

NYT OM BIVIRKNINGER

Indhold



Nyt fra EU

SGLT2 (Sodium glucose co-transporter 2) hæmmere og udvikling af atypisk ketoacidose hos patienter med type 2 diabetes

side 2

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

side 3



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 1. kvartal 2015

side 4

Aripiprazol, amisulprid, risperidon og indberetninger om dødsfald

side 16

Stadig færre kvinder får 3- og 4.-generations-p-piller

side 21



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

side 23



SGLT2 (Sodium glucose co-transporter 2) hæmmere og udvikling af atypisk ketoacidose hos patienter med type 2 diabetes

Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) har indledt en grundig gennemgang og evaluering af SGLT2-inhibitorer efter flere indberetninger om ketoacidose hos type 2 diabetespatienter i behandling.

Diabetisk ketoacidose er en alvorlig og ofte livstruende tilstand, som typisk udvikles hos patienter med type 1 diabetes.

Baggrund for EMA's gennemgang

Diabetisk ketoacidose er indberettet som bivirkning hos en betydelig andel af type 2-diabetespatienter i behandling med SGLT2-inhibitorer. For nogle af disse patienter var forløbet atypisk, og koncentrationen af glukose i blodet var kun moderat forhøjet. Dette atypiske forløb af diabetisk ketoacidose hos patienter med type 2-diabetes kan potentielt forsinke diagnosen og dermed behandling.

Følgende produkter vil indgå i EMAs evaluering: INVOKANA (canagliflozin), FORXIGA (dapagliflozin), JARDIANCE (empagliflozin), VOKANAMET (canagliflozin / metformin), XIGDUO (dapagliflozin / metformin) og SYNJARDY (empagliflozin / metformin).

Læs også sikkerhedsadvarslen på FDA's hjemmeside:

Den amerikanske lægemiddelmyndighed FDAs har udsendt en advarsel mod mulig udvikling af ketoacidose ved behandling af type 2 diabetes med SGLT2: [*SGLT2 inhibitors: Drug Safety Communication - FDA Warns Medicines May Result in a Serious Condition of Too Much Acid in the Blood.*](#)

Indikation

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) hæmmere anvendes sammen med kost og motion til behandling af patienter med type 2 diabetes, enten alene eller i kombination med anden diabetes medicin.



EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

I forbindelse med den rutinemæssige lægemiddelovervågning i EU vurderer EU's bivirkningskomité (PRAC) hver måned signaler om mulige bivirkninger for at afgøre, om der er behov for iværksættelse af yderligere tiltag for at øge sikkerheden ved medicinen.

Listen over de signaler, hvor PRAC har vurderet, at der skal foretages yderligere tiltag, bliver offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside hver måned.

De væsentligste signaler, der blev drøftet ved mødet i PRAC maj 2015, drejer sig om:

- Fingolimod – progressiv multifokal leukoencefalopati
- Latanoprost (Xalatan) – øget hyppighed af indberetninger om øjensygdomme, navnlig øjenirritation, efter formuleringsændring
- Leflunomid – colitis
- Natalizumab – anæmi

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [*PRAC recommendations on signals.*](#)



Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 1. kvartal 2015

Hvert kvartal bliver indberetninger om formodede bivirkninger ved vacciner i det danske børnevaccinationsprogram gennemgået og vurderet af Sundhedsstyrelsen og et vaccinationspanel, der består af en række eksperter.

Her gennemgår vi resultaterne for 1. kvartal 2015.

Da der har været en del fokus på bivirkninger ved HPV-vaccinen de sidste år, er gennemgangen delt op i to afsnit:

1. En gennemgang af bivirkningsindberetninger relateret til vacciner fra børnevaccinationsprogrammet – ekskl. HPV-vaccinen
2. En gennemgang af bivirkningsindberetninger relateret til HPV-vaccinen.

Gennemgangen omfatter både primære vacciner i børnevaccinationsprogrammet samt re-vaccinationer (booster).

Indberetninger om bivirkninger til vacciner i børnevaccinationsprogrammet (undtagen HPV-vaccine) 1. kvartal 2015.

I 1. kvartal 2015 modtog Sundhedsstyrelsen i alt 81 indberetninger om formodede bivirkninger ved vacciner fra børnevaccinationsprogrammet (undtagen HPV-vaccinen), hvoraf syv blev klassificeret som alvorlige¹.

Tabel 1a viser, hvor mange indberetninger der blev klassificeret som henholdsvis ikke alvorlige og alvorlige.

Vaccine	Ikke alvorlige	Alvorlige	Total
Ditebooster	0	1	1
Ditekibooster / imovax polio	1	0	1
Ditekipol booster	6	1	7
Ditekipol/act-hib	32	1	33
Ditekipol/act-hib / M-M-Rvaxpro	1	0	1
Ditekipol/act-hib / M-M-Rvaxpro / prevenar 13	3	0	3
Ditekipol/act-hib / prevenar	2	0	2
Ditekipol/act-hib / prevenar 13	7	2	9

¹ 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.



Infanrix / prevenar 13	1	0	1
Infanrix hexa	4	0	4
Infanrix hexa / prevenar 13	1	0	1
MMR	1	1	2
M-M-Rvaxpro	9	1	10
Prevenar	1	0	1
Prevenar 13	2	0	2
Priorix	3	0	3
Total	74	7	81

Tabel 1a. Indberetningernes fordeling på alvorlighed.

Gennemgang og vurdering af de alvorlige indberetninger

I vurderingen af de alvorlige indberetninger ser vi på, om der skønnes at være en sammenhæng med vaccinen.

Resultatet af kausalitetsvurderingen er inddelt i følgende fire kategorier per 1.januar 2015:

- Mulig
- Mindre sandsynlig
- Utilstrækkelig dokumentation
- Uklassificerbar

Vaccine	Beskrivelse af bivirkningen	Vurderingen og begrundelse af kausaliteten
DiTeKiPol Act Hib	Patienten fik et generende og kløende vaccinations- granulom med cystedannelse (steril absces?) efter vaccination.	Der er en tidsmæssig sammenhæng, og det er kendt, at der kan opstå granulom efter vaccination med denne vaccine. Sammenhængen skønnes der for som mulig .
DiTePol booster	En måned efter vaccinationen fik patienten et epileptisk anfald (petit mal).	Petit mal epilepsi er en relativ almindeligt forekommende form for epilepsi (1% af alle har epilepsi i DK) ² . Det er ikke en kendt bivirkning, og der er ikke belæg i litteraturen for sammenhæng. Derfor skønnes en sammenhæng som mindre sandsynlig .
MMR	Patienten havde i en ukendt periode haft spastiske trækninger, dårlig hukommelse og depression mm. For 3 år siden fik han mæslinger.	Der er tale om en voksen mand, som blev vaccineret som barn. Han fik for 3 år siden mæslinger. Der kan være tale om vaccinesvigt, da det er kendt, at ingen vaccinen beskytter 100%. Sammenhængen vurderes her som mulig .

