



## I dette nummer

---

- > **Behandling af hepatitis C med direkte virkende antivirale lægemidler kan reaktivere hepatitis B**
- > **Antipsykotisk medicin associeret med diabetisk ketoacidose**
- > **Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 3. kvartal 2016**
- > **Interaktive bivirkningsoversigter**
- > **Rettelse til artiklen "Allopurinol og alvorlige bivirkninger" i Nyt om bivirkninger august 2016.**
- > **EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler**

## Behandling af hepatitis C med direkte virkende antivirale lægemidler kan reaktivere hepatitis B

---

Det Europæiske Lægemiddelagentur har afsluttet en gennemgang af sikkerheden ved direkte virkende antivirale lægemidler med fokus på reaktivering af hepatitis B-infektion hos patienter i behandling for hepatitis C.

Risikoen for at reaktivere hepatitis B, når hepatitis C behandles med direkte virkende antivirale midler, skyldes lægemidlernes evne til hurtigt at reducere hepatitis C-virus, som man ved kan undertrykke hepatitis B-virus, samt at direkte virkende antivirale lægemidler ikke er aktive mod hepatitis B-virus.

**På grund af risikoen for at reaktivere hepatitis B hos patienter i behandling mod hepatitis C bør læger følge nedenstående anbefalinger:**

- Alle hepatitis C-patienter, der sættes i behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, bør screenes for hepatitis B.
- Patienter, der er co-inficeret med hepatitis B- og C-virus og behandles med direkte virkende antivirale lægemidler, skal overvåges og behandles i henhold til gældende kliniske retningslinjer.

Den fulde anbefaling fra EMA kan findes her: [Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B.](#)

Der er godkendt følgende direkte virkende antivirale lægemidler i EU: Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi, Viekirax, Epclusa og Zepatier.

Lægemiddelstyrelsen har stort fokus på sikkerheden ved psykiatriske lægemidler. I forbindelse med overvågningen har vi i samarbejde med en gruppe forskere set nærmere på risikoen for ketoacidose hos patienter i behandling med antipsykotika. Diabetisk ketoacidose er en kendt bivirkning, der står beskrevet i produktresuméet for flere antipsykotika, herunder olanzapin, clozapin, aripiprazol og risperidon. Resultatet af gennemgangen er publiceret i tidsskriftet *Psychopharmacology*<sup>1</sup>. Herunder bringes et dansk resumé af artiklens konklusioner.

> TILBAGE TIL INDHOLDS-  
FORTEGNELSEN

## Antipsykotisk medicin associeret med diabetisk ketoacidose

Af *Christoffer Polcwiartek, medicinstuderende, Psykiatrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital, Tina Vilsbøll, overlæge, Center for Diabetesforskning, Gentofte Hospital, Københavns Universitet og klinisk professor, Jimmi Nielsen, overlæge, dr.med., Psykiatrisk Center Glostrup*

### Antipsykotika og udvikling af diabetes

Skizofrenipatienter er i øget risiko for at udvikle diabetes eller få forværring af eksisterende diabetessygdom, hvilket formentligt skyldes en kombination af u hensigtsmæssig livsstil, underbehandling af somatisk sygdom og genetisk disposition til diabetes (1). Antipsykotika er en heterogen gruppe af lægemidler, der – ud over at blive anvendt til behandling af psykoser – i stigende omfang anvendes til bl.a. affektive lidelser og angstlidelser. Dette skyldes især, at nyere atypiske antipsykotika har fordelagtige administrationsformer og en bredere virkningsprofil, da de ikke blot blokerer dopaminerge receptorer (2). Antipsykotika er imidlertid tæt relateret til udvikling af diabetes. Især præparater med høj risiko for vægtøgning og metabolisk syndrom, såsom højdosis typiske antipsykotika, clozapin og olanzapin, er associeret med nedsat glukosetolerance sammenlignet med lavrisiko præparater, såsom lavdosis typiske antipsykotika, aripiprazol og ziprasidon (3).

