



NYT OM BIVIRKNINGER

Indhold



Nyt fra EU

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler side 2



Nyt fra Lægemiddelstyrelsen

Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger
i 3. kvartal 2015 side 3

Indberetninger om formodede bivirkninger ved influenzavaccine side 12

Nasale glukokortikoider med indikation til børn under 18 år er blevet
receptpligtige side 15



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger side 17



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.

Der var ved mødet i PRAC i november 2015 ingen signaler, hvor PRAC har vurderet, at der skal ske ændringer til markedsføringstilladelsen eller produktinformationen.

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: *PRAC recommendations on signals November 2015.*



Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger i 3. kvartal 2015

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

Her gennemgår vi resultaterne for 3. kvartal 2015.

Da der har været 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) 3. kvartal 2015

I 3. kvartal 2015 modtog Lægemiddelstyrelsen (tidl. Sundhedsstyrelsen) i alt 117 indberetninger om vacciner, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet (udtaget HPV vaccinen), hvoraf 14 blev klassificeret som alvorlige¹.

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

Vaccine	Ikke-alvorlig	Alvorlig	Total
DITEBOOSTER	3		3
DITEKIPOL BOOSTER	5	1	6
DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB	1		1
DITEKIPOL/ACT-HIB	43	4	47
DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA	2		2
DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA / PREVENAR 13	2		2
DITEKIPOL/ACT-HIB / M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13	5		5
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR	2		2
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13	16	3	19

¹ En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er defineret 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 HEXA	4	1	5
INFANRIX HEXA / PREVENAR 13	2	1	3
M-M-RVAXPRO	7	3	10
PNEUMOVAX	7		7
POLIOVACCINE "SSI"	1		1
PREVENAR	0		0
PREVENAR 13	2	0	2
PRIORIX	1	1	2
Total	103	14	117

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:

- Mulig
- Mindre sandsynlig
- Manglende/utilstrækkelig dokumentation
- Uklassificerbar

Kategorierne er omtalt i [Nyt Om Bivirkninger januar 2015](#).

Vaccine	Beskrivelse af bivirkningen	Vurderingen og begrundelse af kausaliteten
Infanrix Hexa	En 1-årig pige fik kighoste. Pigen var vaccineret med 2 doser.	Der er sandsynligvis tale om vaccine-svigt, hvilket er kendt.
Infanrix-Hexa Prevenar13	En 6 måneder gammel dreng udviklede en knude på vaccinationsstedet, fik feber og opkastning i forbindelse med vaccinationen. Hans astma blev forværret, og han udviklede senere mælke/glutenallergi.	Lokale reaktioner, feber og opkastning er kendte bivirkninger og en sammenhæng med vaccinen skønnes mulig . Vaccinerne er ikke fundet at kunne forværre en eksisterende astma eller kunne fremkalde allergi, og en sammenhæng med disse symptomer skønnes mindre sandsynlig .
DiTeKiPol-Act Hib	En 3-årig pige, som var fuldt vaccineret med 3 doser, fik kighoste.	Der er sandsynligvis tale om vaccine-svigt, hvilket er kendt.
DiTeKiPol-Act Hib	En 1-årig dreng udviklede et granulom på låret svarende til indstiksstedet. Drengen blev hospitaliseret.	Granulomdannelse er en kendt bivirkning, og en sammenhæng skønnes mulig .



