

Indhold



Nyt fra EU

Begrænsninger i anvendelsen af kodein som hostestillende middel til børn

side 2

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

side 3



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Quetiapin og indberetninger om dødsfald

side 4

Tetracycliner og forøget intrakræft tryk

side 7

Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 4. kvartal 2014

side 8



Kort nyt

Nylig publiceret artikel om sikkerheden ved brug af paracetamol

side 15



Nyt fra EU

Begrænsninger i anvendelsen af kodein som hostestillende middel til børn

EU's bivirkningskomité har afsluttet en gennemgang af fordele og risici ved brug af kodein som hostestillende middel til børn på grund af bekymring for alvorlig respirationsdepression som følge af opioidtoksicitet. Komiteen gennemgik i 2013 sikkerhedsprofilen ved brug af kodein som smertelindring til børn.

Konklusionen af den aktuelle gennemgang er, at brugen af kodein som hostestillende middel til børn bør begrænses. Vurderingen er baseret på, at risikoen for opioidtoksicitet er særlig høj hos børn på grund af den varierende og uforudsigelige metabolisering af kodein til morfin, og at hoste hos børn oftest er selvlimiterende. Endvidere viser data, at den hostestillende effekt af medicinen er begrænset hos børn.

Anbefalinger for brug af kodein til børn

Der bliver anbefalet følgende til produktresumeet i relation til behandling af hoste:

- Kodein er kontraindiceret til behandling af hoste til børn under 12 år
- Kodein bør ikke anvendes som hostestillende middel til børn og unge 12-18 år ved tilstande, hvor åndedrættet i forvejen kan være påvirket.

Herudover gælder de kontraindikationer, der blev indført ved gennemgangen i 2013 fortsat:

- Kodein er kontraindiceret til alle patienter med enzymvarianten CYP2D6 ultra-rapid metabolisers. Dette gælder uanset alder.
- Kodein er kontraindiceret til kvinder, der ammer, da kodein og metabolitten morfin udskilles i modermælken.

Kodein omdannes til morfin i leveren via enzymet CYP2D6. Variationer i CYP2D6 kan medføre manglende eller utilstrækkelig effekt (slow metabolisers, estimeres til at udgøre ca. 7 % af befolkningen) eller øget risiko for opioidtoksicitet på grund af højere morfinkoncentrationer (ultra-rapid metabolisers – incidensen varierer meget mellem forskellige befolkningsgrupper). Nogle af de børn, der oplevede alvorlige bivirkninger, var CYP2D6 ultra-rapid metabolisers.

Læs tidligere artikel om begrænsninger i brugen af kodein til børn i [Nyt Om Bivirkninger august 2013](#).



Nyt fra EU

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 medicinen¹.

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 i februar 2015, drejer sig om:

- Amiodaron – SIADH (syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon)
- Aripiprazol – Hyperprolaktinæmi

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

¹At et signal er blevet undersøgt, er ikke ensbetydende med, at der er fundet en kausal sammenhæng med medicinen.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Quetiapin og indberetninger om dødsfald

Som led i Sundhedsstyrelsens bivirkningsovervågning har vi haft fokus på antipsykotisk medicin. Især et stigende antal personer i behandling med det antipsykotiske middel quetiapin har givet anledning til at skærpe vores opmærksomhed.

Siden 2004 har vi modtaget i alt 30 indberetninger om død som formodet bivirkning til quetiapin. Efter gennemgang af dødsårsag og co-medicinering for disse indberetninger vil Sundhedsstyrelsen gøre opmærksom på vigtigheden af at følge den gældende vejledning på området.

Gennemgang af de 30 indberettede dødsfald i forbindelse med quetiapinbehandling

Alder og kønsfordeling for de 30 patienter, som døde i forbindelse med behandling med quetiapin:

- Indberetninger, hvor alder og køn ikke er oplyst (8)
- Foster med misdannelse (1)
- 49 årig (ukendt køn) (1)
- 45 årig (ukendt køn) (1)
- Ni kvinder i alderen fra 33 -69 år (33, 36, 48, 49, 50, 69 år) (tre med ukendt alder)
- Ti mænd i alderen fra 19-78 år (19, 22, 27, 30, 34, 57, 70, 78) (to med ukendt alder)

Indberettet dødsårsag for de 30 patienter

Dødsårsag	Antal
Akut hjertesvigt (Cardiac arrest)	4
Lungeemboli muligt udgået fra dyb venetrombose	5
Ukendt dødsårsag (flere af patienterne dør pludseligt)	7
Cardiovasculær forstyrrelse (med tidligere kendt hjertesygdom)	1
Aorta ruptur	1
Lægemedelforgiftning (ingen mistanke om selvmord)	3
Shock og multi-organ svigt*	1
Diabetisk ketoacidosis (mulig ikke-diagnosticeret diabetes)	1
Volvulus	1
Selvmord	4
Foster med misdannelser- abort	1
Aspiration pneumonia (patienten var retarderet med nedsatte reflekser)	1

