



I dette nummer

- > [Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 2. kvartal 2016](#)
- > [Undgå forvekslinger mellem vacciner i børnevaccinationsprogrammet](#)
- > [De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger](#)

Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 2. kvartal 2016

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.

Her gennemgår vi resultaterne for 2. kvartal 2016. Gennemgangen omfatter både primære vacciner i børnevaccinationsprogrammet og re-vaccinationer (boostere).

Indberetninger vedrørende vacciner i børnevaccinationsprogrammet

Vaccine	Alvorlige	Ikke alvorlige	Total
DITEBOOSTER	0	6	6
DITEKIBOOSTER	1	0	1
DITEKIPOL BOOSTER	0	9	9
DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB	1	1	2
DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13	0	1	1
DITEKIPOL BOOSTER / M-M-RVAXPRO	0	1	1
DITEKIPOL/ACT-HIB	6	39	45
DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA	0	2	2
DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA / PREVENAR 13	0	3	3
DITEKIPOL/ACT-HIB / M-M-RVAXPRO	0	2	2
DITEKIPOL/ACT-HIB / M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13	0	3	3
DITEKIPOL/ACT-HIB / MÆSLINGER OG FÅRE-SYGE OG RØDE HUNDE / PREVENAR 13	0	1	1
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR	1	4	5
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13	2	48	50
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13 / PRIORIX	0	1	1
HEXAXIM	0	2	2
HEXYON	0	1	1
HEXYON / PREVENAR 13	0	2	2

INFANRIX HEXA	0	2	2
INFANRIX HEXA / PREVENAR 13	1	9	10
M-M-RVAXPRO	1	18	19
M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13	0	1	1
PNEUMOVAX	1	6	7
PREVENAR 13	0	3	3
PRIORIX	2	3	5
GARDASIL	77	41	118
CERVARIX	1	3	4
Hovedtotal	94	212	306

> TILBAGE TIL INDHOLDS-
FORTEGNELSEN

Opsamling på 2. kvartals indberetninger

I dette kvartal bemærkes:

- I forhold til sidste kvartal modtog vi et lignende antal indberetninger vedrørende vacciner i børnevaccinationsprogrammet (undtagen HPV-vaccinen). De ikke- alvorlige indberetninger omhandlede primært vaccinationsgranulomer.
- Blandt de 16 alvorlige indberetninger (bortset fra indberetninger om HPV-vaccinerne) beskrev to indberetninger kirurgisk fjernelse af granulomer i generel anæstesi. Dette anbefales normalt ikke, da granulomer forventes at svinde spontant.
- Derudover er der indberettet velkendte bivirkninger eller symptomer, hvor det skønnes mindre sandsynligt, at der er sammenhæng med vaccinerne. Herunder to tilfælde af idiopatisk trombocytopeni. I en af indberetningerne er beskrevet, at der var debut mindre end et døgn efter vaccination med M-M-RVAXPRO. Dette skønnes mest sandsynligt at være et tilfældigt sammenfald (1). I det andet tilfælde blev barnet diagnosticeret knapt en måned efter vaccination med Priorix – i dette tilfælde skønnes en sammenhæng med vaccinen som mulig. Yderligere indberettedes tre tilfælde af kighoste hos børn på henholdsvis 1, 4 og 8 år trods fuld vaccination med DiTeKipol Act-Hib.
- Vi modtog i 2.kvartal i alt fem ikke- alvorlige indberetninger om de nye vacciner Hexaxim og Hexyon. De fem indberetninger beskriver forskellige former for udslæt, der alle svandt spontant.
- Vi modtog flere indberetninger om formodede bivirkninger relateret til HPV-vaccinerne end i sidste kvartal. I dette kvartal modtog vi 78 indberetninger, der blev klassificeret som alvorlige. Ligesom i tidligere opgørelser beskriver de fleste af disse indberetninger formodede bivirkninger hos piger, der blev HPV-vaccineret for flere år siden.
- Af specifikke diagnoser, der blev indberettet som mulig bivirkning til HPV-vaccinen, er der to tilfælde af epilepsi, otte tilfælde af POTS, to tilfælde af narkolepsi, to tilfælde af opticus neuritis, et tilfælde af astma, samt et tilfælde af henholdsvis maniodepressiv psykose, lupus, Sjögrens sygdom og rheumatoid arthritis. For alle disse sygdomme har studier ikke vist øget forekomst efter HPV-vaccine (6,7).
- Der er fortsat mange indberetninger vedrørende HPV-vaccinerne, som mangler væsentlig information, fx aktuelle undersøgelser og/eller resultaterne af disse. Det er for disse ikke muligt at vurdere en evt. kausalitet (uklassificerbare).
- I dette kvartal blev det for knap halvdelen af de alvorlige indberetninger, der omhandlede formodede bivirkninger til HPV-vaccinen, skønnet som mindre sandsynligt med en sammenhæng til vaccinen. Der er en anden erkendt

