



NYT OM BIVIRKNINGER

Indhold



Nyt fra EU

Inhalerede kortikosteroider og risiko for udvikling af pneumoni hos patienter med KOL	2
Den europæiske bivirkningskomité, PRAC, gennemfører i øjeblikket en vurdering af gadolinium-holdige kontrastmidler	3
Nye forsigtighedsregler for brug af idelalisib (Zydelig)	3
EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler	4



Nyt fra Lægemiddelstyrelsen

Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 4. kvartal 2015	5
Indberetninger om granulomdannelse efter vaccination med aluminiumsadjungerede vacciner	15
Lithiumforgiftning	18
Hypotone infusionsvæsker kan forårsage hyponatriæmi med svære cerebrale symptomer	19
NSAID bør undgås hos patienter med risiko for hjertesygdomme	20
Pregabalin og misbrugspotentiale	21



Kort nyt

Listen over biologiske og biosimilære lægemidler	23
Lægemiddelstyrelsens årsrapport for overvågning af bivirkninger 2015	23
De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger	23
Enhedschef og ansvarshavende redaktør takker af	24



Inhalerede kortikosteroider og risiko for udvikling af pneumoni hos patienter med KOL

Det europæiske bivirkningskomité, PRAC, har færdiggjort en gennemgang og evaluering af den kendte risiko for pneumoni ved anvendelse af medicin, der indeholder inhalerede kortikosteroider til behandling af KOL.

Fordelene opvejer risiciene ved brug af inhalerede kortikosteroider

PRAC's evaluering bekræfter, at KOL-patienter i behandling med inhalerede kortikosteroider har en øget risiko for at udvikle pneumoni; dog vurderer komitéen, at fordelene ved inhalerede kortikosteroider fortsat opvejer risiciene. PRAC kiggede også på, om risikoen er forskellig blandt inhalerede kortikosteroider, men kunne ikke finde evidens for en sådan forskel. Pneumoni er beskrevet i produktinformationen som en almindelig kendt bivirkning for alle inhalerede kortikosteroider.

PRAC's anbefalinger efter gennemgangen

- Inhalerede kortikosteroider kan anvendes uændret, men læger skal være opmærksomme på symptomer på pneumoni hos KOL-patienter, da den kliniske præsentation af pneumoni kan forveksles med forværring af den underliggende sygdom. Symptomer på pneumoni er feber og kulderystelser, øget slimproduktion og ændringer af slimens farve, forværring af hoste og åndenød.
- Produktinformationen skal opdateres med den nuværende viden, så risikoen for pneumoni er tilstrækkeligt beskrevet.

Baggrund for PRAC's evaluering

Risikoen for udvikling af pneumoni ved anvendelse af inhalerede kortikosteroider til behandling af KOL blev identificeret i et studie tilbage i 2007. Studiet viste, at patienter, der var i behandling med det inhalerede kortikosteroid, fluticason, havde en større risiko for at udvikle pneumoni, end patienter, der blev behandlet med placebo. Siden har flere nye studier og metaanalyser på stofklassen tilført ny viden om risikoen for at udvikle pneumoni ved behandling med inhalerede kortikosteroider. EMA vurderede derfor, at der var behov for en grundig evaluering af nuværende data.

Læs EMA's pressemeddelelse: [PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease](#)

Læs mere om art. 31 referral her: [Art. 31 referral - PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease](#)



Den europæiske bivirkningskomité, PRAC, gennemfører i øjeblikket en vurdering af gadolinium-holdige kontrastmidler

Den europæiske bivirkningskomité, PRAC er påbegyndt en gennemgang og vurdering af risikoen for ophobning af gadolinium i hjernevævet efter MRI-scanninger af patienter, hvor gadolinium-holdige kontrastmidler bliver brugt.

Gadolinium-holdige kontrastmidler er diagnostiske produkter, der gives til patienter før eller under MRI-scanninger for at få bedre billeder af organer og væv. Efter administration bliver gadolinium primært elimineret via nyrerne. Dog ser det ud til, at gadolinium kan ophobes visse steder i kroppen som fx leveren, nyrerne, musklerne, huden og knoglerne.