*Mand i 20'erne, der udviklede akut pancreatitis med diabetisk ketoacidose og ekstrem hypertriglyceridæmi >55 mmol/l

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



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Indikation indberettet for de 30 patienters brug af quetiapin:

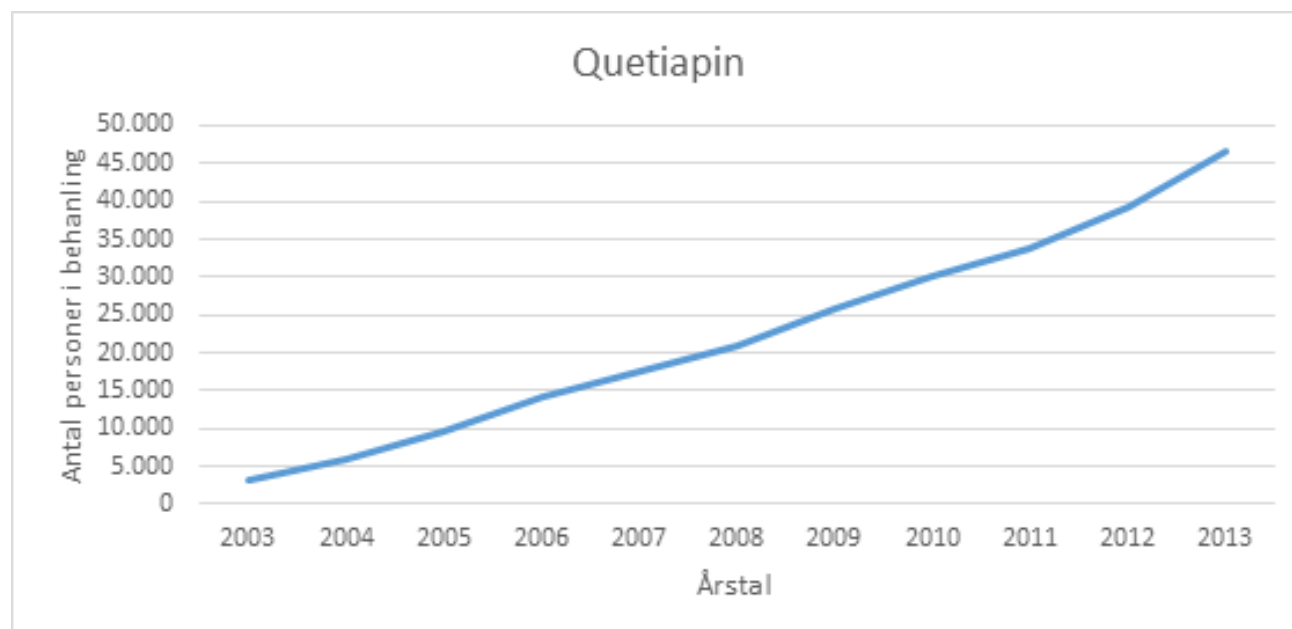
- Indberetninger med ukendt indikation (11)
- Skizofreni (6)
- Bipolar lidelse (3)
- Psykotisk (2)
- Depression (2)
- Angst (2)
- Personlighedsforstyrrelse (1)
- ADHD (1)
- Mentalt forstyrret (1)
- Uro (1)

Co-medicinerings/polyfarmaci/behandling med flere antipsykotiske lægemidler

21 ud af de 30 patienter, der døde, blev behandlet med flere forskellige lægemidler. 13 ud af de 21 blev behandlet med to eller flere antipsykotiske lægemidler samtidig, mens 11 af de 21 var i samtidig behandling med benzodiazipin. For ni af patienterne var der i indberetningen ikke beskrevet samtidig brug af anden medicin. En patient havde en formodet udiagnosticeret diabetes.

Stor stigning i antallet af brugere af quetiapin

Antallet af personer, der er i behandling med quetiapin, er steget markant siden 2003 - fra 3.211 personer i 2003 til 46.495 personer i 2013. Sundhedsstyrelsen vil undersøge mulige forklaringer på denne stigning.





Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Vejledning om behandling

Det er kendt, at behandling med antipsykotiske lægemidler kan medføre en lang række bivirkninger, herunder hjerterytmeforstyrrelser. Mortaliteten øges, når antipsykotiske lægemidler tages sammen med sove- og nervemedicin, og polyfarmaci øger risikoen for bivirkninger.

Danske og internationale data viser, at der er øget risiko for død ved samtidig brug af flere typer antipsykotika. I Sundhedsstyrelsens vejledning "Behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser nr.9276 af 6. maj 2014" bliver det påpeget, at det er vigtigt, at behandlingseffekt og udvikling af eventuelle bivirkninger nøje bliver monitoreret, og at man undgår samtidig behandling med flere antipsykotiske lægemidler. Sundhedsstyrelsen fraråder også samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og sove- og nervemedicin.