sygdom eller andre omstændigheder, der med større sandsynlighed kan forklare symptomerne.

- Vi modtog fem indberetninger med utilstrækkelig dokumentation til en kausalitetsvurdering. Disse indberetninger indeholder beskrivelser af symptomer/undersøgelser, og der er angivet tidsmæssig sammenhæng med vaccinen; men der er tale om ikke-kendte bivirkninger, og der foreligger ikke litteratur, der kan be- eller afkræfte en sammenhæng mellem de formodede bivirkninger og HPV-vaccinen. Ingen indberetninger om HPV-vaccinerne blev i dette kvartal kausalitetsvurderet som "mulig".

Konklusion

I 2. kvartal 2016 modtog Lægemedelstyrelsen i alt 306 indberetninger om formodede bivirkninger, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet.

I lighed med de foregående kvartaler modtog vi mange indberetninger om vaccinationsgranulomer i forbindelse med DiTeKiPol-Act Hib evt. i kombination med Prevenar (13) -vaccinerne – de fleste symptomer er opstået tidligere, men først indberettet nu. Dette afspejler formentlig den øgede opmærksomhed på vaccinationsgranulomer, der er i befolkningen og ikke en reel stigning i antal. Granulomer er en kendt bivirkning, og de fleste er debuteret for år tilbage. Det bemærkes, at der også i dette kvartal hos to børn er indberettet kirurgisk fjernelse af granulomerne, selvom de i følge litteraturen forventes at forsvinde spontant.

Antallet af indberetninger vedrørende HPV-vaccinerne er steget igen, men der er stadig tale om piger/kvinder, der blev vaccineret for flere år siden, og de fleste beskriver fortsat symptomer som træthed, hovedpine og svimmelhed. Der er fortsat mange indberetninger, der er mangelfulde med få oplysninger om undersøgelser og resultater.

Vi har fortsat fokus på sikkerheden ved HPV-vaccinen, herunder i forhold til indberetninger om symptomer, der ikke er beskrevet i produktresuméet.

Der er ingen nye indberetninger, der rykker ved balancen mellem børnevaccinernes fordele og risici.

2. kvartals fokus

Lægemedelstyrelsen har gennem de seneste år modtaget flere indberetninger om søvnforstyrrelser som formodet bivirkning til HPV-vaccinerne. Vi har derfor i dette kvartal valgt at sætte fokus på dette.

Søvnforstyrrelser og hyppighed

Søvnforstyrrelser forekommer hyppigt i den danske befolkning. Kronisk insomni findes hos ca. 6-10 % af den voksne befolkning (2). Træthed indgår som et symptom i ca. 10 % af alle konsultationer i almen praksis (3). Træthed er ofte forbundet med øget søvnbehov. Der er mange forskellige ætiologier til såvel søvnløshed og øget søvnbehov.