I nyere studier har man set, at gadolinium også kan ophobes i hjernevæv. Selvom der indtil nu ikke er set nogle kliniske bivirkninger i relation til denne ophobning, gennemfører PRAC en vurdering af risikoen for gadoliniumophobning i hjernen samt en vurdering af den overordnede sikkerhed ved disse produkter.

Lægemiddelstyrelsen er bidrager aktivt i denne vurdering.

Læs EMA's pressemeddelse: [EMA reviewing gadolinium contrast agents used in MRI scans.](#)

Nye forsigtighedsregler for brug af idelalisib (Zydelig)

Den europæiske bivirkningskomité, PRAC, har igangsat en undersøgelse af sikkerheden ved idelalisib til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og follikulært non-Hodgkin lymfom.

Indtil undersøgelsen er afklaret anbefaler PRAC, at følgende forsigtighedsregler overholdes i tillæg til de gældende retningslinjer i produktinformationen:

- Idelalisib bør ikke anvendes som førstevalgsbehandling til CLL-patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation. Patienter, der allerede er i førstevalgsbehandling, bør revideres for at sikre, at fordelene opvejer risici ved behandlingen.
- Idelalisib kan fortsat anvendes i kombination med rituximab til CLL-patienter, der har fået mindst en tidligere behandling, samt som monoterapi til patienter med follikulært non-Hodgkin lymfom, som er refraktære til to tidligere behandlingsvalg.
- Patienter bør informeres om risikoen for alvorlige og/eller dødelige infektioner, og behandling med idelalisib bør ikke startes hos patienter med generaliseret infektion.
- Alle patienter i behandling med idelalisib bør behandles profylaktisk med antibiotika samtidig for at forebygge *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP) og overvåges for respiratoriske symptomer. Regelmæssig undersøgelse for cytomegalovirus-infektioner anbefales også.



- Der bør tages regelmæssige blodmålinger for at identificere neutropeni. I tilfælde af moderat til svær neutropeni kan det være nødvendigt at pausere behandlingen med idelalisib i overensstemmelse med produktresumet.

Baggrunden for undersøgelsen

Undersøgelsen er igangsat på baggrund af resultater fra tre kliniske forsøg, hvor der er set flere alvorlige og fatale hændelser hos patienter, der fik tilføjet idelalisib til standard første-linje behandling. De fleste dødsfald var i forbindelse med infektioner som fx PCP eller cytomegalovirus-infektioner. De kliniske forsøg, der nu er blevet stoppet, inkluderede patienter med en anden sygdomsprofil og undersøgte et andet behandlingsregime end den nuværende godkendte indikation.

Der er udsendt brev til læger om de nye restriktioner og produktinformationen vil blive opdateret.

Læs EMA's pressemeddelelse: [EMA recommends new safety measures for Zydelig](#).

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

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

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

De væsentligste signaler, der blev drøftet ved mødet i PRAC i februar 2016, drejer sig om:

- **Bcr-abl-tyrosinkinasehæmmere: imatinib (Glivec), dasatinib (Sprycel), nilotinib (Tasigna), bosutinib (Bosulif), ponatinib (Inclusig)** – reaktivering af hepatitis B-virus
- **Levodopa/carbidopa, enteralgel (Duodopa)** – intussusception
- **Mitotan (Lysodren)** - kønshormonforstyrrelser og udvikling af makrocyster i ovarierne

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



Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger 4. 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 4. kvartal 2015.

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

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

Gennemgangen omfatter både primære vacciner i børnevaccinationsprogrammet samt revaccinationer (booster).

Indberetninger om formodede bivirkninger til vacciner i børnevaccinationsprogrammet (undtagen HPV-vaccine) 4. kvartal 2015.