Ifølge Sundhedsstyrelsen seneste vejledning om *Behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser nr.9276 af 6. maj 2014* skal du som læge være opmærksom på følgende:

- Undgå samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og benzodiazepiner ud over den akutte fase (1-2 uger), da behandling medfører øget risiko for død.
- Der er ikke evidens for, at samtidig behandling med flere antipsykotiske lægemidler (polyfarmaci) medfører bedre effekt. Derimod ser det ud til, at polyfarmaci medfører flere bivirkninger
- Højdosering af 1. generationslægemiddel skal som hovedregel ikke anvendes til behandling af psykotiske tilstande på grund af risikoen for kardiovaskulære og antikolinerge bivirkninger.

Patienten skal monitoreres 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.

Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab har udviklet en algoritme med henblik på reduktion af risiko for hjerterytmie og pludselig død ved anvendelse af psykofarmaka *Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka. 2011 NI.*



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Indikation for quetiapin

Quetiapin er et atypisk antipsykotisk (2.generation) middel der anvendes til behandling af:

- Skizofreni og andre psykotiske tilstande præget af forandringer i følelseslivet, tankeforstyrrelser, hallucinationer og vrangforestillinger, evt. psykomotorisk uro og excitation.
- Behandling af moderat til svær manisk episode samt moderat til svær depressiv episode ved bipolar lidelse.
- Forebyggelse af manisk eller depressiv episode ved bipolar lidelse hvor quetiapin tidligere har haft effekt.
- Som supplerende behandling af depressive episoder ved unipolar depression hvor monoterapi med et antidepressiv middel ikke har været tilstrækkeligt.

Tetracycliner og forøget intrakranielt tryk

Sundhedsstyrelsen modtog i januar måned en bivirkningsindberetning om en patient i starten af 30'erne, som gennem et par måneder var blevet behandlet med tetracyclin for acne.

Få uger efter behandlingsstart fik patienten vedvarende lettere hovedpine. Ca. seks uger senere fik patienten også trykken for øjnene. Lægemidlet blev seponeret, og patienten blev akut henvist til speciallæge, som diagnosticerede bilateralt papilødem og forhøjet intrakranielt tryk.

Patienten var på indberetningstidspunktet i bedring.

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget ti indberetninger, hvor det er angivet, at patienterne udviklede forhøjet intrakranielt tryk som formodet bivirkning til behandling med tetracycliner. Øget intrakranielt tryk er i produktresumet beskrevet som en sjælden bivirkning ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Som læge skal du være opmærksom på:

- Spændte fontaneller hos spædbørn samt godartet intrakranielt hypertension hos voksne er indberettet som bivirkning under tetracyclinbehandling
- Behandling bør ophøre, hvis der er tegn på øget intrakranielt tryk
- Tilstanden forsvinder hurtigt ved ophør af behandling.

Indikation for tetracyclin

Infektioner forårsaget af tetracyclinfølsomme bakterier. Tetracyclin bør kun på tvingende indikation anvendes til børn under 12 år.

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.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 4. kvartal 2014

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 interne og eksterne eksperter.

Her gennemgår vi resultaterne for 4. kvartal 2014.

Da der har været en del fokus på bivirkninger ved HPV-vaccinen de sidste år, er gennemgangen, ligesom i sidste kvartal, 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 de primære vacciner i børnevaccinationsprogrammet samt re-vaccinationer (booster).

Indberetninger om bivirkninger til vacciner i børnevaccinationsprogrammet (ekskl. HPV-vaccine) 4. kvartal 2014

I 4. kvartal 2014 modtog Sundhedsstyrelsen i alt 88 indberetninger om vacciner, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet (ekskl. HPV vaccinen), hvoraf 15 blev klassificeret som alvorlige¹.

Vaccine	Alvorlige	Ikke alvorlige	Total
DITEBOOSTER	0	2	2
DITEKIPOL BOOSTER	0	1	1
DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB	0	1	1
DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13	0	1	1
DITEKIPOL/ACT-HIB	6	12	18
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13	2	15	17
INFANRIX HEXA	2	11	13
INFANRIX HEXA / PREVENAR 13	1	5	6
M-M-RVAXPRO	0	5	5
PNEUMOVAX	0	1	1
PREVENAR 13	2	2	4
PRIORIX	0	2	2
DITEKI BOOSTER Indberetningerne er modtaget i hele 2014, men af praktiske årsager er de talt med i fjerde kvartal 2014.	0	8	8
DITEKI BOOSTER / POLIO *	1	2	3
POLIO *	0	5	5
POLIO / HEPATITIS A og B *	1	0	1
Hovedtotal	15	73	88

Tabel 1a. Indberetningernes fordeling på alvorlighed

¹En 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.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Gennemgang og vurdering af de alvorlige indberetninger

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

Resultatet af kausalitetsvurderingen er inddelt i følgende tre kategorier³:

- Mulig
- Mindre sandsynlig
- Ikke mulig at vurdere.