MMR VAX-PRO	En 12-årig pige udviklede omkring en måned efter vaccinationen papillitis/papilødem	Der er tidsmæssig sammenhæng med vaccinationen, men det er ikke muligt at finde andre kasuistikker i litteraturen om tilsvarende udvikling af papillitis/papilødem efter MMR-vaccination. På det foreliggende klassificeres indberetningen under kategorien utilstrækkelig dokumentation .
DiTeKiPol-Act Hib Prevenar 13	En 3 måneder gammel pige fik feber og purpura på underekstremiteten samme dag, som hun blev vaccineret.	Symptomerne er tolket som "discolored leg syndrome", som er en kendt bivirkning til specielt DiTeKiPol-Act Hib-vaccinen. En sammenhæng med vaccinen skønnes derfor som mulig .
DiTeKiPol-Act Hib	En 1-årig pige udviklede kløende granulom i forbindelse med vaccinationen. Hun blev hospitaliseret.	Granulomdannelse er en kendt bivirkning og en sammenhæng skønnes mulig .
Gardasil og Priorix	En 12-årig pige udviklede multiple symptomer.	Indberetningen indgår i opgørelsen over bivirkninger ved HPV-vaccinen nedenfor.
MMR VAXPO	En 13-årig pige udviklede 7 dage efter vaccinationen gastroenteritis og pankreatitis	Der foreligger flere kasuistikker om pancreatitis efter MMR-vaccination, og en sammenhæng skønnes derfor som mulig .
Prevenar13 DiTeKiPol Act Hib	En 1-årig pige fik om aftenen efter vaccinationen feber og feberkrampe.	En sammenhæng skønnes mulig , da feber er en kendt bivirkning, og der er en tidsrelation mellem vaccination og bivirkningerne.
DiTeKiPol Booster	En 5-årig dreng fik få timer efter vaccinationen kraftig rødme og hævelse af den arm, hvori vaccinen var givet.	En sammenhæng skønnes mulig , da det er kendte bivirkninger til vaccinen.
DiTeKiPol-Act Hib	En 4- måneder gammel dreng udviklede et granulom og fik påvist aluminiumsallergi efter vaccinationen. Han blev hospitaliseret.	En sammenhæng skønnes mulig , da dannelse af granulomer og aluminiumsallergi er kendte bivirkninger til vaccinen.
Prevenar13 DiTeKiPol-Act-Hib	En 1-årig dreng udviklede aluminiumsallergi og granulomdannelse på vaccinationsstedet. Drengen blev hospitaliseret.	En sammenhæng skønnes mulig , da dannelse af granulomer og aluminiumsallergi er kendte bivirkninger.
MMR-VAXPRO	En 14 måneder gammel dreng udviklede udslæt og feber 5 dage efter vaccinen var givet. Drengen blev hospitaliseret.	En sammenhæng skønnes mulig , da det er kendte bivirkninger til vaccinen.

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

Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

I alt 103 indberetninger er klassificeret som ikke alvorlige. Langt de fleste af disse drejer sig om lokale reaktioner, specielt granulomer, som er beskrevet i 76 tilfælde.

De fleste indberetninger omhandlende granulomer, er indsendt efter vaccination med DiTeKiPol Act-Hib og Prevenar13. Enkelte (8) er dog indberettet som formodet bivirkning til Infanrix® Hexa.



Konklusion

Vi modtog i 3. kvartal 2015 i alt 117 indberetninger, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet – ekskl. HPV-vaccinen.

14 er klassificeret som alvorlige. For de fleste af disse er det vurderet, at der er en mulig sammenhæng med vaccinen. Mange af indberetningerne beskriver velkendte bivirkninger.

En enkelt indberetning beskriver, at patienten udviklede papilødem i tidsmæssig sammenhæng med vaccinen. Imidlertid er der ikke fundet tilsvarende beskrivelser i litteraturen, dvs. der mangler dokumentation for en sammenhæng.

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

Indberetninger om HPV-vaccinen modtaget i 3. kvartal 2015

I 3. kvartal 2015 modtog Lægemiddelstyrelsen (tidl. Sundhedsstyrelsen) i alt 205 indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen, hvoraf 119 blev klassificeret som alvorlige.

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

Vaccine	Alvorlige	Ikke alvorlige	Total
HPV-vaccine	119	86	205

Tabel 2a. Indberetningernes fordeling på alvorlighed.

Antal solgte doser og antal bivirkningsindberetninger for årene 2009-2015

HPV-vaccine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	- 30. sept. 2015	Total
Antal indberetninger	288	67	43	95	512	192	593	1790
Antal alvorlige	25	7	9	18	186	98	323	666
Antal solgte doser	347.690	151.476	163.374	349.730	488.224	114.467	45.914	1.660.875

Tabel 2b. Antallet af bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen modtaget i perioden 2009 til 30. september 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).