² sundhed.dk



		For de andre symptomer er der meget få oplysninger, og kausaliteten er på det foreliggende uklassificerbar .
M-M-RVaxpro	4-5 uger efter vaccinationen fik patienten trombocytopeni.	Trombocytopeni er en kendt bivirkning til vaccinen. Der er tidsmæssig sammenhæng med vaccinationen, og kausaliteten skønnes som mulig .
DiTeKiPol-Act Hib-Prevenar 13	Omkring en måned efter vaccinationen fik et 3 måneder gammelt barn bulløs pemfigoid.	Bulløs pemfigoid er en sjælden autoimmune lidelse. Hos denne patient var der en tidssammenhæng med vaccinationen. I litteraturen er der dog utilstrækkelig dokumentation for at kunne afgøre en eventuel kausalitet.
DiTeKiPol-Act Hib og Prevenar13	1-årigt barn fik feberkrampe og muskelsmerter på vaccinationsdagen.	Feberkrampe er en kendt bivirkning til vaccinen og en sammenhæng skønnes derfor som mulig . Muskelsmerter kan ses sekundært til kramper.
DiTebooster-Stamaril-Twinrix	En 46-årig mand fik lymfadenitis i venstre axil få uger efter vaccinationen.	Der er en tidsmæssig sammenhæng. Lymfadenitis er en kendt bivirkning til både Twinrix® og Stamaril®. Stamaril® blev givet i venstre overarm, og det er derfor mest sandsynligt, at det er denne vaccine, der har været årsag til lymfadenitis. En sammenhæng skønnes som mulig .

Tabel 1b: Beskrivelse af formodede bivirkninger som beskrevet i de alvorlige indberetninger samt vurdering af kausaliteten.

Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

Der var i alt 74 indberetninger, der blev klassificeret som ikke alvorlige.

Blandt de ikke alvorlige formodede bivirkninger er oftest indberettet lokale reaktioner på injektionsstedet. Det er oftest granulomer³ og eller noduli (47 indberetninger) og kløe. Metalallergi er også relativt hyppigt indberettet.

³ Granulomdannelse har længe været en kendt, men forholdsvis sjælden bivirkning ved vaccination med aluminiumsholdige vacciner. De senere år har der også været indberettet aluminiumsallergi som følge af vaccination med aluminiumsholdige vacciner. Sundhedsstyrelsen har tidligere skrevet om granulomdannelse og aluminiumsallergi efter vaccination med aluminiumsadjungerede vacciner i [Nyt Om Bivirkninger oktober 2013](#). Hud- og Allergifdelingen, Gentofte Hospital har publiceret en mere detaljeret artikel i ugeskriftet om emnet: [Aluminiumallergi og granulomer som følge af vaccination hos børn](#). Artiklen giver information om årsag, diagnostik og behandling af vaccinationsgranulomer og aluminiumsallergi samt overvejelser i relation til revaccination. Artiklen er fint i tråd med Sundhedsstyrelsens tidligere artikel i Nyt Om Bivirkninger.



Ukendte bivirkninger, der ikke står beskrevet i produktinformationen til vaccinerne

Af ukendte ikke alvorlige formodede bivirkninger modtog vi for eksempel en indberetning om blister i munden og en anden om påvirket syn.

Konklusion

Vi modtog i 1. kvartal 2015 i alt 81 indberetninger, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet – (ekskl. HPV-vaccinen).

Syv blev klassificeret som alvorlige. For fem af disse indberetninger er det vurderet, at der er en mulig sammenhæng med vaccinen. Størstedelen af de formodede bivirkninger, som er beskrevet i de ikke- alvorlige indberetninger, er lokale reaktioner på injektionsstedet. Dette er kendte bivirkninger. Antallet af indberetninger for børnevaccinationsprogrammet er mere eller mindre uændret de sidste år.

Der er ingen nye data, der rykker ved balancen mellem fordele og risici, derfor vurderer Sundhedsstyrelsen fortsat, at fordelene ved vaccinerne opvejer de mulige risici.



Indberetninger om HPV-vaccinen modtaget i 1. kvartal 2015

I 1. kvartal 2015 modtog Sundhedsstyrelsen i alt 77 indberetninger om formodede bivirkninger relateret til HPV-vaccinen, hvoraf 41 blev klassificeret som alvorlige.

Tabel 2a viser, hvor mange indberetninger relateret til HPV-vaccinen, der blev klassificeret som henholdsvis alvorlige og ikke alvorlige.

Vaccine	Alvorlige	Ikke alvorlige	Total
HPV-vaccine	41	36	77

Tabel 2a. Indberetningernes fordeling på alvorlighed

Antal solgte doser og antal bivirkningsindberetninger for årene 2009- 1. kvartal 2015*

Hpv-vaccine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Q1 2015	Total
Antal indberetninger	288	66	43	96	511	224	77	1305
Antal alvorlige	25	5	6	18	177	91	41	363
Antal solgte doser	347.690	151.476	163.374	349.730	488.224	114.457	20.817	1.635.768

Tabel 2b. Antallet af bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen modtaget i perioden 2009 til 31.marts 2015, fordelt på alvorlige og ikke alvorlige indberetninger. Antal solgte doser i Danmark er ligeledes vist. (Vær opmærksom på, når Sundhedsstyrelsen modtager supplerende oplysninger, kan det medføre ændringer. Det betyder, at der kan være mindre forskelle i kumulerede tal fra tidligere publikationer og ovennævnte.)

*Tallene i tabellen dækker kun over de indberettede formodede bivirkninger, Sundhedsstyrelsen har modtaget, efter HPV-vaccinen blev en del af det danske børnevaccinationsprogram i 2009. Sundhedsstyrelsen har også modtaget indberetninger om formodede bivirkninger til HPV-vaccinen før 2009. Fra 2006, hvor HPV-vaccinen blev markedsført og frem til 2009 modtog Sundhedsstyrelsen i alt 83 indberetninger om HPV-vaccinen –heraf blev 11 indberetninger klassificeret som alvorlige.

Aldersfordeling

HPV-vaccinen er den eneste vaccine, der indgår som en del af det danske børnevaccinationsprogram og samtidig tilbydes gratis til kvinder uden for børnevaccinationsprogrammet.