Vaccine	Beskrivelse af bivirkningen	Vurderingen og begrundelse af kausaliteten
DiTeKiPol ActHib, Prevenar 13 (Engerix B)	Fem måneder gammel pige udviklede infantile spasmer omkring 14 dage efter sidste vaccine	Infantile spasmer opstår før et-års alderen. I et studie fra 2012 ⁴ fandt man ikke øget hyppighed af epilepsi efter DiTeKiPol Act Hib- vaccination. Kausaliteten skønnes derfor som mindre sandsynlig .
DiTeKiPol Act Hib, Prevenar13	Fire måneder gammelt barn udviklede astmatisk bronkitis omkring 1 måned efter vaccinationen.	Astmatisk bronkitis er en meget hyppig lidelse og opstår ofte i første leveår. Der er ikke belæg i litteraturen for sammenhæng, hvorfor kausaliteten skønnes som mindre sandsynlig .
DiTeKiPol Act Hib	Et 1-årig barn udviklede et vaccinationsgranulom og astmatisk bronkitis inden for samme år, som hun blev vaccineret.	Dannelse af granulom er en kendt bivirkning og kausaliteten skønnes derfor som mulig . Sammenhæng mellem vaccinen og astmatisk bronkitis skønnes som mindre sandsynlig , da lidelsen er meget almindelig. Der er ikke belæg i litteraturen for sammenhæng med vaccinen.
DiTeKiPol Act Hib	En 23 måneder gammel dreng udviklede pertussis. Drengen havde fået alle vaccinationerne.	Det er kendt, at vaccinen ikke beskytter 100%. Der er således tale om vaccinesvigt.
Infanrix Hexa	En 5 måneder gammel dreng udviklede en absces omkring 3 måneder efter vaccinationen. Lokalisationen svarede til indstiksstedet, hvor der siden vaccinationen havde været en hævelse.	Ved enhver intramuskulær injektion er der risiko for absces. Der er således tale om vaccinesvigt.
DiTeKiPol Act Hib	En 17 måneder gammel pige udviklede pertussis. Pigen havde fået alle vaccinationerne.	Det er kendt, at vaccinen ikke beskytter 100%. Der er således tale om vaccinesvigt.
DiTeKiPol Act Hib	En 18 måneder gammel pige udviklede pertussis. Pigen havde fået alle vaccinationerne.	Det er kendt, at vaccinen ikke beskytter 100%. Der er således tale om vaccinesvigt.
DiTeKiPol Act Hib	En 3-årig pige udviklede pertussis. Pigen havde fået alle vaccinationerne.	Det er kendt, at vaccinen ikke beskytter 100%. Der er således tale om vaccinesvigt.
Infanrix Hexa, Prevenar13	En 4 måneder gammel pige udviklede kramper og feber dagen efter vaccinationen.	Feber og feberkramper er en kendte bivirkninger, og kausaliteten vurderes derfor som mulig .
Prevenar 13	En 3-årig fuldt vaccineret pige blev via bloddyrking diagnosticeret med invasiv type 1 pneumokok infektion.	Det er kendt, at vaccinen ikke beskytter 100%. Der er således tale om vaccinesvigt.
Prevenar 13	En 4-årig fuldt vaccineret pige blev via bloddyrking diagnosticeret med invasiv type 1 pneumokok pneumoni.	Det er kendt, at vaccinen ikke beskytter 100%. Der er således tale om vaccinesvigt.

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

³Den nye klassifikation af kausalitetsvurderinger af bivirkningsindberetninger ved vacciner beskrevet i *Nyt Om Bivirkninger januar 2015* vil blive anvendt fra næste gennemgang af indberettede formodede bivirkninger ved børnevaccinationsprogrammet 1. kvartal 2015.