Som det ses af ovenstående, modtog vi mange indberetninger inden for relativ kort periode, og ser man på hvor mange doser, der er blevet solgt i 2015, er antallet af indberetninger højt. Vi har derfor set nærmere på indberetningerne i forhold til, hvornår de indberettede symptomer er startet.

Indberetninger i perioden 2009-2015 fordelt på bivirkningsstart

Vi har opgjort startdato² for formodede bivirkninger relateret til HPV-vaccinen, som er indberettet i perioden 2009 – 30. september 2015. Hvis bivirkningens startdato ikke er oplyst, er datoen for, hvornår vaccinen er givet, anvendt. Hvis denne dato heller ikke er oplyst, er datoen for, hvornår indberetningen er modtaget, anvendt (tabel 2c).

Aldersgruppe	Året for bivirkningens start (alle indberetninger)								Total
	2003-2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Over 18 år	22	25	30	41	181	375	45	18	737
Under 18 år	136	258	97	81	100	97	65	34	868
Ukendt	34	24	3	4	37	57	13	13	185
Total	192	307	130	126	318	529	123	65	1790

Tabel 2c: Bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen modtaget i perioden 2009 - 30. september 2015 fordelt på, hvornår bivirkninger startede.

Som det ses af ovenstående tabel, har vi modtaget flest indberetninger med bivirkningsstart i 2013, dernæst 2012 og 2009. Det er de år, der er solgt flest doser. Kvinder fra fødselsårgangene 1985-1992 fik fra august 2012 frem til udgangen af 2013 tilbud om gratis vaccination (se nedenfor).

I 2015 har vi modtaget mange bivirkningsindberetninger (tabel 2b). I de fleste er det beskrevet, at bivirkningerne startede før 2015 (tabel 2c); for flere af dem er der tale om bivirkninger, som startede år tilbage, men som først nu er blevet indberettet.

Dette kan antagelig for en stor dels vedkommende tilskrives den opmærksomhed, der har været inden for den seneste periode, da det er en velkendt mekanisme, at antallet af indberetninger øges, når der er meget opmærksomhed på bivirkningerne ved et bestemt lægemiddel. Det samme så vi i 2009, hvor der var meget medieomtale af børneeksem som formodet bivirkning til vaccinen.

Aldersfordeling

HPV-vaccinen er den eneste vaccine i det danske børnevaccinationsprogram, der samtidig tilbydes gratis til kvinder uden for børnevaccinationsprogrammet.

Kvinder fra fødselsårgangene 1985-1992 fik, som nævnt tidligere, 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.

² Er der beskrevet flere bivirkninger med forskellige startdatoer, er det datoen for, hvornår den første bivirkning startede.



Tabel 2d viser aldersfordelingen for de piger/kvinder, vi modtog bivirkningsindberetninger om i 3. kvartal 2015.

Antal indberetninger, hvor personen er under 18 år	Antal indberetninger, hvor personen er 18 år eller over	Antal indberetninger, hvor alderen er ukendt
122	72	11

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

Gennemgang og vurdering af de alvorlige indberetninger ved HPV-vaccinen

I alt 119 indberetninger blev klassificeret som alvorlige.

En enkelt kvinde er vaccineret med Cervarix®, i to indberetninger er der ikke opgivet, hvilken vaccine der er anvendt, for de øvrige 116 er det beskrevet, at pigerne/kvinderne er vaccineret med Gardasil® eller Silgard®.