Diagnosen narkolepsi har fået særlig bevågenhed efter den i 2009 i Sverige og Finland blev opfattet som bivirkning til Pandemrix (vaccinen mod H1N1 influenza) specielt hos personer med vævstype HLA DQB1*0602 (4).

Narkolepsi er en forstyrrelse med udtalt søvnighed om dagen; den inddeles i undergrupperne: narkolepsi type 1 oftest med katapleksi (tab af muskeltonus) og med lavt hypokretin i spinalvæsken og narkolepsi type 2 med normalt hypokretin i spinalvæsken (5).

Narkolepsi er en af de mest almindelige årsager til kronisk søvnighed og findes hos cirka 1 ud af 2000 personer. Ofte starter symptomer i 10- til 20-års alderen. Søvnigheden er svær og besværliggør daglige gøremål og kan medføre fx trafikulykker.

> TILBAGE TIL INDHOLDS-
FORTEGNELSEN

I artiklen af Arnheim-Dahlstrøm L et al fra 2013 (6) blev der ikke fundet overhyppighed af narkolepsi hos HPV-vaccinerede piger og kvinder under 18 år.

Danske indberetninger om søvnforstyrrelser efter HPV-vaccine

Lægemiddelstyrelsen har modtaget i alt 227 indberetninger (per 27. juni 2016), hvor bivirkningen "sleep disorder" er beskrevet.

De fleste indberetninger omhandler "dårlig søvn" og "øget søvnbehov" i forbindelse med generel træthed. Der indgår ofte mange andre symptomer i indberetningerne, og der foreligger ikke en egentlig diagnose i forbindelse hermed.

I indberetningerne er der i alt 12 tilfælde, hvor diagnosen narkolepsi med eller uden katapleksi indgår og yderligere to indberetninger med "sudden onset of sleep". Der er i disse indberetninger meget forskelligt tidsinterval fra vaccination til debut af symptomer.

Over 600.000 danske kvinder er blevet vaccineret med HPV-vaccinen siden 2009. På baggrund af hyppigheden af narkolepsi i baggrundsbefolkningen vil man i denne gruppe forvente, at ca. 300 af kvinderne vil lide af narkolepsi (5).

For langt de fleste indberetninger, hvor "sleep disorder" indgår, er der som beskrevet tale om uspecifikke symptomer med øget træthed/søvnbehov. Selvom nogle af disse vaccinerede piger har narkolepsi, er det ikke flere end forventet. Det epidemiologiske studie Arnheim-Dahlstrøm L et al (7) har heller ikke vist, at narkolepsi forekommer hyppigere efter HPV-vaccination.

Konklusion

Ud fra de danske indberetninger er der intet bivirkningssignal vedrørende narkolepsi relateret til HPV-vaccination.

Referencer

1. O'Leary S, Glanz J, McClure D, et al: The Risk of Immune Thrombocytopenic Purpura. After Vaccination in Children and Adolescents. Pediatrics, Vol 129 (2), p Feb 2012
2. www.sundhed.dk: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/generelt/tilstande-og-sygdomme/soevnforstyrrelser/soevnloeshed/>
3. www.sundhed.dk: (<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/generelt/symptomer-og-tegn/traethed/>),
4. Szakács A1, Darin N, Hallböök T: Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. Neurology. 2; 80 (14):1315-21. 2013.
5. Scammell T: Narcolepsy N Engl J Med 2015; 373; 2654-62
6. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H 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; 347:f5906
7. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. J Intern Med.: 2014 Apr; 275(4):398-408. doi: 10.1111/joim.12155. Epub 2013 Nov 22.

> TILBAGE TIL INDHOLDS-
FORTEGNELSEN

Lægemiddelstyrelsen har modtaget to indberetninger om bivirkninger efter forveksling mellem vacciner i børnevaccinationsprogrammet, hvor barnet ved en fejl har fået den forkerte vaccine.