⁴Sun Y et al: Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus type B, JAMA 2012;307(8):823-831.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Infanrix Hexa	En 1-årig dreng udviklede få timer efter vaccinationen hudforandringer på underekstremitet forenelige med Arthus reaktion type 3, hypersensibilitet. Hudforandringerne var tæt ved injektionsstedet.	Det er en sjælden, men kendt hypersensibilitetsreaktion specielt til tetanuskomponenten. Kausaliteten vurderes derfor som mulig .
DiTeKiPol Act Hib	Litteraturreport ⁵ . En 7 måneder gammel pige udviklede pyoderma gangrenosum sv.t. injektionssted omkring 14 dage efter vaccinationen. En måned senere fik hun forandringer forenelige med Sweet's syndrom. Hun blev behandlet med steroid, azathioprin og til sidst med Infliximab med god effekt.	Der er tæt tidsmæssig sammenhæng med vaccination og pyoderma gangrenosum udvikling sv.t. injektionsstedet. Komplikationen er ikke fundet beskrevet andetsteds. Grundet den tætte tidsmæssige sammenhæng vurderes kausaliteten som mulig .
DiTeKiBooster, Polio	5-årigt barn udviklede efter vaccination kraftig hævelse og rødme på det ene lår, og blev kortvarigt indlagt til observation.	Symptomerne er tolket som en allergisk eller irritationstilstand. Det er kendte bivirkninger til vaccinerne, og en sammenhæng skønnes som mulig .
Polio, Twinrix (Hepatitis A og B)	En voksen mand udviklede Guillain-Barre Syndrom cirka 2-3 uger efter vaccination.	Der er tæt tidsmæssig sammenhæng. Guillain-Barre Syndrom er nævnt i produktresuméet som mulig bivirkning til hepatitisvaccinerne og en sammenhæng med Twinrix skønnes mulig .

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

Seks indberetninger omhandlede manglende effekt af den pågældende vaccine. Manglende effekt af en vaccine eller et lægemiddel er ikke omfattet af bivirkningsdefinitionen, men indgår stadig som en del af den samlede sikkerhedsovervågning. Da ingen vaccine beskytter 100%, vil der altid ses sygdomstilfælde efter en vaccination. Hvor mange sygdomstilfælde der ses hos vaccinerede afhænger især af antal tilfælde af sygdommen i samfundet.

Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

73 indberetninger blev klassificeret som ikke alvorlige

Blandt de ikke alvorlige formodede bivirkninger var dannelse af granulom (15%), metalallergi (13%), samt generel reaktion ved vaccinen (20%) de hyppigste. Det er kendte bivirkninger til vaccinerne, som er beskrevet i vaccinsens produktinformation.

Af ukendte ikke alvorlige bivirkninger, var der blandt andet en indberetning om udvikling af atopisk eksem som formodet bivirkning til MMR VAXPRO-vaccine.

Konklusion

I 4. kvartal 2014 modtog vi i alt 88 indberetninger, der vedrørte vacciner i børnevaccinationsprogrammet – (ekskl. HPV-vaccinen).

15 blev klassificeret som alvorlige, som er nogenlunde uændret i forhold til tidligere. For hovedparten af disse indberetninger blev det vurderet, at der er en mulig kausal sammenhæng med vaccinen.

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

⁵Mahler B. et al. Effect of infliximab in sweet's syndrome-pyoderma gangraenosum overlap syndrome. Pediatric Rheumatology. 2014;12:SUPPL.1



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Indberetninger om HPV-vaccinen modtaget i 4. kvartal 2014

I 4. kvartal 2014 modtog Sundhedsstyrelsen i alt 69 indberetninger om HPV-vaccinen, hvoraf 39 blev klassificerede som alvorlige.

Tabel 2a viser, hvor mange indberetninger, der blev klassificeret som henholdsvis alvorlige og ikke alvorlige.

Vaccine	Alvorlige	Ikke alvorlige	Total
HPV-vaccine	39	30	69

Tabel 2a. Indberetningernes fordeling på alvorlighed.

Antal solgte doser og antal bivirkningsindberetninger for årene 2009-2014

HPV-vaccine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Antal indberetninger	288	66	43	96	511	224	1228
Antal alvorlige	25	5	6	18	177	91	322
Antal solgte doser	347.690	151.476	163.374	349.730	488.224	114.457	1.614.951

Tabel 2: Det samlede antal bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen modtaget i perioden 2009 til 31. december 2014 og antallet af indberetninger, der er klassificeret som alvorlige. Antal solgte HPV-vaccinedoser 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 offentliggørelser og ovennævnte).

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 4. kvartal.

Antal indberetninger, hvor personen var under 18 år	Antal indberetninger, hvor personen var over eller 18 år	Antal indberetninger, hvor alderen var ukendt
30	36	3

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



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Gennemgang og vurdering af de alvorlige indberetninger om HPV-vaccinen