Klassifikationen af kausalitetsvurderingerne fordeler sig således:

- For to indberetninger er det vurderet, at der er en **mulig** sammenhæng med vaccinen.
- For 42 indberetninger er det vurderet, at en sammenhæng med vaccinen er **mindre sandsynlig**. Klassificeringen skyldes, at der er indberettet ikke-kendte bivirkninger, hvor der er manglende relevant tidsinterval med vaccinen, eller at der er tilstedeværelse af en anden sygdom, der mere oplagt kan forklare symptomerne.
- For 32 indberetninger er kausaliteten **uklassificerbar**. I disse indberetninger er der meget sparsomme oplysninger, eller manglende angivelse af tidsinterval mellem vaccinationen og debut af symptomer.
- For 38 indberetninger er der **utilstrækkelig dokumentation** for en sammenhæng med vaccinen. Der er tidssammenhæng, men det drejer sig om ikke-kendte bivirkninger ifølge litteraturen.
- I fem indberetninger er der indberettet symptomer, hvor en sammenhæng med vaccinen er vurderet **mindre sandsynlig** eller symptomer, hvor der var **utilstrækkelig dokumentation** for en sammenhæng med vaccinen.

Indberetninger med specifikke diagnoser som formodede bivirkninger

Vi modtog i alt 33 indberetninger med specifikke diagnoser som formodede bivirkninger.

Idiopatisk Trombocytopenisk Purpura (ITP)

I to indberetninger er beskrevet, at patienterne fik konstateret ITP inden for kort tid efter vaccinationen. ITP er nævnt i produktresuméerne som mulig bivirkning til vaccinen og en sammenhæng skønnes derfor som **mulig**.



POTS

Fem indberetninger omhandlede POTS som formodet bivirkning til vaccinen. I fire af disse er beskrevet en tidsmæssig sammenhæng med vaccinen. Med baggrund i Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) sikkerhedsgennemgang i november 2015, som viste, at der ikke er data, der peger på sammenhæng mellem HPV-vaccinen og syndromerne POTS og CRPS, ændres kausaliteten af POTS- diagnosen til **mindre sandsynlig**. Der er imidlertid i alle fire indberetninger beskrevet en del andre symptomer, for hvilke der er **utilstrækkelig dokumentation** for en sammenhæng med vaccinen.

For den sidste indberetning er sammenhængen med vaccinen vurderet som **mindre sandsynlig**, da der ikke er et relevant tidsinterval mellem vaccination og debut af symptomerne.

Infektioner

I fem andre indberetninger er der beskrevet specifikke diagnoser: Meningokok meningitis, intrauterin absces, osteomyelitis, inficeret eksem og genital herpes.

I en del indberetninger er der ikke stillet en egentlig diagnose, men der er beskrevet symptomer, som ses ved fx øvre luftvejsinfektion og urinvejsinfektioner.

Disse indberetninger vurderes som **mindre sandsynlige**.

Uveitis, myocarditis, pericarditis

Der er indberettet ét tilfælde af henholdsvis uveitis, myocarditis og pericarditis som formodet bivirkning til vaccinen. For disse tre tilfælde vurderes, jævnfør litteraturen, at der er **utilstrækkelig dokumentation** for en sammenhæng.

Narkolepsi/hypersomni

I tre indberetninger er narkolepsi/hypersomni indberettet som formodet bivirkning til vaccinen. De er alle vurderet til, at der er **utilstrækkelig dokumentation** i litteraturen for en sammenhæng.

CRPS

Der er to tilfælde af Complex Regional Pain Syndrom indberettet som formodet bivirkning til vaccinen. Som tidligere beskrevet offentliggjorde Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i november en sikkerhedsgennemgang, som viste, at der ikke foreligger data, der taler for en sammenhæng mellem HPV-vaccinen og syndromerne POTS og CRPS. På denne baggrund vurderes kausaliteten som **mindre sandsynlig**.

Rheumatoid arthritis/juvenil idiopatisk arthritis

I to indberetninger er beskrevet, at patienterne udviklede rheumatoid arthritis/juvenil idiopatisk arthritis som formodet bivirkning til vaccinen. Der er epidemiologiske studier, der taler imod en sammenhæng med HPV-vaccinen, og en sammenhæng skønnes **mindre sandsynlig**.



Graviditet/neonatalt

For samme kvinde er indberettet, at to fostre blev aborteret med kromosomafvigelse, hvoraf den ene havde hjertemisdannelse.