- Den ene indberetning omhandler en dreng, som fejlagtigt blev vaccineret med Cervarix. Efterfølgende fik han feber. Det er ikke beskrevet, hvilken vaccine drengen skulle have haft, men i betragtning af drengens alder er det sandsynligt, at det skulle have været en MFR-vaccine. Indberetter angiver ny vaccine og nye procedurer som begrundelse for fejltagelsen.
- Den anden indberetning omhandler også en dreng, som fejlagtigt blev vaccineret med Cervarix samtidig med Prevenar 13. Efter vaccinationen var drengen træt, klynkende og havde let feber. Indberettende læge angiver, at disse bivirkninger kan være relateret til begge vacciner. Det er ikke beskrevet, hvilken vaccine drengen skulle have haft i stedet for Cervarix, men i betragtning af drengens alder og samtidig vaccination med Prevenar 13, var det formodentlig DiTeKiPol/Act-Hib, der skulle have været givet.

Styrelsen for Patientsikkerhed har lavet et udtræk fra Dansk Patientsikkerhedsdatabase. Heraf fremgår det, at der i perioden fra januar 2015 til september 2016 er indberettet 117 utilsigtede hændelser, der omhandler vaccineforvekslinger inden for børnevaccinationsprogrammet.

Af de 117 hændelser er de fire hyppigste forvekslinger:

Forvekslinger mellem Gardasil og MFR-vaccine (22 hændelser) samt mellem HPV- og MFR-vaccine (4 hændelser)

- Forveksling mellem Infanrix og DiTeKiPol/Act-Hib (15 hændelser)
- Forveksling mellem DiTeKiPol Booster og MFR-vaccine (8 hændelser)
- Forveksling mellem DiTe Booster og DiTeKiPol Booster (7 hændelser)

Hændelserne beskriver ikke- alvorlige bivirkninger for børnene, men konsekvensen af forvekslingerne har været, at børnene har fået unødvendige vaccinationer.

Der er angivet en række begrundelser for, hvorfor forvekslingerne er sket. Blandt forklaringerne er nogle af de hyppigste, at der opstår fejl som konsekvens af ændringer i vaccinationsprogrammet. Forveksling af emballagen er en hyppig forklaring i de tilfælde, hvor Gardasil og MFR-vaccinen er blevet forvekslet (de to vacciner er fra samme producent). Desuden bliver manglende eller utilstrækkelig kontrol før indgift samt placeringen/markeringen i køleskabet nævnt som fejlkilde.

For at undgå forvekslinger og sikre indgift af korrekt vaccine er der beskrevet en række enkle tiltag:

- Snak med forældrene om, hvilken vaccine der skal gives
- Hold vacciner adskilt fra hinanden i køleskabet, og sørg for at have klare og utvetydige mærkninger
- Kontroller altid vaccinen forud for vaccineindgift
- Kontroller altid vaccinationskort og journal forud for vaccineindgift

Læs også tema om utilsigtede hændelser i børnevaccinationsprogrammet, herunder ombytning af børnevacciner, i EPI-NYT Uge 46 - 2014 fra Statens Serum Institut: [Utilsigtede hændelser i børnevaccinationsprogrammet](#).

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

Nedenfor ses en liste over nye meddelelser med sikkerhedsinformation og opdaterede anbefalinger vedrørende medicin udsendt til relevante læger og andre sundhedsprofessionelle:

- **Præventionsmidlet etonogestrel-implantat (Implanon (NXT), Nexplanon):** Risiko for migration af etonogestrel-implantater samt opdaterede anbefalinger for indsættelse, lokalisering og fjernelse. Udsendt 2. september 2016.
- **Peristaltik-hæmmende middel Opium NMI 10mg/ml, orale dråber:** Ændring af sammensætning samt ændring af flaskens dråbeindsats medfører ændring af dråbetallet for dosering. Udsendt 19. september 2016.

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