Beskrivelse af bivirkningen	Vurderingen og begrundelse af kausaliteten
En patient fik narkolepsi/kataleksi omkring 17 måneder efter vaccinationen	Der er ingen tidssammenhæng mellem symptomer og vaccination, og det er ikke en kendt bivirkning. Kausaliteten vurderes derfor som mindre sandsynlig .
Smerter i armen, afklemning af n Ulnaris og hovedpine mmm, tidligere fraktur, nu tiltagende symptomer og atrofi af muskler	Det er ikke muligt at vurdere , om der er en eventuel kausalitet med de foreliggende oplysninger. Kvinden havde allerede inden vaccinationen lidelser på grund af den tidligere fraktur, og om den beskrevne forværring af tilstanden er forårsaget af vaccinen kan ikke afgøres.
Neuropati, parastæsier	Indberetningen indeholder meget få oplysninger, hvilket gør, at det ikke er muligt at vurdere en eventuel kausalitet med vaccinen.
Multiple symptomer, blandt andet bihulebetændelse, længerevarende træthed og migræne	Det er kun diagnosen bihulebetændelse, som har været muligt at få bekræftet hos patientens egen læge. For denne lidelse skønnes det, at det er mindre sandsynligt , at der er en sammenhæng med vaccinen.
Multiple symptomer med blandt andet hovedpine og svimmelhed	Mange af symptomerne var ifølge patientens læge til stede inden vaccinationen. Der er således ikke en tidsmæssig sammenhæng mellem symptomer og vaccinationen. Kausaliteten skønnes derfor som mindre sandsynlig .
Multiple symptomer, med blandt andet føleforstyrrelser, træthed, influenzasymptomer mm	Der er tidsmæssig sammenhæng, men der er få oplysninger om udredning og eventuel diagnose. På det foreliggende er det derfor ikke muligt at vurdere en eventuel kausalitet.
POTS	Der er tidssammenfald mellem debut af symptomer og vaccination. Kausaliteten skønnes derfor mulig . (Se endvidere konklusionen)
Provokeret abort da fosteret havde Trisomi 13	Risikofaktor for kromosomforandringer er primært moderens alder. Der er i litteraturen ikke belæg for sammenhæng mellem kromosomforandringer og vaccinationer. Kausaliteten skønnes derfor som mindre sandsynlig .
Multiple symptomer med blandt andet blødning fra endetarm, hovedpine, træthed, humørsvingninger mm	Der er tale om talrige symptomer, og udredningen har ikke resulteret i en diagnose. For nogen af symptomerne, f.eks. blødning fra tarmen, skønnes kausaliteten ud fra den foreliggende litteratur som mindre sandsynlig . For de øvrige symptomer er det på det foreliggende ikke muligt at vurdere kausaliteten.
Kataleksi, narkolepsi mm	Symptomerne opstod omkring 2 måneder efter vaccinationen. Der er i litteraturen ikke belæg for, at der er sammenhæng med narkolepsi eller hypersomni, hvorfor kausaliteten skønnes som mindre sandsynlig .
Hypersomni	Symptomerne opstod omkring 1 måned efter vaccinationen. Der er i litteraturen ikke belæg for at der er sammenhæng med narkolepsi eller hypersomni, hvorfor kausaliteten skønnes som mindre sandsynlig .
Træthed, hovedpine mm	Patienten havde en interkurrent enterovirus meningitis, der kunne forklare symptomerne, hvorfor kausaliteten skønnes som mindre sandsynligt .
Multiple symptomer - såvel psykiske ændringer og somatiske lidelse (110 forskellige)	Der er tale om talrige symptomer og ingen samlet diagnose. Mange af symptomerne var til stede før vaccinationen. Det skønnes, ud fra litteraturen og produktresumeet, som mindre sandsynligt , at der skulle være en sammenhæng mellem vaccinen og symptomerne.
Træthed og muskelsvaghed	Symptomerne opstod næsten et år efter sidste vaccinationen. Der er ikke stillet en diagnose. Grundet tidsintervallet skønnes det trods begrænsede oplysninger mindre sandsynligt , at der skulle være en sammenhæng.
Multiple symptomer inklusiv træthed, anfald, besvimelse mm – ingen positive undersøgelser endnu, men ikke færdigudredt. Afventer udredning for POTS	Patienten havde multiple symptomer, men ingen diagnose og er ikke færdigudredt. På det foreliggende er en eventuel kausalitet derfor ikke mulig at vurdere .
Multiple symptomer inklusiv hovedpine, føleforstyrrelser mmm, ingen diagnose trods grundig udredning	Symptomerne opstod knapt 2 år efter vaccinationen, hvorfor en sammenhæng med vaccinen skønnes mindre sandsynlig .
POTS, autonom dysfunktion	Der er tidsmæssig relation mellem symptomerne og vaccinen, hvorfor kausaliteten vurderes som mulig . (Se endvidere konklusionen)
POTS, mange symptomer	Der er tidsmæssig relation mellem symptomerne og vaccinen, hvorfor kausaliteten vurderes som mulig . (Se endvidere konklusionen)
Multiple klager, inklusiv ondt i blæren, hovedpine, træthed mm	Symptomerne opstod først omkring 1,5 år efter sidste vaccination, og kausaliteten skønnes derfor som mindre sandsynligt .