Der er en indberetning om et barn, som blev født omkring 14 måneder efter, at moderen havde fået sin sidste vaccine med Gardasil®. Barnet var asfyktisk og uroligt og udviklede efterfølgende bl.a. allergi og udslæt.

Et andet barn blev født med opticus hypoplasi, som er indberettet som formodet bivirkning til moderes HPV-vaccination.

Der er også indberettet et tilfælde af ekstrauterin graviditet som formodet bivirkning til HPV-vaccinen.

Det er ikke beskrevet i litteraturen, at HPV-vaccination eller andre vaccinationer af vordende mødre kan være årsag til kromosomafvigelse hos fostre eller opticus hypoplasi; andre årsager skønnes mere sandsynlige. For de øvrige indberetninger er der ikke tidsmæssig sammenhæng, hvorfor en sammenhæng skønnes **mindre sandsynlig**.

Trombose

Der er indberettet et tilfælde af portalvenetrombose med fund af JAK2 mutation. En sammenhæng med vaccinen skønnes **mindre sandsynlig**, da JAK2 mutation er en kendt risikofaktor for trombofili, og der er i litteraturen ikke beskrevet sammenhæng mellem trombose og HPV-vaccination.

Fibromyalgi

Der er indberettet et tilfælde af fibromyalgi som formodet bivirkning til HPV-vaccinen. Der er **utilstrækkelig dokumentation** i litteraturen for en sådan sammenhæng.

Facialisparese

Der er en indberetning om en patient, som udviklede facialisparese to måneder efter vaccinationen. Patienten havde kort forinden været forkølet, og en sammenhæng med virusinfektion synes mere sandsynlig.

Epilepsi

I en indberetning beskrives en patient, der udviklede epilepsi efter vaccinationen. Der er ikke tidsangivelser i indberetningen. Ifølge litteraturen er der ikke større hyppighed af epilepsi blandt HPV-vaccination end blandt ikke-vaccinerede. En sammenhæng skønnes derfor som **mindre sandsynlig**.

Adenomer

Vi har modtaget en indberetning om en patient, der udviklede et stort leveradenom efter vaccinationen. En sammenhæng med vaccinen skønnes som **mindre sandsynlig**. Der er ikke beskrevet andre tilfælde i litteraturen af adenomer som formodet bivirkning til vaccinen.

En anden pige blev diagnosticeret med et thyreoidea adenom efter vaccinationen. I dette tilfælde skønnes en sammenhæng med vaccinen også som **mindre sandsynlig**.



Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

De hyppigste bivirkninger, der er indberettet, er, i lighed med foregående kvartaler, træthed, hovedpine og svimmelhed, synkope og ledsmerter.

Konklusion

Vi modtog i alt 205 indberetninger, der vedrørte HPV-vaccinen i 3. kvartal 2015. 119 blev klassificeret som alvorlige. Antallet af indberetninger er højt, men der er et fald på omkring 1/3 fra 2. kvartal 2015 (308).

Det høje antal indberetninger kan i lighed med forrige kvartal skyldes den store opmærksomhed og omtale af formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen, da flere af de indberetninger, vi har modtaget de sidste kvartaler, beskriver formodede bivirkninger, der debuterede tidligere.

Vi modtog i alt 33 indberetninger med specifikke diagnoser. Det drejer sig om meget forskellige diagnoser, og kun for to af disse indberetninger er vurderet, at der er en mulig sammenhæng med vaccinen.

Der er fortsat mange indberetninger, hvor der er utilstrækkelig dokumentation i litteraturen om mulig sammenhæng mellem de beskrevne symptomer og vaccinen. De fleste af indberetningerne omhandler i lighed med tidligere opgørelser langvarige symptomer med træthed, hovedpine, svimmelhed, smerteklager fra forskellige organsystemer uden, at der er fundet en årsag til disse.