Kvinder fra fødselsårgangene 1985-1992 fik fra august 2012 frem til udgangen af 2013 tilbud om gratis vaccination. Siden 1. januar 2014 er HPV-vaccinen blevet tilbudt til kvinder fra fødselsårgangene 1993-1997. Disse årgange er tidligere blevet tilbudt HPV-vaccine. Tilbuddet gælder frem til udgangen af 2015.

Tabel 2c viser aldersfordelingen for de piger/kvinder, vi modtog bivirkningsindberetninger om i 1. kvartal 2015.



Antal indberetninger, hvor personen er under 18 år	Antal indberetninger, hvor personen er over eller 18 år	Antal indberetninger, hvor alderen er ukendt
33	41	3

Tabel 2c. Alder på de piger/kvinder, der er indberettet bivirkninger om.

Indberetningernes fordeling på årstal for bivirkningerne debut

Tabel 2d viser fordelingen af indberetningerne efter det år, hvor bivirkningerne⁴ startede.

År	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Årstal ikke oplyst	Total
Antal	1	5	2	3	25	13	13	8	7	77

Tabel 2d. Fordeling på det år, hvor bivirkningerne startede.

Gennemgang og vurdering af de alvorlige indberetninger ved HPV-vaccinen

Beskrivelse af bivirkningen	Vurderingen og begrundelsen af kausaliteten
Smerter i arme, knæ og skulder, svimmelhed, migræne	En patient fik smerter i armen umiddelbart efter vaccinationen. Dette er en kendt bivirkning og en sammenhæng skønnes som mulig. For de øvrige symptomer, der opstod et par måneder efter sidste vaccination, er der kun kasuistiske beskrivelser i litteraturen, og der er således utilstrækkelig dokumentation for en sammenhæng med vaccinen.
POTS med synkope mm	Der er nogen usikkerhed om den tidsmæssige sammenhæng mellem vaccinationen og symptomerne, men debut af symptomerne er vurderet til måneder efter sidste vaccination. Vedrørende en eventuel sammenhæng mellem POTS og HPV-vaccinen, er der beskrevet mange tilfælde i litteraturen af flere forskellige grupper^{5, 6}; og selvom der ikke er kontrollerede studier, der bekræfter en sammenhæng, skønnes det ud fra antallet af kasuistikker, den tidsmæssige sammenhæng og mangel på alternative forklaringer, at der kan være en mulig kausalitet.
Hæmolytisk anæmi POTS, søvnforstyrrelser, kvalme, hovedpine, træthed mm	Der er modtaget to indberetninger vedrørende samme patient, og det er et lidt divergerende sygdomsforløb, der er beskrevet i disse. Patienten fik initialt infektioner, derefter debut af hæmolytisk anæmi med neutropeni cirka 2 måneder efter tredje vaccination. Senere tilstødte øvrige symptomer. Efterfølgende har patienten fået diagnosticeret POTS. Hæmolytisk anæmi er ikke en kendt bivirkning til HPV-vaccine, og der er utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng

⁴ En indberetning kan indeholde flere bivirkninger, og der kan være forskellige startdatoer for de forskellige bivirkninger i den enkelte indberetning. I ovenstående opgørelse er indberetningen talt med i det år, hvor den første bivirkning opstod.

⁵ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J: Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus Vaccine 33 (2015) 2602–5.

⁶ Blitshteyn S: Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. European Journal of Neurology 2014;21(1):135-9



	med vaccinen. Vedrørende en eventuel sammenhæng mellem POTS og HPV-vaccine, er der beskrevet mange tilfælde i litteraturen af flere forskellige grupper ^{7, 8} ; og selvom der ikke er kontrollerede studier, der bekræfter en sammenhæng, skønnes det ud fra antallet af kasuistikker, den tidsmæssige sammenhæng og mangel på alternative forklaringer, at der kan være en mulig kausalitet.
Strålesmerter, føleforstyrrelser, svimmelhed mm	Symptomerne opstod efter tredje vaccination med Gardasil®. Der er tidsmæssig sammenhæng med vaccinationen, men da der kun er kasuistiske beskrivelser af lignende symptomer, er der utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Influenzasymptomer, hovedpine, ledsmerter mm	Patientens symptomer startede før tredje vaccination med Gardasil® i form af influenzalignende symptomer. To år efter vaccinationen fik patienten neurologiske symptomer og blev udredt for Guillain Barre syndrom, men alle undersøgelsesresultater var normale. Det skønnes mest sandsynligt, at det initialt drejede sig om en vaccineuafhængig influenzainfektion. For de efterfølgende neurologiske symptomer er der ikke tidsmæssig sammenhæng med vaccinationerne, hvorfor en sammenhæng vurderes som mindre sandsynlig.
Hovedpine, svimmelhed, træthed mm	Symptomerne startede før tredje vaccination med Gardasil®. Symptomerne var vedvarende og derfor ikke kendte bivirkninger, og der er utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Hovedpine og muskelsvaghed	Symptomer startede før vaccinationen. Patienten er blevet udredt og har ikke fået stillet andre diagnoser end spændingshovedpine og virus på hørenerven. Langvarig hovedpine er ikke en kendt bivirkning til HPV-vaccinen. Da symptomerne allerede var startet en måned før 1. vaccination, og det ikke er en kendt bivirkning, skønnes kausaliteten som mindre sandsynlig.
POTS med svimmelhed og synsforstyrrelser	Der er tidsmæssig sammenhæng mellem debut af symptomer og vaccinationerne. Patienten har fået diagnosticeret POTS. Vedrørende en eventuel sammenhæng mellem POTS og HPV-vaccine, er der beskrevet mange tilfælde i litteraturen af flere forskellige grupper ^{9, 10} ; og selvom der ikke er kontrollerede studier, der bekræfter en sammenhæng, skønnes det ud fra antallet af kasuistikker, den tidsmæssige sammenhæng og mangel på alternative forklaringer, at der kan være en mulig kausalitet.
Autonom dysfunktion, træthed, hovedpine, kvalme, ortostatisk intolerance	Der er tidssammenfald mellem symptomerne og vaccinationen. Patienten er undersøgt for POTS, men undersøgelsesresultaterne var negative. Vedvarende symptomer er ikke kendte bivirkninger, og der er i litteraturen utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Multiple symptomer med svimmelhed smerter, klager, udslæt mm	Symptomdebut over et år efter sidste vaccination, hvorfor en sammenhæng skønnes som mindre sandsynlig .