Polyneuropati, udtalt træthed mm., autonom dysfunktion (ikke POTS)	Symptomdebut efter anden vaccination med Gardasil®. Der er tidsmæssigt sammenhæng mellem symptomerne og vaccinationen, men patienten havde ingen diagnose. Det er på det foreliggende ikke muligt at vurdere kausaliteten.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Multiple symptomer, migræne, føleforstyrrelser i hø side af krop	Mange interkurrente lidelser. Der er ingen oplagt tidsmæssig sammenhæng mellem symptomerne og vaccinationen. Migrænen optrådte i forbindelse med menstruation. Det skønnes mindre at der skulle være en sammenhæng med vaccinen, da der er andre forklaringer på symptomerne.
Hjerneblødning	Patienten fik en hjerneblødning omkring 2 måneder efter sidste HPV vaccine. Der kan i litteraturen ikke findes et lignende tilfælde efter vaccination, og det skønnes derfor som mindre sandsynligt , at vaccinen er årsag til en hjerneblødning.
Multiple symptomer med bl.a. hukommelsesproblemer, palpitationer, migræne mm	Symptomerne opstod omkring 14 dage efter første vaccination med Gardasil®. Der foreligger ingen samlet diagnose på symptomerne, og det er derfor ikke muligt at vurdere en eventuel sammenhæng med vaccinen.
Vejrtrækningsproblemer, svimmelhed, ledsmerter, spontan abort uge 20	Der er ikke oplysninger om undersøgelser. På det foreliggende er det ikke muligt at vurdere om der er sammenhæng mellem vaccinen og patientens symptomer. Der er i litteraturen ikke beskrevet øget frekvens af spontane aborter efter vaccination med Gardasil®, hvorfor dette skønnes som mindre sandsynligt .
Træthed og svimmelhed	En sammenhæng skønnes mindre sandsynligt , da der ikke oplagt er tidssammenhæng mellem symptomerne og vaccination.
Anfald med svimmelhed, migræne med aura	Anfaldene opstod omkring 1,5 år efter sidste vaccination, hvorfor en sammenhæng skønnes mindre sandsynlig .
Muskel og rygmerter	Der er tidsmæssig sammenhæng mellem vaccinationen og symptomerne, men patientens lidelse er almindelig forekommende. Imidlertid indeholder indberetningen få oplysninger, hvorfor en kausalitet ikke er mulig at vurdere .
Vaccineret med både Gardasil® og Priorix® Mavesmerter, svimmelhed og influenzalignende episoder	Indberetningen indeholder få oplysninger, og patienten har på nuværende tidspunkt ingen endelig diagnose, hvorfor en kausalitet ikke er mulig at vurdere .
Smerter i ekstremiteter, svimmelhed, kraftsløshed og føleforstyrrelser. OBS for immunreaktion	Symptomer opstod omkring 6 måneder efter vaccinationen. Symptomerne var svimmelhed og muskelsmerter, men udover "obsimmunreaktion" nævnes der ingen diagnose. Kausaliteten er derfor ikke muligt at vurdere med de foreliggende oplysninger.
Brystsmerter, nedsat følelse	Symptomerne opstod omkring 2 år efter vaccinationen, hvorfor det skønnes som mindre sandsynligt , at der skulle være en sammenhæng.
Hovedpine	Der er få oplysninger. Det er ikke en kendt bivirkning med længerevarende hovedpine, men der er tidsmæssig sammenfald. Da hovedpine er meget almindeligt, og der ikke er belæg i litteraturen for længerevarende hovedpine efter vaccinationen, skønnes det som mindre sandsynligt med en sammenhæng.
POTS	Patienten udviklede symptomer på POTS efter første vaccination med Gardasil®. En sammenhæng skønnes som mulig . (Se endvidere konklusionen)
Ledsmerter, træthed, hovedpine mm	Patienten udviklede ledsmerter, og der er en tidsmæssig sammenhæng med disse symptomer og vaccinationen. Der er imidlertid ikke modtaget undersøgelsesvar eller lægelig beskrivelse, og på det foreliggende er det ikke muligt at vurdere en eventuel sammenhæng. For de øvrige symptomer er der ingen tidsmæssig sammenhæng, hvorfor kausaliteten for disse vurderes som mindre sandsynlig .
Smerter, autonom dysfunktion paræstieser mm, ikke POTS	Symptomerne opstod efter første Gardasil®-vaccination, men på det foreliggende er det ikke muligt at vurdere en eventuel sammenhæng.
POTS med mange symptomer	Symptomerne opstod nogle uger efter første vaccination med Gardasil®. En sammenhæng skønnes som mulig . (Se endvidere konklusionen)
Træthed, føleforstyrrelser og mange flere symptomer	Der er ikke udført nogen undersøgelser, og på det foreliggende ikke muligt at vurdere en eventuel kausalitet.
Parastæsier, autonom dysfunktion dyspnø mm	Symptomerne opstod i ugen efter vaccinationen. Der er således tidsmæssig sammenfald, men ingen endelig diagnose endnu. På det foreliggende ikke muligt at vurdere en eventuel kausalitet.
Mavesmerter, hovedpine, svimmelhed, træthed, autonom dysfunktion	Der er tidssammenfald, men på det foreliggende ikke muligt at vurdere en eventuel kausalitet.
Transversel myelitis, føleforstyrrelser.	Diagnosticeret 4 måneder efter sidste vaccination. Transversel myelitis er beskrevet kasuistisk efter flere vacciner og en sammenhæng skønnes mulig .