Der er også mange indberetninger med mangelfuld informationer, det kan fx være sparsom tidsangivelse, manglende resultater af prøver mv. Disse indberetninger er vurderet som uklassificerbare.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) offentliggjorde i november 2015 en sikkerhedsgennemgang som viste, at der ikke er data, der peger på sammenhæng mellem HPV-vaccinen og syndromerne POTS og CRPS, og at EMA ikke finder grund til at ændre information om vaccinen's anvendelse. Lægemiddelstyrelsen har efterfølgende ændret kausaliteten af disse indberetninger til "mindre sandsynlig" jævnfør rapporten.

Det er stadig få indberetninger, hvor Lægemiddelstyrelsen vurderer, at der mulig sammenhæng med vaccinen. På denne baggrund er Lægemiddelstyrelsens anbefalinger uændrede.

Vi opfordrer uændret til, at læger og patienter omhyggeligt indberetter formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen, så vaccinen's sikkerhedsprofil fortsat overvåges og vurderes. Bivirkninger kan indberettes elektronisk på www.meldenbivirkning.dk.



Indberetninger om formodede bivirkninger ved influenzavaccine

Det er sæson for influenza og influenzavaccination. Vi har i Lægemiddelstyrelsen derfor øget fokus på indberetninger om formodede bivirkninger relateret til de aktuelle influenza-vacciner. I det følgende gennemgår vi de indberetninger om formodede bivirkninger, vi har modtaget i perioden fra 1. august til 30. november 2015.

Denne sæsons vacciner

Der vaccineres i år med to vacciner fra to producenter, Fluarix® og Vaxigrip®. De anses for ligeværdige til beskyttelse mod influenza.

Gratis influenzavaccination til risikogrupper

Den 1. oktober 2015 startede tilbuddet om gratis influenzavaccination til personer i risiko for alvorlig influenzasygdom. Det gratis tilbud gælder frem til 31. december 2015.

Gravide i 2. og 3. trimester, samt personer med immundefekt og deres husstandskontakter, kan dog blive vaccineret gratis frem til udgangen af februar 2016.

Vaccinationen anbefales og er gratis for følgende personer:

- Personer på 65 år eller derover.
- Kronisk syge efter en lægelig vurdering:
 - med kronisk lungesygdomme
 - med hjerte- og kar-sygdomme (undtaget isoleret forhøjet blodtryk)
 - med diabetes 1 eller 2 (sukkersyge)
 - med medfødt eller erhvervet immundefekt
 - med påvirket respiration på grund af nedsat muskelkraft
 - med kronisk lever- og nyresvigt
 - med andre kroniske sygdomme, hvor tilstanden ifølge lægens vurdering medfører, at influenza udgør en alvorlig sundhedsrisiko.
- Svært overvægtige (vejledende BMI>40)
- Personer, der har andre alvorlige sygdomme, hvor tilstanden ifølge lægens vurdering medfører, at influenza udgør en alvorlig sundhedsrisiko.
- Gravide i 2. og 3. trimester
- Husstandskontakter til svært immunsupprimerede patienter, efter en lægelig vurdering

Desuden kan førtidspensionister blive vaccineret gratis.



Indberetninger om influenzavaccine i perioden 1. august til 30. november 2015

I denne opgørelse har vi analyseret indberetninger om formodede bivirkninger til influenzavaccine, som er modtaget i perioden 1. august til 30. november 2015. Det drejer sig om 26 indberetninger, hvoraf fire blev klassificeret som alvorlige³.

Der er ikke inkluderet salgstal i denne opgørelse, da det først er muligt at få tal for solgte doser af de aktuelle vacciner primo 2016.

Gennemgang og vurdering af de alvorlige indberetninger

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

Resultatet af kausalitetsvurderingen er inddelt i følgende tre kategorier:

- Mulig
- Utilstrækkelig dokumentation⁴
- Mindre sandsynlig
- Uklassificerbar (ikke muligt at vurdere på grund af mangelfuld information)

Tabellen viser beskrivelse af bivirkningerne og vurderingen af kausaliteten.