⁷ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J: Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus Vaccine 33 (2015) 2602–5

⁸ Blitshteyn S: Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. European Journal of Neurology 2014;21(1):135-9

⁹ Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J: Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus Vaccine 33 (2015) 2602–5

¹⁰ Blitshteyn S: Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. European Journal of Neurology 2014;21(1):135-9



Hovedpine, led/muskelsmerter, træthed, autonom dysfunktion	Der er tidsmæssig sammenhæng mellem symptomerne og vaccinationerne, men resultaterne af vippelejetest /POTS undersøgelserne var negative. Vedvarende symptomer er ikke kendte bivirkninger, og der er i litteraturen utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Kronisk træthedssyndrom	Patienten blev træt, fik mavesmerter mv efter sidste vaccination. Et engelsk studie afkræfter sammenhængen mellem en anden HPV-vaccine og kronisk træthedssyndrom¹¹. I det aktuelle tilfælde var der dog tidsmæssig tæt sammenhæng, men da litteraturen om emnet er begrænset klassificeres denne som utilstrækkelig dokumentation.
Aplastisk anæmi	Patienten udviklede aplastisk anæmi (AA) omkring 3 år efter vaccinationen. Fik en knoglemarvstransplantation. Forudgående længerevarende træthed. Ingen sikker tidssammenhæng, og ingen evidens i litteraturen om aplastisk anæmi som formodet bivirkning til vaccinen. AA ses hyppigst hos unge (10-25 år og ældre>60 år)¹² og oftest finder man ikke udløsende faktorer (idiopatisk). En sammenhæng skønnes som mindre sandsynlig.
POTS	Der er tidsmæssig sammenhæng mellem debut af symptomer og vaccinationerne. Patienten har fået diagnosticeret POTS Vedrørende en eventuel sammenhæng mellem POTS og HPV vaccine, er der beskrevet mange tilfælde i litteraturen af flere forskellige grupper^{13, 14} ; og selvom der ikke er kontrollerede studier, der bekræfter en sammenhæng, skønnes det ud fra antallet af kasuistikker, den tidsmæssige sammenhæng og mangel på alternative forklaringer, at der kan være en mulig kausalitet.
Kronisk svimmelhed, blod i afføringen, åndenød mm	Det vurderes som mindre sandsynligt, at blod i afføringen har relation til vaccinationen. Der er meget få oplysninger, og det har ikke været muligt at få medicinsk bekræftelse. Kausaliteten vurderes som uklassificerbar.
Autonom dysfunktion, ortostatisk intolerance, kronisk hovedpine mm	Tidssammenhængen mellem symptomer og vaccinationen er usikker, idet patienten og lægen har angivet forskellige datoer for symptomdebut. Patienten er vaccineret for 7 år siden. Der er ingen oplysninger om undersøgelser bortset fra vippelejetest, der var negativ. Det angives at patienten har symptomer på autonom dysfunktion. På det foreliggende er kausaliteten uklassificerbar.
Autonom dysfunktion, træthed, kvalme, ortostatisk intolerance, søvnforstyrrelse	Patienten havde tidligere lidt af hovedpine og træthedstendens. Disse symptomer blev forværret efter første vaccination, og hun udviklede kronisk hovedpine, svimmelhed, træthed, mmm. Der er utilstrækkelig dokumentation i litteraturen for en sammenhæng mellem vaccinen og langvarig kronisk hovedpine.
Kronisk hovedpine, svimmelhed, kognitiv dysfunktion, søvnighed.	Patienten havde tidligere haft meningitis og havde tendens til hovedpine. Efter vaccinationen skete der en forværring af disse symptomer, og hun udviklede kronisk hovedpine, svimmelhed, træthed, mm. Der er utilstrækkelig dokumentation i litteraturen for at denne sammenhæng mellem vaccinen og symptomer.

¹¹Donegan K et al: Bivalent human Papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK, Vaccine 2013 31(43):4961-7.

¹²www.sundhed.dk.

¹³Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J: Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus Vaccine 33 (2015) 2602–5

¹⁴Blitshteyn S: Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. European Journal of Neurology 2014;21(1):135-9



Kronisk træthed, muskelsmerter, hovedpine	Det var kendt, at patienten havde en ukontrolleret stofskiftesygdom før vaccination. Lægen mente, at symptomerne skyldes denne sygdom. Der således er anden forklaring, som med større sandsynlighed kan forklare symptomerne, og derfor skønnes en sammenhæng med vaccinen som mindre sandsynlig.
Svimmelhed, synkope, blæresymptomer	Der er tidssammenfald mellem vaccinationerne og debut af svimmelhed og synkope. Patienten er udredt med bl.a. vippelejetest, som ikke viste tegn på POTS. Vedvarende symptomer er ikke kendte bivirkninger, og der er i litteraturen utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Svimmelhed og synkoper	Der er mangelfulde oplysninger om symptomernes tidsrelation til vaccinationen (dog inden for det samme år). Patienten er udredt inkl. vippelejetest, som var normal. Vedvarende symptomer er ikke kendte bivirkninger, og der er i litteraturen utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Forstoppelse, søvnighed, migræne mm	Der er meget få oplysninger i indberetningen, blandt andet ingen tidsangivelse mellem symptomdebut og vaccination. På det foreliggende er kausaliteten uklassificerbar.
Træthed, hovedpine mm	Få informationer om udredning og historie. Mange af symptomerne er dog opstået op til 5 år efter vaccinationerne. På det foreliggende er kausaliteten uklassificerbar.
Hovedpine, koncentrationsbesvær, besvimelser mm	Det er beskrevet, at symptomerne er opstået i forbindelse med vaccinationen, men der er ingen supplerende oplysninger om undersøgelser eller udredning. På det foreliggende er kausaliteten uklassificerbar.
Ledsymptomer med hævelse/smerter	Der er tæt tidsmæssig sammenhæng (få dage) mellem vaccinationen. Ledsymptomer er en kendt bivirkning. En sammenhæng skønnes mulig.
Træthed, led og muskelsmerter	Indberetningen indeholder meget få oplysninger, og der er ingen angivelse af, om der er tidssammenhæng. På det foreliggende er kausaliteten uklassificerbar.
Angstanfald, hovedpine og træthed mm	Der er ikke præcise tidsangivelser i indberetningen, men symptomerne skønnes opstået inden for et år efter vaccinationen. Vedvarende symptomer er ikke kendte bivirkninger, og der er i litteraturen utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Svimmelhed, føleforstyrrelser, paræstesier, hovedpine mm	Symptomerne opstod cirka 6 uger efter sidste vaccination, og der er således en tidssammenhæng. Vedvarende symptomer er ikke kendte bivirkninger, og der er i litteraturen utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Akut glomerulonefrit diverse andre symptomer som træthed	Diagnosen akut glomerulonefritis blev stillet 4 år efter vaccinationen, hvorfor en sammenhæng med vaccinen er mindre sandsynlig. De andre symptomer (lysskyhed, træthed) opstod tidsmæssigt tættere på vaccinationen, men med de foreliggende sparsomme oplysninger om disse symptomer er kausaliteten uklassificerbar.
Misfarvning af ben, træthed, svimmelhed	Misfarvningen af underekstremiteterne opstod cirka 2 måneder efter sidste vaccination. De øvrige symptomer opstod flere år senere. Der er meget få informationer, og der er ingen undersøgelsesresultater eller diagnose beskrevet i indberetningen. På det foreliggende er kausaliteten uklassificerbar.