### Diabetisk ketoacidose og diabetes

Diabetes præsenterer sig klinisk forskelligt hos patienter, og særligt for psykiatriske patienter kan diabetisk ketoacidose (DKA) være det initiale symptom på debut af diabetes. Incidensen af DKA er 10 gange højere hos skizofrenipatienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen (4). DKA er en akut og potentielt livstruende metabolisk komplikation til overvejende type 1-diabetes (T1D). DKA ses ikke så ofte hos patienter med type 2-diabetes (T2D), men incidensen af T2D er stigende både i Danmark og på verdensplan, og derfor ses DKA i stigende grad hos patienter med T2D. Den stigende incidens skal sammenholdes med, at den enkelte diabetespatient lever længere. Årsagerne til DKA skyldes ofte manglende compliance under akut somatisk sygdom og omfatter svær hyperglykæmi, metabolisk acidose, dehydrering og elektrolytforstyrrelser. Ved manglende behandling kan koma og død indtræde inden for få timer (5).

### Mekanismen bag antipsykotisk associeret diabetisk ketoacidose relateret til type 2-diabetes

Mekanismen bag antipsykotika associeret DKA er ikke fuldstændig klarlagt, men bivirkningen er karakteriseret ved debut kort tid (få måneder) efter initiering af antipsykotisk behandling og er ikke udelukkende relateret til vægtøgning og akut somatisk sygdom. Samtidig er mortalitetsraten ved antipsykotisk associeret DKA på 26,5 %, hvilket er markant højere end mortalitetsraten ved DKA hos patienter med T1D, der er på under 1 % (5, 6).

<sup>1</sup> *Polcwiartek C et al., Diabetic ketoacidosis in patients exposed to antipsychotics: a systematic literature review and analysis of Danish adverse drug event reports. Psychopharmacology (Berl).* 2016 Oct; 233 (21-22):3663-367.

DKA associeret med antipsykotika anses ofte for at have ætiologi svarende til patienter med T2D. Således debuterer patienter med DKA, og efter den akutte fase udvikler de en regelret T2D, der kræver livsstilsintervention, såsom fysisk aktivitet og kostændringer, eller peroral antidiabetisk behandling som til sidst kombineres med insulinbehandling. Der findes en overhyppighed af DKA blandt mandlige patienter over 30 år (7). Forhøjet langtidsblodsukker (HbA1c) i ugerne op til debut af DKA, hvilket er et udtryk for længerevarende påvirket glukosetolerance medieret af vægtøgning under antipsykotisk behandling, er et andet vigtigt fund, foreneligt med en T2D-patofysiologi (4). Vægtøgning, som en vigtig risikofaktor for DKA, bør derfor ikke ignoreres, da risikoen ved olanzapin sammenlignet med risperidon er 1,7 gange højere efter mere end 30 dages behandling og 3,5 gange højere efter mere end 180 dages behandling (8). Samtidig er vægtøgning efter flere måneder ved olanzapin og risperidon i gennemsnit henholdsvis cirka 5 og 2 kg, og typisk endnu højere hos patienter, der ikke har fået antipsykotika før (9).

### **Mekanismen bag antipsykotisk associeret diabetisk ketoacidose relateret til type 1-diabetes**

Aripiprazol, som i mindre grad forårsager vægtøgning og påvirket glukosetolerance, er også associeret med tilfælde af DKA, hvilket kunne tale for, at udviklingen af DKA kan være forårsaget af en mere direkte effekt på de insulinproducerende betaceller i pancreas. Flere antipsykotika har vist sig at være immunologisk aktive, og da T2D sjældent medfører DKA, har det givet mistanke om anden ætiologi. Der er i dette studie identificeret 22 kasuistikker i litteraturen og 2 bivirkningsrapporter fra Lægemiddelstyrelsen med antipsykotisk associeret DKA med mulig T1D-ætiologi hos patienter uden kendt diabetes, hvor de fleste havde skizofreni. I alt udviklede 37,5 % bekræftet T1D efter debut af antipsykotisk associeret DKA baseret på forfatterens endelige diagnose og T1D-autoantistoffer, såsom glutamic acid decarboxylase (GAD) og islet cell autoantibodies (ICA).

### **Konklusioner**

Antipsykotisk associeret DKA er en sjælden, alvorlig bivirkning, der kan være det initiale symptom på debut af diabetes og i sig selv have et fatalt forløb. Årsagen er antagelig multifaktoriel, og andre lægemidler end antipsykotika er også associeret med DKA, såsom glukokortikoider og sympatomimetika.