Vaccine	Beskrivelse af bivirkningerne	Vurdering og kausaliteten af bivirkningerne
Vaxigrip®	En borger udviklede i relation til vaccinationen kraftig hævelse og rødme omkring indstiksstedet på venstre overarm. Borgeren blev behandlet med antibiotika. Nogle uger efter klagede borgeren igen over smerter i venstre arm, og ved ultralydsskanning blev der påvist en blodprop i armen. Der er ingen oplysninger i indberetningen om borgerens aktuelle tilstand.	Inflenzavaccinationen kan have forårsaget en blodprop i armen grundet en inflammatorisk påvirkning af vennen. Kausaliteten vurderes således som mulig.

³ 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.

⁴ I denne kategori klassificeres de indberetninger, hvor det ikke har været muligt at afgøre, om der er en mulig sammenhæng med vaccinen eller ej på grund af utilstrækkelig dokumentation. Indberetninger i denne kategori omhandler symptomer, der er opstået i tidsmæssig relevant relation til vaccinationen, og hvor der ikke er andre faktorer hos den vaccinerede, som umiddelbart kan forklare symptomet (anden sygdom, anden medicin osv.), men hvor der ikke foreligger litteratur eller andre tilgængelige data, som dokumenterer en årsagssammenhæng.



Fluarix®	En borger udviklede i tidsmæssig relation til vaccinationen føleforstyrrelser som ukarakteristiske jag og brændende fornemmelser forskellige steder på kroppen. Der fremkom også problemer med at løfte højre ben, hvilket gav en halvtende gang. Borgeren fik stillet diagnosen myelitis. Han er efterfølgende kommet sig væsentligt.	Myelitis kan være en komplikation til infektion og er beskrevet efter vaccinationer. Der er i denne beskrivelse tidsmæssig relation mellem vaccinationen og rygmarvsbetændelsen, hvorfor kausaliteten vurderes som mulig.
Influenzavirus (Der er i indberetningen ikke oplyst, hvilken influenzavaccine, der er brugt)	To dage efter en yngre borger blev vaccineret, fik han influenza-lignende symptomer Symptomerne varede i tre uger, og umiddelbart derefter fik han symptomer på diabetes (tørst, tissetrang, synsforstyrrelser). Han blev efterfølgende diagnosticeret med diabetes mellitus type 1.	Influenzalignende symptomer kan opstå i umiddelbar tilknytning til vaccinationen. Symptomerne forsvinder sædvanligvis uden behandling i løbet af 1-2 dage. Borgerens symptomer varede i tre uger, så det mest sandsynlige er, at han fik en infektion. Infektioner som årsag til type I diabetes er tidligere blevet foreslået. Der er ingen litteratur, der viser, at vaccination med sæsoninfluenza giver øget hyppighed af diabetes mellitus type 1. På denne baggrund vurderes kausaliteten som mindre sandsynlig.
Fluarix®	En ældre borger blev indlagt, da hun følte sig utilpas og havde rødme på halsen og i ansigtet. Symptomerne opstod 10 min efter vaccinen var givet, man mistænkte en allergisk reaktion. Borgeren havde haft lignende anfald i forbindelse med kontakt med parfume og indtag af mandler. Borgeren var på indberetningstidspunktet rask igen.	Det er kendt, at der kan opstå allergiske reaktioner i forbindelse med influenzavaccination. Det er beskrevet, at symptomerne opstod i tidsmæssig relation til vaccinationen, og kausaliteten vurderes derfor som mulig.

Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

I de ikke alvorlige indberetninger er hovedsagelig beskrevet tilfælde af feber, udslæt, artralgi og reaktioner på injektionsstedet (rødme, kløe, hævelse mv.)

De fleste af disse bivirkninger er kendte bivirkninger til influenzavaccination, og reaktionerne forsvinder sædvanligvis uden behandling i løbet af et par dage.



Konklusion

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. august til 30 november 2015 i alt modtaget 26 indberetninger om formodede bivirkninger til sæsoninfluenza. Fire blev klassificeret som alvorlige.