Hovedpine, svimmelhed, mavesmerter mm	Symptomerne opstod efter tredje vaccination med Gardasil®. Patienten er siden opereret for ovariecyster. Dette er ikke en kendt bivirkning eller beskrevet i opfølgningsstudier, hvorfor en sammenhæng hermed skønnes som mindre sandsynligt. For øvrige symptomer er vedvarende symptomer ikke kendte bivirkninger, og der er i litteraturen utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng med vaccinen.
Angst, mavesmerter udslett mm	Symptomerne opstod inden for måneder efter vaccinationen. Der er ikke opnået medicinsk bekræftelse. Det er ikke kendte bivirkninger, når symptomer er vedvarende, og der er utilstrækkelig dokumentation for en sammenhæng med vaccinen.
Migrænelignende hovedpine, besvimelse kvalme mavesmerter mm	Symptomerne opstod inden for et år efter vaccinationen. Der er meget få informationer, og på det foreliggende er kausaliteten uklassificerbar.
Kvalme, hovedpine, besvimelser, forhøjet infektionstal mm	Der er beskrevet mange symptomer, der opstod på et ukendt tidspunkt efter vaccinationen. Der er ikke opnået medicinsk bekræftelse. På det foreliggende er kausaliteten uklassificerbar.
Perniciøs anæmi, stakåndet, søvnløshed, fordøjelsesproblemer mm	Symptomerne opstod 2 år efter vaccinationen. Der er således ikke tidssammenhæng, og en sammenhæng med vaccinen skønnes som mindre sandsynlig.
Føleforstyrrelser og kraftnedsættelse	Symptomer opstod cirka 3 uger efter første vaccination. Der er således tidsammenhæng mellem symptomer og vaccination. I litteraturen er der kasuistiske beretninger om parastæsier efter vaccination, men der er ingen evidens. Ud fra det foreliggende, er der utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng.
Kronisk hovedpine	Symptomerne opstod 24 dage efter første vaccination, og der er således tidsammenhæng mellem symptomer og vaccination. I litteraturen er der kasuistiske beretninger om kronisk hovedpine efter vaccinen, men ingen endelig evidens. Lidelsen er hyppig i befolkningen (4 %)¹⁵. Ud fra det foreliggende er der er utilstrækkelig dokumentation for at vurdere en sammenhæng.
Ledsmerter, hovedpine, svimmelhed mm	Der er mangelfulde oplysninger om en eventuel tidsrelation mellem vaccination og symptomer. Der er dog minimum et halvt år mellem vaccinationen og symptomdebut. Der er ingen oplysninger om undersøgelser eller andet, og kausaliteten vurderes som uklassificerbar.
Træthed, muskelsmerter, kvalme, stivhed mm	Der er mangelfulde oplysninger om tidsrelationen mellem symptomerne og vaccinationen, og der er ingen oplysninger om undersøgelser eller andet, og kausaliteten vurderes som uklassificerbar.
Træthed, svimmelhed, mm	Symptomdebut med hovedpine og svimmelhed mm cirka et år efter afslutning af vaccinationerne. Da der ikke er tidsrelation mellem vaccinationerne og symptomerne skønnes en sammenhæng som mindre sandsynlig.
Kramper, hovedpine, kvalme hos 15 årig dreng	8 dage efter anden vaccination fik patienten et krampetilfælde og fik senere diagnosticeret epilepsi.

¹⁵ www.sundhed.dk



Der er en tidsmæssig sammenhæng mellem symptomer og vaccination, men epidemiologiske studier¹⁶ fandt ikke hyppigere epilepsi efter vaccination med HPV-vaccine. Epilepsi er en relativ hyppig lidelse (1% af befolkningen), hvorfor en sammenhæng skønnes som **mindre sandsynlig**.

Tabel 2d: Beskrivelse af bivirkninger i de alvorlige indberetninger samt vurderingen af kausaliteten.

Opsamling

I nogle indberetninger er der desværre meget få oplysninger, og det har ikke været muligt at få udtømmende oplysninger, hvorfor kausaliteten for disse er uklassificerbar. Det er især tidsrelationen mellem vaccinationen og symptomdebut samt undersøgelser, der mangler præcise oplysninger om.

Blandt de indberetninger, hvor kausaliteten er vurderet som mulig, er der et tilfælde af ledsymptomer og fire POTS-tilfælde. Et af de diagnosticerede POTS-tilfælde er beskrevet hos en patient, som debuterede med hæmolytisk anæmi. På nuværende tidspunkt er der utilstrækkelig dokumentation for sammenhæng med hæmolytisk anæmi og HPV-vaccine.

Der er stadig mange indberetninger om langvarig hovedpine, svimmelhed, træthed og forskellige neurologiske symptomer. Der er i litteraturen kun kasuistiske beskrivelser om en sammenhæng med HPV-vaccine og disse symptomer, og der er endnu ikke udført et kontrolleret studie med henblik på at afklare en eventuel kausalitet. Disse er kategoriseret som "manglende dokumentation".

Med henblik på tidsmæssig sammenhæng mellem vaccine og bivirkninger gælder for de fleste anerkendte autoimmune bivirkninger til vacciner, at de opstår inden for måneder efter vaccinationer. Som hovedregel betragtes indberettede bivirkninger med debut over et år efter vaccination derfor som mindre sandsynligt at have sammenhæng.

Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

Blandt de 36 ikke alvorlige indberetninger efter HPV-vaccine var hovedpine (nogen gange langvarig), svimmelhed, kvalme og træthed de hyppigste symptomer, der er indberettet. Symptomerne er kendte bivirkninger beskrevet i vaccinen produktinformation, hvis de forekommer kortvarigt i umiddelbar relation til vaccinen, mens langvarige symptomer ikke er kendte bivirkninger. Blandt de øvrige indberettede formodede bivirkninger forekom fx øget appetit og hoste. Kun enkelte lokale reaktioner blev indberettet.