I 4. kvartal 2015 modtog Lægemiddelstyrelsen i alt 147 indberetninger, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet (undtagen HPV-vacciner), hvoraf syv blev klassificeret som alvorlige¹.

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

Vaccine	Ikke-alvorlig	Alvorlig	Total
DITEKIBOOSTER	2		2
DITEKIPOL BOOSTER	17		17
DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB	1		1
DITEKIBOOSTER / POLIOVACCINE "SSI"	1		1
DITEKIPOL/ACT-HIB	57	3	60
DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX	2		2

¹ En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.



DITEKIPOL/ACT-HIB / M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13	1		1
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR	2		2
DITEKIPOL/ACT-HIB / Prevenar 13	36	1	37
INFANRIX HEXA	3		3
INFANRIX HEXA / PREVENAR 13	1		1
M-M-RVAXPRO	7	3 ²	10
PNEUMOVAX	3		3
PRIORIX	7		7
Total	140	7	147

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 dokumentation
- Uklassificerbar

Kategorierne er omtalt i *Nyt Om Bivirkninger januar 2015*.

Vaccine	Beskrivelse af bivirkningen	Vurderingen og begrundelse af kausaliteten
DiTeKiPol Act Hib	<p>Et barn på 3 måneder havde feber dagene før vaccinationen. Samme dag barnet blev vaccineret, udviklede det igen feber og fik hoste.</p> <p>Fire dage efter vaccinationen blev barnet indlagt svært respiratorisk påvirket. Der blev påvist infektion med Parainfluenza og Rhinovirus kompliceret med bakteriel pneumoni og sepsis.</p>	<p>Hoste, pneumoni eller sepsis er ikke kendte bivirkninger til vaccinen.</p> <p>Feber er en kendt bivirkning, men kan i dette tilfælde have været sekundær til de verificerede virale og bakterielle infektioner.</p> <p>Det skønnes derfor mindre sandsynligt, at der skulle være en sammenhæng med vaccinen.</p>
DiTeKiPol Act Hib	<p>Et 1-årigt barn udviklede et granulom i låret og aluminiumsallergi efter vaccinationen.</p> <p>Granulomet blev fjernet, da man mistænkte, at det kunne være malignt. Det var imidlertid kun reaktive forandringer.</p>	<p>Granulomdannelse er en kendt bivirkning til vaccinen.</p> <p>En sammenhæng skønnes derfor som mulig.</p>

² I to af disse indberetninger er Gardasil® primært mistænkt som årsag til bivirkningerne. Indberetningerne er beskrevet i afsnittet om bivirkninger til HPV-vaccinationen.



DiTeKiPol-Act Hib Prevenar13	En 13 måneder gammel dreng døde 8 dage efter vaccinationen (vuggedød). Inden vaccination havde drengen haft en febril episode, og ved obduktionen blev diagnosen Adenovirus myokarditis stillet. Man isolerede virus fra perikardiet, hjernehinderne og hjernen.	Adenovirus er kendt for at være årsag til alvorlige infektioner og er en kendt ætiologi til vuggedød. En sammenhæng med vaccinen skønnes derfor mindre sandsynlig .
DiTeKiPol-Act Hib	Et 3 måneder gammelt barn udviklede svær rødme af hele benet, fra fod til hoftekam, samme dag, som vaccinen var givet. Barnet blev indlagt på hospital.	Hudreaktioner er kendte bivirkninger, og en sammenhæng med vaccinen skønnes mulig .
MMR Vaxpro	Ti måneder efter vaccinationen beskrives et 2-årigt barn at have "induration erythema".	Der er få oplysninger, og der er ikke angivet varighed af tilstanden, men akut rødme er kendt efter vaccination. Vaccinen MMR Vaxpro indeholder ikke aluminium og fremkalder normalt ikke granulomer. Det er muligt, at rødmen og indurationen skyldes, at der er udviklet et granulom, som er bivirkning til en eller flere andre vaccinationer, hvor der er anvendt aluminiumsholdige vacciner (fx DiTeKiPol-Act Hib), men dette kan ikke konkluderes ud fra indberetningen. En sammenhæng med MMR Vaxpro skønnes derfor mindre sandsynlig .