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

Som det ses af tabellen, var der i fjerde kvartal fem nye tilfælde af POTS, samt et tilfælde af transversel myelitis.

Indberetninger, der beskriver symptomer, der er opstået et år efter sidste vaccination vurderes som udgangspunkt som mindre sandsynlige.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Der blev indberettet to tilfælde af narkolepsi, hvoraf det ene debuterede 17 måneder efter vaccinationen. Kumuleret er der til dags dato i Danmark fire indberetninger om narkolepsi som formodet bivirkning til HPV-vaccinen, hvilket skal sammenholdes med over 1,6 millioner distribuerede doser af vaccinen i Danmark. I Danmark lider 2.500 -3.000 mennesker af sygdommen⁶. Der er i litteraturen ikke belæg for, at der er en sammenhæng mellem vaccinen og narkolepsi.

Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

Blandt de 30 ikke alvorlige indberetninger om HPV-vaccinen var hovedpine, træthed og svimmelhed de mest almindelige symptomer (henholdsvis 9%, 6% og 5% af bivirkningerne). Symptomerne var i disse tilfælde længerevarende i forhold til, hvad der står beskrevet i vaccinsens produktresumé.

Derudover er der mange forskellige symptomer, som fx kvalme og paræstesier.

Konklusion

Vi modtog i alt 69 indberetninger, der vedrørte HPV-vaccinen i 4. kvartal af 2014. 39 blev klassificeret som alvorlige. Over halvdelen af indberetningerne i dette kvartal vedrørte kvinder over 18 år.

Det er stadig omdiskuteret, om vaccinen kan forårsage POTS (Postural Ortostatisk Tachycardi Syndrom). Den Europæiske Bivirkningskomité har konkluderet, at det på nuværende tidspunkt hverken er muligt at be- eller afkræfte, om der er en kausal sammenhæng mellem vaccination med Gardasil® og forekomsten af henholdsvis POTS og CRPS (Complex Regional Pain Syndrome). POTS og CRPS skal derfor overvåges nøje i forbindelse med kommende gennemgange af sikkerheden ved Gardasil®⁷.

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

Fortsat fokus på indberettede formodede bivirkninger relateret til HPV-vaccinen

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

⁶Dansk Narkolepsi Forening (www.dansknarkolepsiforening.dk)

⁷<http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/vaccination/hpv-vaccination/bivirkninger-ved-hpv-vaccinen>

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.



Kort nyt

Nylig publiceret artikel om sikkerheden ved brug af paracetamol

I en nyligt publiceret artikel¹ gennemgås en række offentliggjorte studier af sikkerheden ved behandling af voksne med paracetamol i almindeligt anbefalede doser.

Studierne er observationelle kohorte studier, hvor man har undersøgt eksponering for paracetamol i standarddoser (0,5-1g op til højst 4g pr. dag) i den almene voksne befolkning. I gennemgangen har man kun medtaget studier, hvor risikoen for død, kardiovaskulære, gastrointestinale og nyrerelaterede bivirkninger er undersøgt.

I de fleste studier blev der set en dosis-respons sammenhæng i forhold til de undersøgte endepunkter og forfatterne konkluderer, at data tyder på, at paracetamol - især ved højere doser - kan være forbundet med en væsentlig toksicitet. Forfatterne understreger dog at resultaterne bør vurderes forsigtigt, da studierne er observationsstudier, der i nogle tilfælde er baseret på selvrapportering af medicinforbrug og uden kontrol af samtidig brug af anden medicin. Yderligere undersøgelser er derfor nødvendige før en endelig konklusion.

Sundhedsstyrelsens vurdering

Artiklens konklusioner skal ses i sammenhæng med den øvrige litteratur og viden på området. Som forfatterne selv påpeger, er der en række usikkerheder forbundet med undersøgelse i forhold til randomiserede kliniske studier, da det fx kan være meget svært at skelne en eventuel bivirkning af medicinen fra hændelser, der kan være forbundet med de underliggende årsager til patientens behov for smertebehandling.

Sundhedsstyrelsen vurderer fortsat, at paracetamol bør være førstevalg, når medicinsk smertebehandling er nødvendig.

¹Roberts E. et. al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. Ann Rheum Dis. 2015 Mar 2. pii: annrheumdis-2014-206914.