Artiklen konkluderer, at læger bør være opmærksomme på forebyggelse, genkendelse og håndtering af DKA hos patienter i behandling med antipsykotika:

- Psykiatriske patienter er generelt mere tilbøjelige til at negligere tidlige diabetes symptomer såvel som sendiabetiske komplikationer og kardiovaskulære manifestationer, hvorfor tæt diabetisk og psykiatrisk kontrol er nødvendig.
- Behandlingen af DKA i den akutte fase er den samme uafhængig af ætiologi i form af rehydrering og insulinbehandling (DKA-regime).
- Alle patienter, der opstarter antipsykotisk behandling, bør instrueres i hensigtsmæssig livsstil, vejes regelmæssigt, og HbA1c bør måles med regelmæssige intervaller (mindst én gang årligt).
- Indikation for antipsykotisk behandling bør genovervejes (og vurderes af psykiater) i tilfælde af DKA, men behandlingen bør ikke nødvendigvis seponeres i tilfælde af DKA.
- Ætiologien ved antipsykotisk associeret DKA determineres i ambulans endokrinologisk regi (T1D, T2D eller LADA) og foregår med hensyntagen til anamneseoptagelse af livsstil og familær disposition (større til T2D sammenlignet med T1D) samt måling af GAD-autoantistoffer og faste-C-peptid.

## Referencer

1. Cohen D, Correll CU. Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors, and screening need. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(5):765–6.
2. Werner FM, Covenas R. Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(8):1031–42.
3. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(9):1997–2004.
4. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Louie PM, Borba CP, Fan X, et al. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):533–41.
5. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222–32.
6. Cohen D, Batstra MR, Gispen-de Wied CC. Immunological characteristics of diabetes in schizophrenia. *Diabetologia*. 2005;48(9):1941–2.
7. Guenette MD, Hahn M, Cohn TA, Teo C, Remington GJ. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(1):1–12.
8. Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H. Risk of diabetic ketoacidosis after exposure to risperidone or olanzapine. *Drug Saf*. 2007;30(7):589–99.
9. Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(1):73–96.

## Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 3. 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 3. kvartal 2016. Gennemgangen omfatter både primære vacciner i børnevaccinationsprogrammet og re-vaccinationer (boostere).

### Indberetninger vedrørende vacciner i børnevaccinationsprogrammet

| Vaccine   | Ikke alvorlig | Alvorlig | Total |
|---|---------------|----------|-------|
| DITEBOOSTER   | 3             |          | 3     |
| DITEKIPOL BOOSTER   | 5             |          | 5     |
| DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13           | 3             |          | 3     |
| DITEKIPOL BOOSTER / M-M-RVAXPRO                               | 1             |          | 1     |
| DITEKIPOL/ACT-HIB   | 21            | 4        | 25    |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / HEXYON / PREVENAR 13                      | 1             |          | 1     |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA                             | 1             |          | 1     |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA / PREVENAR 13               | 15            |          | 15    |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA / M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13 | 1             |          | 1     |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13                 | 7             |          | 7     |

|  |            |           |            |
|--|------------|-----------|------------|
| DITEKIPOL/ACT-HIB / PNEUMOCOCCUS             | 1          |           | 1          |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / PNEUMOVAX / PREVENAR 13  | 1          |           | 1          |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13              | 129        | 1         | 130        |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13 / PRIORIX    | 5          |           | 5          |
| DITEKIPOL/ACT-HIB / STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE | 3          |           | 3          |
| HEXAXIM / HEXYON / PREVENAR 13               | 1          |           | 1          |
| HEXAXIM / PREVENAR 13                        | 1          |           | 1          |
| HEXYON                                       | 0          | 1         | 1          |
| HEXYON / PREVENAR 13                         | 1          | 1         | 2          |
| INFANRIX HEXA                                | 5          |           | 5          |
| INFANRIX HEXA / M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13    | 2          |           | 2          |
| INFANRIX HEXA / PREVENAR 13                  | 15         |           | 15         |
| MMR  | 1          |           | 1          |
| M-M-RVAXPRO                                  | 3          | 2         | 5          |
| PENTAVAC                                     | 1          |           | 1          |
| PNEUMOVAX                                    | 2          |           | 2          |
| PREVENAR 13                                  | 1          | 1         | 2          |
| PRIORIX                                      | 1          |           | 1          |
| Gardasil                                     | 22         | 38        | 60         |
| Cervarix                                     | 3          | 1         | 4          |
| <b>Total</b>                                 | <b>256</b> | <b>49</b> | <b>305</b> |

Tabel 1. Antal indberetninger fordelt på de enkelte vacciner i 3. kvartal 2016.