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

Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

I alt 140 indberetninger er klassificeret som ikke alvorlige. De fleste af disse omhandler lokale reaktioner specielt granulomer (103 indberetninger).

De fleste indberetninger, der omhandlede granulomer, er indberettet efter vaccination med DiTeKiPol Act-Hib og Prevenar13. Enkelte (5) er dog indberettet som formodet bivirkning til Infanrix® Hexa.

Konklusion

Vi modtog i 4. kvartal 2015 i alt 147 indberetninger, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet – ekskl. HPV-vaccinen.

Syv³ blev klassificeret som alvorlige. For to af disse indberetninger er det vurderet, at der kan være en mulig sammenhæng med vaccinen.

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

³ I to af disse indberetninger er Gardasil® også mistænkt som årsag til bivirkningerne. Indberetningerne er beskrevet i afsnittet om bivirkninger til HPV-vaccinationen.



OBS: Midlertidig ændring i det danske børnevaccinationsprogram

Som følge af tekniske problemer med SSI's vaccineproduktion har det været nødvendigt at indføre en midlertidig ændring i det danske børnevaccinationsprogram.

Det er aktuelt ikke muligt at skaffe en fem-valent vaccine, som svarer til SSI's primærvaccine DiTeKiPol/Act-Hib. Den seks-valente vaccine, der blev anvendt i det første midlertidige vaccinationsprogram (Infranix hexa[®]), kan heller ikke skaffes, men der vil derfor blive anvendt en tilsvarende seks-valent vaccine, Hexyon[®].

Børn, der begynder vaccination fra det tidspunkt, hvor Hexyon[®] er leveret, skal derfor vaccineres med denne vaccine. Vaccinen yder – ud over beskyttelse mod de samme sygdomme som SSI's vaccine DiTeKiPol/Act-Hib – også beskyttelse mod hepatitis B.

Da det er første gang, Hexyon[®] bliver brugt i børnevaccinationsprogrammet, har Lægemiddelstyrelsen besluttet, at vaccinen skal være omfattet af skærpet indberetningspligt, således at alle formodede bivirkninger ved vaccinen skal indberettes af læger (tandlæger og jordemødre).

Indberetninger om HPV-vaccinen modtaget i 4. kvartal 2015

I 4. kvartal 2015 modtog Lægemiddelstyrelsen i alt 230 indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen, hvoraf 141 blev klassificeret som alvorlige.

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

Vaccine	Alvorlige	Ikke alvorlige	Total
HPV-vaccine	141	89	230

Tabel 2a. Indberetningernes fordeling på alvorlighed.

Antal solgte doser og antal bivirkningsindberetninger for årene 2009-2015

HPV-vaccine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Antal indberetninger	288	67	43	95	512	192	822	2019
Antal alvorlige	25	7	9	18	191	98	475	823
Antal solgte doser	347.690	151.476	163.374	349.730	488.224	114.467 ⁴	53.781	1.668.742

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

⁴ Gennemgang af 2014 data har medført en lille ændring i antal solgte doser.



Som det fremgår af ovenstående, modtog vi mange indberetninger i 2015, og ser man på, hvor mange doser, der er blevet solgt, er antallet af indberetninger højt. Vi har derfor set nærmere på indberetningerne i forhold til, hvornår de indberettede symptomer debuterede i forhold til vaccinationstidspunktet.

Indberetninger i perioden 2009-2015 fordelt på bivirkningsstart

Vi har opgjort startdato⁵ for formodede bivirkninger relateret til HPV-vaccinen, som er indberettet i perioden 2009-2015. 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).

Aldersgrupper	Året for bivirkningens start (alle indberetninger)								Total
	2003-2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Over 18 år	23	28	34	44	201	417	58	23	828
Under eller lig 18 år	138	260	98	81	100	99	67	37	880
Ukendt	50	46	13	23	59	71	28	21	311
Total	211	334	145	148	360	587	153	81	2019

Tabel 2c: Bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen modtaget i perioden 2009-2015 fordelt på aldersgrupper, samt hvornår bivirkningen 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.