Konklusion

Vi modtog i alt 77 indberetninger, der vedrørte HPV-vaccinen i 1. kvartal af 2015. 41 blev klassificeret som alvorlige.

Der er enkelte nye tilfælde af POTS, og stadig mange med et symptomkompleks med langvarig hovedpine, træthed, svimmelhed og forskellige neurologiske symptomer. Det er ikke kendt, at disse symptomer kan være langvarige. Med den nye klassifikation, hvor

¹⁶ Arnheim-Dahlstrøm L et al: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013 Oct 9;347:f5906.



disse indberetninger klassificeres som "Utilstrækkeligt dokumentation" tydeliggøres behovet for afklaring af en kausal sammenhæng med vaccinen.

Det skal understreges, at det er vigtigt, at indberetninger er så fyldestgørende som mulige. Der er ved denne gennemgang ingen nye data, der rykker ved balancen mellem fordele og risici; derfor vurderer Sundhedsstyrelsen fortsat, at fordelene ved vaccinerne opvejer de mulige risici.

Sundhedsstyrelsen har fortsat fokus på indberetninger vedrørende HPV-vaccinen

Sundhedsstyrelsen tager det stigende antal indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen meget alvorligt og arbejder fortsat med at afklare problemstillingen.

Der findes ikke på nuværende tidspunkt videnskabelige studier, der kan slå fast, om der er sammenhæng mellem mange af de alvorlige indberetninger og vaccinen.

Afklaringen af sammenhængen kan være vanskelig, især fordi der ofte i indberetningerne er beskrevet et komplekst sygdomsbillede uden en entydig diagnose. Derfor er det svært at bruge de danske registre, der er baseret på diagnoser til at afgøre, om symptombilledet forekommer oftere end forventet i baggrundsbefolkningen.

Vi har igangsat et projekt, hvor der foretages en fornyet gennemgang af de indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen, som er klassificeret som alvorlige. Her undersøger vi, om det er muligt at identificere nye fællestræk i indberetningerne ved at foretage en gennemgang med fokus på indberettede symptomer frem for diagnoser. Ved gennemgangen af indberetningerne undersøges det samtidig, om der kan identificeres mulige fælles baggrundskaraktistika for de vaccinerede for herigennem at identificere mulige årsager eller mulige risikofaktorer.

Gennemgangen foretages primært af en børnelæge med meget stor klinisk erfaring og erfaring i datahåndtering. WHO¹⁷ bidrager til projektet med ekspertviden og søgninger i deres database over indberettede bivirkninger ved HPV-vaccinen på verdensplan.

Sundhedsstyrelsen er endvidere i kontakt med Statens Serum Institut og andre fagfolk for at se på mulige nye aspekter vedrørende mulige bivirkninger, herunder mulighederne for at supplere gennemgangen med nye registerstudier.

Sundhedsstyrelsen arbejder mod, at resultaterne af evalueringen kan indgå som bidrag til EU's bivirkningskomité ved næste gennemgang af sikkerheden ved HPV-vaccinen i efteråret 2015.

Alle sager, der refereres til i artiklen, stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Sundhedsstyrelsen.

¹⁷ Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.



OBS

Registrér altid vaccins batchnummer i forbindelse med vaccination, samt hvor på kroppen vaccinen er indgivet. Batchnummer og produkt navn er vigtigt, når du indberetter formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen, da det kan have stor betydning i forbindelse med evalueringen af bivirkninger.

Aripiprazol, amisulprid, risperidon og indberetninger om dødsfald

Som led i Sundhedsstyrelsens bivirkningsovervågning har vi blandt andet fokus på antipsykotisk medicin.

Vi har modtaget 19 indberetninger om død som formodet bivirkning ved brug af henholdsvis aripiprazol, amisulprid og risperidon – herunder aripiprazol (7 dødsfald), amisulprid (1 dødsfald) og risperidon (11 dødsfald). Otte ud af de 19 indberetninger har vi modtaget inden for de sidste fem år - den seneste indberetning modtog vi i november 2014.

I dette nummer af Nyt Om Bivirkninger giver vi et kort overblik over indberetningerne om dødsfald i forbindelse med behandling med de tre antipsykotiske lægemidler aripiprazol, amisulprid og risperidon.

Gennemgang af de 19 indberettede dødsfald i forbindelse med aripiprazol, amisulprid og risperidon

Alder og kønsfordeling

Køn

- Kvinder (11)
- Mænd (6)
- Køn uoplyst (2)

Alder

- Ukendt alder (3)
- 19-40 år (6)
- 41-60 år (6)
- Over 61 år (4)



Indberettet dødsårsag for de 19 patienter

Dødsårsag	Aripiprazol	Amisilprid	Risperidon
Pludselig uventet død (ukendt årsag)	2		3*
Lægemiddelforgiftning	2		2
Lungeemboli			2
Malignant neuroleptikasyndrom			1
Generalisede toniske kloniske kræmper			1*
Hjertestop mulig årsag broncho-pneumoni			1
Cerebellar hæmorrhage and sepsis (ordinerede overdosis)			1*
Akut hjertesvigt pga. blodprop i hjertet		1	
Selv mord	1		
Ukendt	2		

*Da patienterne behandles med flere forskellige antipsykotika her i blandt clozapin, quetiapin og olanzapin foruden Risperidon er 4 af ovenstående indberetninger også nævnt i artiklerne om Clozapin og dødsfald, Olanzapin og Dødsfald og Quetiapin og dødsfald.