### Disclaimer

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

## Opsamling på 3. kvartals indberetninger

I dette kvartal bemærkes:

- Lægemiddelstyrelsen modtog det samme antal indberetninger som i 2. kvartal 2016 (305/306). Antallet af alvorlige indberetninger er faldet fra 94 til 49. Det skyldes et fald i antallet af alvorlige indberetninger om HPV-vaccinen (fra 78 til 39). For de øvrige vacciner er antallet af alvorlige indberetninger, der er modtaget, faldet lidt, idet der i dette kvartal er modtaget 10 mod 16 i sidste kvartal.
- Der ses et øget antal indberetninger om vaccinationsgranulomer; således omhandler 206 indberetninger granulomer. Det er kendt, at man kan få granulomer som bivirkning til aluminiumsholdige vacciner. De fleste indberetninger om granulom som formodet bivirkning omhandler børn, der er vaccineret for flere år siden.
- Samtidig med granulom er ofte indberettet aluminiumsallergi samt lokale reaktioner som kløe, sår dannelse og forøget behåring svarende til granulomets placering.
- Der er indberettet to tilfælde af vaccinesvigt og efterfølgende kighoste. Vaccinen giver ikke 100 % beskyttelse mod sygdommen, men beskytter oftest alligevel mod et alvorligt forløb af infektionen.
- Derudover er der to tilfælde af feberkrampe efter henholdsvis Hexyon og DiTeKiPol/Act-Hib-vacciner. Dette er også en kendt bivirkning.

- En 70-årig kvinde udviklede pneumoni 3 år efter vaccination med Prevenar13, hvilket formentligt ikke er udtryk for vaccinesvigt, men snarere for infektion med en anden pneumokokstamme eller anden bakterie end dem, vaccinen beskytter mod.
- To børn blev indlagt med udslæt efter MMR Vaxpro. Den ene havde samtidig astmatisk bronkitis. Udslæt er en kendt bivirkning, men det er astmatisk bronkitis ikke. Da astmatisk bronkitis er en hyppigt forekommende lidelse hos småbørn og ikke en kendt bivirkning til vaccinen, skønnes en sammenhæng med vaccinen trods tidssammenhæng med vaccinationen som mindre sandsynlig. Det andet barn udviklede infantile spasmer uger efter DiTe-KiPol/Act-Hib. Der er ingen publicerede epidemiologiske data, der støtter en sammenhæng hermed, og da symptomerne opstod i den klassiske debutalder for sygdommen, skønnes en sammenhæng med vaccinen at være mindre sandsynlig.
- Der er fortsat få indberetninger efter de nye vacciner i det danske program: Hexaxim og Hexyon.
- I de fleste indberetninger om HPV-vacciner er beskrevet, at vaccinerne er givet for flere år siden.
- Som i tidligere opgørelser omhandler indberetningerne om HPV-vaccinen lige mange piger over 18 år som under 18 år på vaccinationstidspunktet (33 over, 29 under, 2 ukendt alder).
- For cirka halvdelen af de indberetninger om HPV-vaccinerne, der er klassificeret som alvorlige, er det vurderet at en sammenhæng med vaccinen er mindre sandsynlig. Resultatet af vurderingen skyldes manglende tidsmæssigt sammenhæng eller anden sandsynlig forklaring på symptomerne.
- For de øvrige indberetninger om HPV-vaccinen er langt de fleste vurderet som uklassificerbare pga. manglende information om tidssammenhæng eller undersøgelser. For 4 indberetninger er det vurderet, at der mangler dokumentation, som er nødvendig for at kunne vurdere en eventuel sammenhæng med HPV-vaccinen. For disse 4 angives symptomerne tidsmæssigt at være relateret til vaccinen, men der er enten ingen diagnose, eller også drejer det sig om en diagnose, som i litteraturen ikke er fundet relateret til vaccinen.
- I indberetningerne om HPV-vaccinen er blandt andet beskrevet et tilfælde af fibromyalgi, et tilfælde af myalgisk encephalopati (kronisk træthedssyndrom), et tilfælde af POTS og et tilfælde IgA nefritis. For ingen af disse indberetninger er det vurderet, at der er sammenhæng med vaccinen. Kausalitetsvurderingen om patienten med fibromyalgi er klassificeret som uklassificerbar grundet manglende oplysninger i indberetningen. For de øvrige indberetninger er der ikke noget i den videnskabelige litteratur, der beskriver, at der er en sammenhæng.
- I de 25 ikke-alvorlige indberetninger om HPV-vacciner er hyppigst beskrevet symptomer som træthed, hovedpine/migræne, svimmelhed og myalgi, alle kendt fra produktinformationen.