Flere indberetninger fra 2015 omhandler bivirkninger, der er startet tidligere, og for flere af dem er der tale om bivirkninger, som startede år tilbage, (tabel 2c). Der er således i 2015 modtaget 822 indberetninger, men kun i 81 (10 %) af disse er beskrevet bivirkninger, der er startet i 2015.

Dette kan antagelig tilskrives den opmærksomhed, der har været inden for de seneste år; det er en velkendt mekanisme, at antallet af indberetninger øges, når der er meget opmærksomhed på bivirkningerne ved et bestemt lægemiddel.

Aldersfordeling

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

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

I dette kvartal modtog vi to bivirkningsindberetninger, der omhandler drenge/mænd, der er blevet HPV-vaccineret.

⁵ Er der beskrevet flere bivirkninger med forskellige startdatoer, er det datoen for, hvornår den første bivirkning startede.



Tabel 2d viser aldersfordelingen for de personer, vi modtog bivirkningsindberetninger om i 4. 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
123 ⁶	94 ⁷	13

Tabel 2d. Alder på de personer, der er indberettet bivirkninger om.

Gennemgang og vurdering af de alvorlige indberetninger ved HPV-vaccinen

I alt 141 indberetninger blev klassificeret som alvorlige.

Klassifikationen af kausalitetsvurderingerne fordeler sig således:

- For to indberetninger er kausaliteten klassificeret som **mulig**.
- For 60 indberetninger er kausaliteten **uklassificerbar**. Der er her enten få eller ingen oplysninger om en tidsrelation til vaccinen, og/eller ingen eller meget få undersøgelsesresultater er beskrevet.
- For 21 indberetninger er kausaliteten kategoriseret som **utilstrækkelig dokumentation**. I disse er beskrevet en tidssammenhæng mellem symptomerne og vaccinationen; undersøgelser er velbeskrevet, men der er i litteraturen hverken evidens for eller imod en eventuel sammenhæng.
- For 47 indberetninger er kausaliteten klassificeret som **mindre sandsynlig**. I disse er beskrevet manglende tidssammenfald med vaccinationen, eller der er i litteraturen ikke fundet sammenhæng mellem symptomer og vaccination.
- I otte indberetninger er kausaliteten for nogle bivirkninger vurderet som **mindre sandsynlig**, for andre som **utilstrækkelig dokumentation**.
- For tre indberetninger er der nogle bivirkninger, hvor kausaliteten for nogle er vurderet som **mindre sandsynlig** og for andre som **uklassificerbar**.

Hyppigste symptomer indberettet i de alvorlige indberetninger

Nedenfor ses de seks hyppigste symptomer beskrevet i de 141 alvorlige indberetninger.

⁶ Inkluderer en dreng

⁷ Inkluderer en mand



Bivirkning	Antal indberetninger hvor bivirkningen er beskrevet (procent)
Træthed ⁸	105 (74)
Hovedpine ⁹	98 (70)
Svimmelhed ¹⁰	98 (70)
Kvalme ¹¹	65 (46)
Mavesmerter ¹²	63 (45)
Artralgi	56 (40)

Symptomerne er ofte beskrevet som langvarige, og der forekommer oftest flere/mange af symptomerne i indberetningerne.

Indberetninger uden specifikke diagnoser som formodede bivirkninger

I lighed med tidligere opgørelser omhandler mange af indberetningerne symptomer som hovedpine, træthed, svimmelhed med eller uden besvimelser, paræstesier, ledsymptomer og symptomer fra maven og underlivet.

For mange af indberetningerne i dette kvartal er der mangelfulde oplysninger, specielt om eventuelle undersøgelser, der er foretaget, og kausaliteten er derfor uklassificerbar.