Indikation indberettet for de 19 patienters brug af aripiprazol, amisulprid og risperidon:

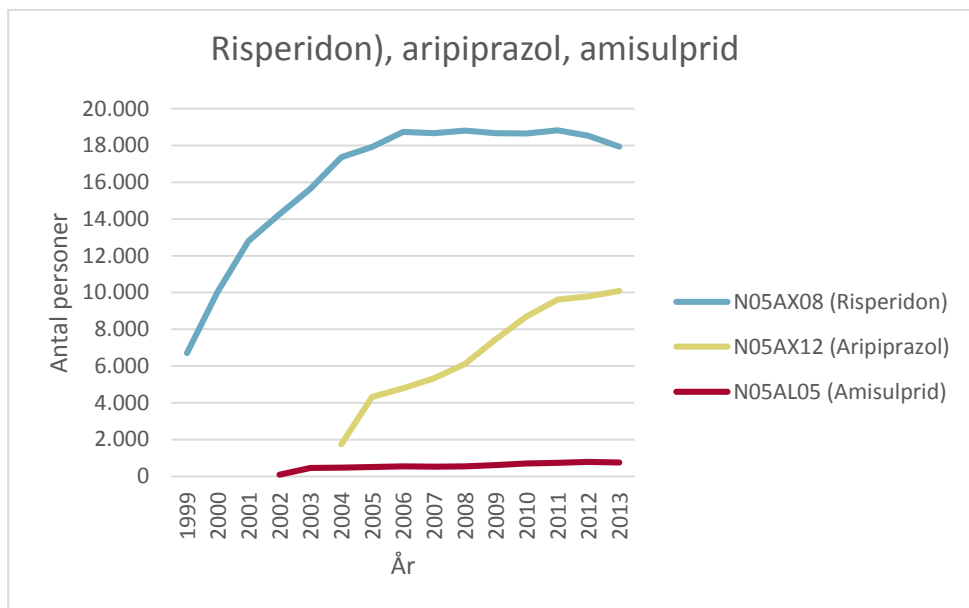
- Skizofreni (10)
- Psykoser (2)
- Manier (1)
- Bipolar lidelse (1)
- Hallucinationer (1)
- Personlighedsforstyrrelser (1)
- Ikke angivet (3)

Co-medicinering/polyfarmaci/behandling med flere antipsykotiske lægemidler

7 af de 19 patienter, der døde, blev behandlet med flere forskellige lægemidler. 7 af patienterne blev behandlet med to eller flere antipsykotiske lægemidler samtidig, og 6 var i samtidig behandling med benzodiazepiner.

Antallet af aripiprazol-, amisulprid- og risperidon-brugere

Antallet af personer, der er i behandling med Risperidon i primærsektoren, har ligget nogenlunde stabilt siden 2005 på omkring 18.000 personer (17.921 personer i 2005 og 17.937 i 2013). Antallet af personer der behandles med Aripiprazol er steget fra 1743 personer i 2004 til 10.093 personer i 2013 og antallet der behandles med Amisulprid er begrænset set i forhold til de to andre antipsykotiske lægemidler, dog er antal personer i behandling steget fra 475 personer i 2004 til 755 personer i 2013.



Antal personer i behandling med Aripiprazol, Amisulprid og Risperidon fra 1999-2013 (Medstat, primærsektoren).

Konklusion

Mere end 1/3 af de patienter, som døde i forbindelse med behandling med aripiprazol, amisulprid eller risperidon, var i samtidig behandling med et andet eller flere andre antipsykotiske lægemidler. Nogle af patienterne fik ydermere behandling med benzodiazepiner. Dette er ikke i overensstemmelse med den gældende vejledning for behandling med antipsykotika, og det er en kendt problemstilling, som blev afdækket i Sundhedsstyrelsens rapport *Medicinsk behandling af voksne diagnosticeret med skizofreni*, Sundhedsstyrelsen. 8. oktober 2014, der blev udarbejdet på baggrund af en større undersøgelse, der viste, at mange af patienterne behandles med mere end et antipsykotisk lægemiddel. Den videnskabelige evidens for antipsykotisk polyfarmaci er begrænset, og for de fleste kombinationer opnås ikke bedre effekt ved polyfarmaci i forhold til monoterapi. Den antipsykotiske polyfarmaci kan være associeret med en øget risiko for bivirkninger.

Ifølge Sundhedsstyrelsens gældende vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser nr.9276 af 6. maj 2014 skal du som læge blandt andet være opmærksom på følgende:

- Undgå samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og benzodiazepiner ud over den akutte fase (1-2 uger), da behandlings kombinationen medfører øget risiko for alvorlige bivirkninger.
- Der er ikke evidens for, at samtidig behandling med flere antipsykotiske lægemidler medfører bedre effekt. Derimod medfører polyfarmaci flere bivirkninger.



Patienten skal monitoreres med hensyn til nedenstående ved behandlingsstart og efter 2, 4, 8 og 12 uger. Ved længerevarende behandling mindst en gang årligt.

Som ordinerende læge skal du sikre at følgende bliver udført:

- Måling af højde og vægt
- Udregning af BMI
- Måling af taljeomfang
- Måling af blodtryk
- Måling af Hba1c og lipider
- Optagelse af EKG

Efter hver monitorering skal lægen, der aktuelt har patienten i behandling, tage stilling til den fortsatte medikamentelle behandling ud fra vejledningens kriterier. Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab har udviklet en algoritme med henblik på reduktion af risiko for hjertearytmi og pludselig død ved anvendelse af psykofarmaka [Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka. 2011 N1](#).

Indikation for Risperidon

- Indiceret til behandling af skizofreni
- Indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder i forbindelse med bipolare lidelser.
- Indiceret til kortvarig symptomatisk behandling (op til 6 uger) af vedvarende aggression hos patienter med moderat til svær Alzheimers demens, som har haft manglende respons på ikke-farmakologisk terapi, og som er til fare for sig selv eller andre.
- Indiceret til kortvarig symptomatisk behandling (op til 6 uger) af vedvarende aggressive adfærdsforstyrrelser hos børn over 5 år og unge med nedsat intellektuel funktionsevne eller mental retardering, diagnosticeret i overensstemmelse med DSM-IV-kriterier, og hos hvem sværhedsgraden af den aggressive eller destruktive adfærd kræver farmakologisk behandling

Indikation for Aripiprazol

- Indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og opefter
- Indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos voksne, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder, og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol
- Indiceret til behandling i op til 12 uger af moderate til svære maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 hos unge i alderen 13 år og ældre