## Konklusion

I 3. kvartal 2016 modtog Lægemiddelstyrelsen i alt 305 indberetninger om formodede bivirkninger, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet. De fleste indberetninger omhandler granulomer til aluminiumsholdige vacciner, hvor vaccinen er givet og granulomerne er opstået for flere år siden. De indberetninger, der er relateret til HPV-vaccinen, beskriver ligeledes tilfælde, hvor vaccinen er givet, og bivirkningerne er opstået for år tilbage.

Der har været et fald i antallet af indberetninger om formodede bivirkninger relateret til HPV-vaccinen og en stigning i indberetninger om granulomer efter vaccination med de øvrige aluminiumsholdige vacciner, der indgår i børnevaccinationsprogrammet.

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

> TILBAGE TIL INDHOLDS-  
FORTEGNELSEN

## Interaktive bivirkningsoversigter

Interaktive bivirkningsoversigter er et nyt webbaseret redskab, der giver forskere og andre interesserede bedre muligheder for at søge i indberettede formodede bivirkninger.

Lægemiddelstyrelsen har i flere år stillet data over indberetninger til rådighed i form af PDF-dokumenter, men nu er det gjort interaktivt, så det er muligt at sætte filtre på søgningerne fx alder, årstal, køn, alvorlighed m.m. Derudover er det også muligt at lave filtreringer på indberetninger fra sundhedspersonale og indberetninger fra patienter og pårørende.

### Bivirkningsoversigter kan ikke bruges til at drage konklusioner om lægemiddelsikkerhed

Indberetninger om formodede bivirkninger er en væsentligt informationskilde til at identificere mulige sikkerhedsmæssige problemer ved medicin. I Lægemiddelstyrelsen bruger vi indberetninger om formodede bivirkninger som en del af grundlaget for løbende at vurdere og analysere sikkerheden ved den medicin, som er på markedet.

Det er dog vigtigt at holde sig for øje, at man ikke kan konkludere noget endegyldigt om sikkerheden ved et lægemiddel alene ud fra bivirkningsindberetninger. Den evidensbaserede viden om et lægemiddels bivirkninger er beskrevet i indlægssedlen og i produktresuméet.

Det nye webbaserede redskab ligger allerede tilgængeligt på lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Man kan også komme direkte til bivirkningsoversigterne ved at klikke på [www.bivstat.dk](http://www.bivstat.dk).

## Rettelse til artiklen ”Allopurinol og alvorlige bivirkninger” i Nyt om bivirkninger august 2016.

I artiklen ”Allopurinol og alvorlige bivirkninger” skrev vi blandt andet, at man som læge skal være opmærksom på følgende:

- Allopurinol er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion med kreatininclearance under 0,33 ml/s (20 ml/min).

Denne kontraindikation står kun beskrevet for Allopurinol DAK og ikke for hele lægemiddelklassen. Der arbejdes pt. på at harmonisere produktresuméerne, så denne kontraindikation også bliver fjernet i produktresuméet for Allopurinol DAK og derved ikke længere er gældende for lægemidler med allopurinol.

Forholdsregler for patienter med nedsat nyrefunktion er derimod beskrevet under dosisanbefalinger ved nedsat nyrefunktion i afsnit 4.2 i produktresuméerne for de forskellige allopurinolpræparater.

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 d. 24.-27. oktober 2016, drejer sig om:

- **Cobicistat-holdige lægemidler** – lægemiddelinteraktion ved samtidig brug af kortikosteroider, der medfører binyrebarksuppression
- **Flucloxacillin** – Akut generaliseret eksantematøs pustulose
- **Olanzapin** – Restless legs-syndrom

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals adopted 24-27 October 2016](#) samt de [danske oversættelser til produktinformationen](#).

> [TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN](#)