Indberetninger med specifikke diagnoser som formodede bivirkninger

Indberetninger, hvor kausaliteten er klassificeret som mulig

1. En tidligere rask kvinde fik diagnosticeret akut meningoencephalitis 10 dage efter 2. HPV-vaccination. Der blev påvist pleocytose på 139 celler (overvejende monocytter).

EEG var diffust lavfrekvent, og mikrobiologisk ætiologi blev ikke fundet. På MR-scanningen fandt man flere små læsioner i begge hemisfærer, som imidlertid ikke var diagnostiske, og det blev efterfølgende diskuteret, om det var en akut dissemineret encephalomyelitis eller en allergisk encephalomyelitis.

Akut dissemineret encephalomyelitis er en kendt, omend ekstrem sjælden, mulig bivirkning til Gardasil®, jf. produktresuméet. Da der var tæt tidsmæssig relation mellem vaccinationen og symptomerne, er det vurderet, at en sammenhæng med vaccinen er mulig. Kvinden er i dag i bedring.

2. I en indberetning er beskrevet en kvinde, der oplevede anafylaksi i forbindelse med vaccinationen. I indberetningen er der få oplysninger, men anafylaksi er en kendt bivirkning til vaccinationer.

⁸ Kodet som fatigue

⁹ Kodet som headache

¹⁰ Kodet som dizziness

¹¹ Kodet som nausea

¹² Kodet som abdominal pain, abdominal pain lower eller abdominal pain upper



Indberetninger hvor kausaliteten er klassificeret som mindre sandsynlig

3. Postural Ortostatisk Takykardi Syndrom (POTS). I dette kvartal er i alt indberettet 24 tilfælde med POTS verificeret ved vippelejetest. For 16 af kvinderne er angivet tidsmæssig relation mellem debut af symptomer og vaccination, og en af disse kvinder fik allerede diagnosticeret POTS i 2010. For otte af pigerne/kvinderne er der usikker eller ikke oplagt tidsrelation til vaccinationen.

For en af ovennævnte kvinder, er der samtidig indberettet Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) som formodet bivirkning til vaccinen. En anden kvinde havde fået diagnosticeret POTS flere år før vaccination, men oplevede forværring efter vaccination.

Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) sikkerhedsgennemgang i november 2015 viste, at der ikke foreligger data, der kan bekræfte en sammenhæng mellem HPV-vaccinen og syndromerne POTS og CRPS, og disse indberetninger er derfor vurderet som **mindre sandsynlige** mht. en sammenhæng med vaccinen. I nogle af indberetningerne er også beskrevet symptomer, hvor kausaliteten er **uklassificerbar**, eller hvor der er **utilstrækkelig dokumentation** for en sammenhæng.

4. I en indberetning er beskrevet en kvinde med forhøjet blodtryk som formodet bivirkning til vaccinen. Der er ikke tidssammenfald med vaccinen, og kausaliteten vurderes derfor som **mindre sandsynlig**.
5. I en indberetning er beskrevet en pige, som får juvenil myoklon epilepsi som formodet bivirkning til vaccinen. I litteraturen¹³ er der ikke belæg for en sammenhæng med HPV-vaccine, og kausaliteten vurderes som **mindre sandsynlig**.
6. I to indberetninger er beskrevet, at kvinder udviklede hypothyreose. Den ene udviklede også inflammatorisk tarmsygdom. I en anden indberetning er beskrevet en kvinde, der udviklede Hashimotos sygdom og psoriasis som formodede bivirkninger til vaccinen, og i en tredje indberetning en kvinde, der fik diabetes. Der er i litteraturen¹⁴ ikke fundet en sammenhæng mellem nogle af disse sygdomme og HPV-vaccine, og kausaliteten vurderes som **mindre sandsynlig**.
7. I en indberetning er beskrevet en kvinde, som udviklede lymfeknudehævelse og blev diagnosticeret med Cat Scratch Disease. Denne infektionsdiagnose kan forklare symptomerne, og en sammenhæng med vaccinen skønnes derfor som **mindre sandsynlig**.
8. I en anden indberetning er T-celle leukæmi hos en kvinde, som er opstået tre år efter vaccinationen, indberettet som formodet bivirkning til vaccinen. Der er i litteraturen ikke belæg for en sammenhæng mellem kræft og HPV-vaccine. Der er heller ikke en tidsrelation mellem vaccinationen og udviklingen af leukæmi, og kausaliteten skønnes derfor som **mindre sandsynlig**.

