tilpasninger kan gøre bivirkningsarbejdet endnu mere relevant og fokuseret. Vi har allerede omlagt vores måde at søge supplerende information i forbindelse med indberettede formodede bivirkninger.

### Stadig fokus på at forenkle indberetning af bivirkninger

Indberetning af bivirkninger fra patienter og pårørende er et vigtigt element i lægemiddelovervågningen. Det er en udfordring – ikke alene i Danmark men også internationalt – at gøre indberetningen så enkel, at den kan udfyldes af alle uden særlige forudsætninger. Vi vil i 2015 tage særlige initiativer for at lette medicinbrugernes indberetning – og et af elementerne vil være en kort film om, hvordan man indberetter og en helt praktisk gennemgang af det særlige elektroniske skema, som bruges til dette.

Vi har i Danmark inden for de senere år i samarbejde med Rådet for Lægemedellovervågning udviklet Sundhedsstyrelsens måde at arbejde med lægemiddelovervågning. Der er etableret nye IT-systemer, nye faglige videnskabelige arbejdsområder er prioriteret og kommunikationen er intensiveret. Men det er vigtigt at følge med i, hvordan de øvrige EU-lande klarer opgaven, og om vi kan lære noget af dem. Derfor skal vi i 2015 besøge et eller flere af vores søsterorganisationer og her drøfte særligt udvalgte områder for at se, om der er noget, vi, inden for de rammer vi har, kan gøre bedre og med mere kvalitet.

### Mere inddragelse af patienter og medicinbrugere

Det er vigtigt for Sundhedsstyrelsen at inddrage brugerne i vores arbejde. Vi vil derfor igen i 2015 etablere samarbejder med udvalgte patientorganisationer og drøfte de udfordringer og de muligheder vi sammen har for at samarbejde om lægemiddelsikkerheden.

Antallet af indberettede bivirkninger i Danmark ligger højt – det er godt for det bidrager til lægemiddelsikkerheden. Men vi skal ikke bare fokusere på kvantiteten – kvaliteten af indberetninger er også rigtig vigtig at fastholde og udvikle. Derfor kommer vi også til i 2015 at tage en række initiativer for at øge kvaliteten i indberetningerne. Vi vil gøre dette målrettet og i samarbejde med de sundhedsprofessionelle og på en sådan måde, at det medfører mindre bureaukrati. Kvalitet og prioritering skal endnu mere i højsædet i 2015.