Indikation for Amisulprid

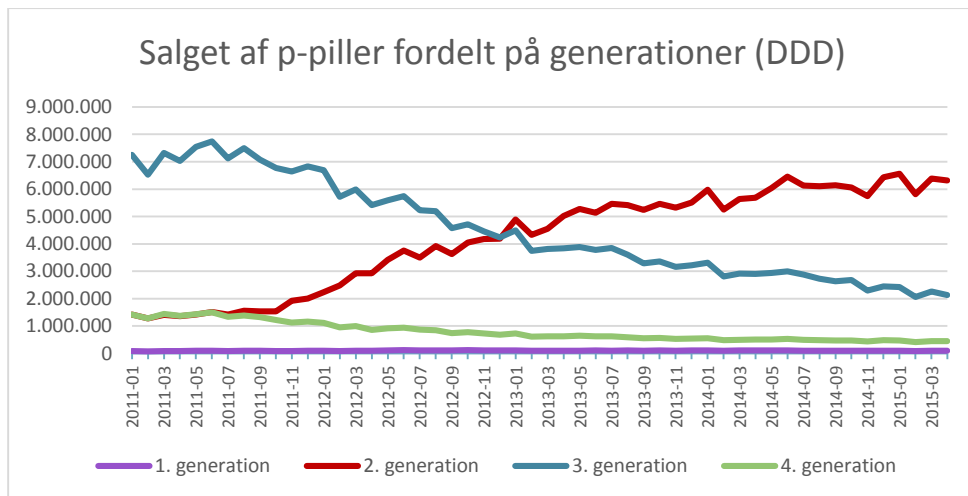
- Indiceret til behandling af akutte og kroniske skizofrene forstyrrelser
 - positive symptomer såsom vrangforestillinger, hallucinationer, tankeforstyrrelser, fjendthed og paranoide vrangforestillinger.
 - negative symptomer såsom sløvet affekt, følelsesmæssig og social tilbagevækning.
- Amisulprid regulerer også sekundære negative symptomer og affektive lidelser som depression.

Alle sager, der refereres til i artiklen, stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Sundhedsstyrelsen.

Stadig færre kvinder får 3- og 4.-generations-p-piller

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at 2. generations p-piller som udgangspunkt bør være første valg for at nedsætte risikoen for blodpropper.

En ny opgørelse fra Statens Serum Institut over forbruget af p-piller viser, at lægerne følger Sundhedsstyrelsens anbefaling, og at forbruget af 3. og 4. generations p-piller fortsat er faldende (figur 1).



Figur 1. Udviklingen i salget af p-piller fordelt på generationer.



P-piller og risikoen for blodpropper

Det er kendt, at brug af p-piller øger risikoen for blodpropper og flere undersøgelser har vist, at 3. og 4. generations p-piller giver en højere risiko for blodpropper sammenlignet med de ældre 2. generations p-pillers (Tabel 1).

Kvinder der ikke bruger p-pillers og ikke er gravide	Ca. 2 ud af 10.000 kvinder
Kvinder der bruger 2. generations p-pillers	Ca. 5-7 ud af 10.000 kvinder
Kvinder der bruger 3-4. generations p-pillers	Ca. 6-12 ud af 10.000 kvinder

Tabel 1. Absolut risiko for at udvikle venøs blodprop i løbet af et år.

Den relative risiko er op til dobbelt så stor ved de nye p-pillers sammenlignet med 2. generations p-pillers. Risikoen er i alle tilfælde lille og afhænger ud over p-pille typer i høj grad af andre risikofaktorer hos kvinderne.

I 2013 vurderede EU's bivirkningskomité, PRAC, risikoen for venøse blodpropper ved p-pillers og anden prævention med hormonkombinationer (østrogen og gestagen) og konkluderede, at risikoen for venøse blodpropper er lille ved alle typer p-pillers og ved anden prævention med hormonkombinationer. Der er små forskelle i risikoen, afhængigt af typen af hormonet gestagen i p-pillerne. Det blev derfor besluttet ikke at anbefale nogle typer p-piller frem for andre.

Et nyt engelsk studie i British Medical Journal fra maj 2015 har nu også bekræftet de tidligere konklusioner.

Råd til læger

- Som udgangspunkt bør 2. generations p-pillers være første valg
- Kvindens risiko for venøse blodpropper bør vurderes før udskrivning af de første p-piller eller anden prævention med hormonkombinationer og jævnligt herefter, da risikoen ændrer sig med tiden. Risikofaktorer for venøse blodpropper er fx overvægt, alder over 35 år, migræne, tilfælde af blodpropper i familien, eller brug af p-pillers få uger efter en fødsel.
- Som læge bør du altid overveje fordele og ulemper for kvinder, som uproblematisk har brugt 3. eller 4. generations p-pillers gennem længere tid. Hvis kvinden aldrig har prøvet lav-risiko-hormoner, taler meget for, at man i forbindelse med fx receptfornyelse forsøger et skift og så lader sig vejlede af, hvordan kvinden trives med dette. I alle tilfælde bør du sørge for, at de såkaldte forsigtighedsregler fortsat er opfyldt.
- Det er vigtigt, at kvinden informeres om risikoen for venøse blodpropper, og hvilke symptomer hun skal være opmærksom på. Det kan fx være stærke smerter eller hævelse i benene, pludselig uforklarlig åndenød, hurtig vejrtrækning eller hoste, brystsmerter og følelsesløshed i ansigt, arm eller ben. Hvis nogle af disse symptomer opstår, er det vigtigt straks at søge læge.

Se Sundhedsstyrelsens *Vejledende materiale til læger og p-pillebrugere om p-pillers.*



De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

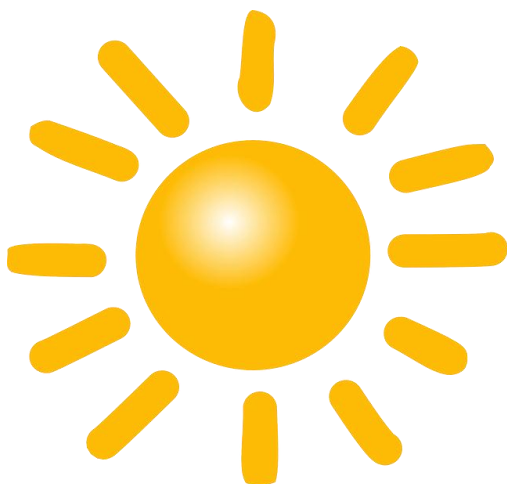
Nedenfor ses en liste over nye meddelelser med sikkerhedsinformation og opdaterede anbefalinger vedrørende medicin udsendt (eller som snarest udsendes) til relevante læger og andre sundhedsprofessionelle:

- Anakinra, Kineret 100 mg og 100 mg/0,67 ml injektionsvæske opløsning, i en fyldt injektionssprøjte - produktklager angående tilstedeværelsen af synligt fast stof på overfladen af kanylen.

Udsendte lægebrev kan findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Direkte meddelelser \(DHPC\) sendt ud til sundhedsprofessionelle](#).



Nyt Om Bivirkninger udkommer næste gang i august måned.



God sommer!

Nyt Om Bivirkninger udgives af
Sundhedsstyrelsen
www.sundhedsstyrelsen.dk
Ansvarshavende redaktør:
Henrik G. Jensen (HGJ)
Redaktør:
Nina Vucina Pedersen (NVP)
ISSN 1904-0954