¹³ Arnheim-Dahlstrøm L et al: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunization of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013 ;347():f5906



9. I en indberetning er allergi, inklusiv fødevarer og pollenallergi, indberettet som formodede bivirkninger til HPV-vaccine. Der er i litteraturen ingen evidens for en sammenhæng. Det er relativt hyppigt forekommende lidelser, og kausaliteten vurderes som **mindre sandsynlig**.

Indberetninger, hvor kausaliteten er klassificeret som utilstrækkelig dokumentation

10. En kvinde udviklede morbus Addison kort tid efter vaccinationen.
11. To personer udviklede hjerteforstyrrelser. Den ene blev behandlet med ablation, den anden fik en implanterbar EKG-optager (Reveal).
12. I to indberetninger er beskrevet kvinder, der fik narkolepsi. Den ene af kvinderne med katapleksi.
13. I en anden indberetning er beskrevet, at en kvinde udviklede kronisk træthedssyndrom. Litteraturen for en evt. sammenhæng med Gardasil® er beskeden - i en enkelt artikel er dog beskrevet, at der ingen association er mellem kronisk træthedssyndrom og HPV¹⁴-vaccine.
14. I to indberetninger er Raynauds syndrom indberettet som formodet bivirkning. Det er en relativ almindelig lidelse.

For indberetningerne 10-14 er der ikke evidens i litteraturen hverken for eller imod en sammenhæng, og kausaliteten kategoriseres derfor som **utilstrækkelig dokumentation**.

Gennemgang af de ikke alvorlige indberetninger

Der er modtaget 89 indberetninger, der er klassificeret som ikke-alvorlige.

De hyppigste symptomer er – i lighed med de alvorlige – træthed, hovedpine, svimmelhed, kvalme, mavesmerter og ledsymptomer.

Konklusion

Vi modtog i alt 230 indberetninger, der vedrørte HPV-vaccinen, i 4. kvartal af 2015. 141 blev klassificeret som alvorlige.

Antallet er nogenlunde det samme som i 3. kvartal 2015. Det er stadig meget få (2) indberetninger, hvor Lægemiddelstyrelsen vurderer, at der er en mulig sammenhæng med vaccinen.

Der er i alt modtaget 44 indberetninger med specifikke diagnoser. 24 af disse omhandlede POTS som formodet bivirkning til vaccinen.

¹⁴ Donegan K et al: Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. Vaccine 2013,43(9), 4961-4967.



Der er fortsat mange indberetninger, hvor der ikke er tilstrækkelig dokumentation i litteraturen om mulig sammenhæng mellem bivirkninger og vaccinen. Derudover er der mange indberetninger, der er uklassificerbare enten pga. mangelfuld angivelse af en tidsrelation mellem symptomer og vaccinationen, eller på grund af manglende oplysninger fx om undersøgelser. 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 ingen nye data, der rykker ved balancen mellem vaccinsens fordele og risici.

Vi opfordrer uændret til, at læger og patienter indberetter formodede bivirkninger ved HPV-vaccine, som kan bruges til den vigtige vurdering af HPV-vaccinens sikkerhedsprofil. Bivirkninger kan indberettes elektronisk på www.meldenbivirkning.dk.

OBS: Ny HPV-vaccine i børnevaccinationsprogrammet – skærpet indberetningspligt

Den 1. februar har børnevaccinationsprogrammet ændret HPV-vaccine. Den ny HPV-vaccine hedder Cervarix®. Da det er første gang Cervarix® bliver brugt i børnevaccinationsprogrammet, har Lægemiddelstyrelsen besluttet, at vaccinen skal være omfattet af skærpet indberetningspligt, således at læger skal indberette alle formodede bivirkninger ved vaccinen til Lægemiddelstyrelsen.