I de alvorlige indberetninger er beskrevet forskellige symptomer som føleforstyrrelser, blodprop mv. De alvorlige indberetninger er kausalitetsvurderet, og i tre tilfælde har Lægemiddelstyrelsen vurderet en sandsynlig sammenhæng med vaccinen.

Lægemiddelstyrelsen vurderer fortsat, at fordelene ved sæsoninfluenza opvejer de mulige risici.

Nasale glukokortikoider med indikation til børn under 18 år er blevet receptpligtige

Der er indført receptpligt for nasale glukokortikoider med indikation til børn under 18 år, da der er observeret væksthæmning hos børn behandlet med nasale glukokortikoider.

Nasale glukokortikoider er godkendt til behandling af allergisk rhinit og nasale polypper. De kan opdeles i 1. generations glukokortikoider (beclometason, budesonid og triamcinolon), samt 2. generations glukokortikoider (fluticasonpropionat, fluticasonfuroat og mometason).

Næsespray, der indeholder budesonid, triamcinolon, fluticason og mometason er godkendt til behandling af både børn og voksne.

Præparaterne har sammenlignelig effekt- og sikkerhedsprofil^{5,6}. Særligt ved langtidsbehandling med høje doser nasale glukokortikoider kan der i sjældne tilfælde opstå systemiske bivirkninger. Systemiske bivirkninger inkluderer Cushing syndrom, hæmning af binyrebarken, neuropsykiatriske bivirkninger, grå stær, glaukom samt væksthæmning hos børn.

Et studie har vist væksthæmning hos børn

En undersøgelse foretaget af en producenterne har vist en mindre væksthæmning på gennemsnitlig 0,27 cm pr. år (95% CI -0,48 to -0,06 cm per år) hos børn i alderen 5-9 år behandlet med et nasal glukokortikoid dagligt i et år.

⁵ SmPCs for beclomethasone, budesonide, triamcinolone, fluticasone propionate, fluticasone furoate, mometasone.

⁶ The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CC, Schuller D, Spector SL, Tilles SA; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2008 Aug; 122(2 suppl): S1-S84.



Væksten hos børn skal monitoreres

På grund af risikoen for væksthæmning anbefales det, at en læge monitorerer væksten hos børn, der behandles med nasale glukokortikoider, på samme måde som man monitorerer væksten hos børn, der behandles med glukokortikoider til inhalation.

Receptpligtig fra 7. december 2015

Lægemiddelstyrelsen har derfor besluttet, at nasale glukokortikoider med indikation til børn gøres receptpligtig (ændres fra udlevering HA til udlevering B), mens nasale glukokortikoider, der kun er indiceret til voksne fortsat kan udleveres i håndkøb (ændres fra udlevering HA til udlevering HA18). Ændringerne trådte i kraft den 7. december 2015.

Følgende præparater med glukokortikoider til nasal brug er nu omfattet af receptpligt:

- Budesonid næsespray 32 mikrogram/dosis fra Sandoz
- Fluticasonpropionat næsespray 50 mikrogram/dosis fra Teva
- Nasacort næsespray 55 mikrogram/dosis fra Sanofi-aventis, Orifarm eller 2Care4
- Rhinocort Aqua næsespray 32 mikrogram/dosis fra Astra Zeneca

Følgende præparater med glukokortikoider til nasal brug må fremover kun udleveres i håndkøb til personer over 18 år:

- Flonase næsespray 50 mikrogram/dosis fra GlaxoSmithKline
- Flixonase næsespray 50 mikrogram/dosis, 60 dosispakning fra Glaxo Smith Kline
- Beconase næsespray 50 mikrogram/dosis fra GlaxoSmithKline, 2Care4 eller Europharm. Triamcinolonacetamid næsespray 55 mikrogram/dosis fra Sanofi-aventis

Læs meddelelsen på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [Næsespray med binyrebarkhormon til børn gøres receptpligtige](#).



De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

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:

- **Insuman (human insulin) (100Ui/ml):** Mangel på 3 ml patroner og præ-fyldte penne. Udsendt 30. november 2015.

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

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