Pulje til forskning i bivirkninger ved HPV-vaccination

Folketinget (satspuljepartierne) har afsat 7 mio. kr. til forskning i bivirkninger ved HPV-vaccination. Puljen er afsat til forskningsprojekter, der kan bidrage til en større viden om en eventuel årsagssammenhæng mellem HPV-vaccinen og en række alvorlige symptomer.

Læs mere: [Pulje til forskning i bivirkninger ved HPV-vaccination](#).

Dansk case-kontrol-undersøgelse blandt HPV-vaccinerede kvinder

Der er brug for mere viden, og Statens Serum Institut iværksætter derfor en case-kontrol-spørgeskemaundersøgelse, der skal hjælpe os til bedre at forstå, om der er nogle forskelle mellem den gruppe af kvinder, der har indberettet alvorlige formodede bivirkninger efter HPV-vaccination, og den gruppe, der også er vaccineret, men ikke har indberettet bivirkninger.

Undersøgelsen er gået i gang i februar 2016.

Læs mere i SSI's nyhedsbrev: [EPINYT nummer 4 2016](#).

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

Husk at registrere batchnummer på vaccinen samt hvor på kroppen vaccinen er indgivet, da dette kan have stor betydning i forbindelse med evaluering af eventuelle bivirkninger. Husk også at oplyse produktnavn og batchnummer ved indberetning af bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen



Indberetninger om granulomdannelse efter vaccination med aluminiumsadjungerede vacciner

Lægemiddelstyrelsen har i de senere år set et stigende antal indberetninger om dannelse af granulomer efter vaccination. Mindre end 10 % af granulomerne, der er indberettet som formodet bivirkning til vaccinerne i 2015, er opstået i 2015. De fleste er opstået i årene 2011-2014, men er først indberettet nu.

	Før 2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	I alt
Indberetning modtaget	0	2	0	3	2	7	10	27	55	124	284	514
Granulomet er opstået*	6	4	5	16	28	45	84	128	107	66	25	514

*Vi har gennemgået de indberetninger, vi har modtaget, og opgjort startdato for, hvornår granulomet er opstået. Hvis 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.

Stigningen kan antagelig tilskrives den opmærksomhed, der har været omkring granulomer og aluminiumsholdige vacciner inden for de seneste år. I langt de fleste tilfælde er granulomer indberettet som formodet bivirkning ved DiTeKiPol/Act-Hib-vaccination, og i en del tilfælde er der samtidig givet Pneumokokkvaccinen Prevenar13. Der er også indberettet granulomer for andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet, men dog i langt færre tilfælde.

Da aluminium findes i forskellig mængde i nogle men ikke alle børnevacciner opfordrer vi til, at man ved indberetning af bivirkninger vedrørende vaccinationsgranulomer beskriver sine overvejelser om hvilke vacciner, der formodes som årsag. Formodningen kan fx være begrundet i indholdet af aluminium i vaccinen eller indstiksstedet i forhold til det opståede granulom.

Nedenstående artikel giver et overblik over den nuværende viden om granulomer og håndteringen af tilstanden i klinisk praksis.

Vaccinationsgranulomer

Af Jeanne Duus Johansen, Professor, overlæge, dr.med., Videncenter for Allergi, Hud-og Allergifdelingen, Herlev-Gentofte Hospital

Aluminiumadsorberede vacciner kan forårsage stærkt kløende, subkutane granulomer (knuder) på injektionsstedet. De opdages gerne uger til måneder efter vaccination og kan bestå i lang tid.

Aluminium anvendes som adjuvans, der bevirker en øget stimulering af immunsystemet og anses for nødvendige for at ikke-levende vacciner kan slå an. Således er en række af de vacciner, som anvendes i Danmark, aluminiumsadsorberede. Det drejer sig om alle vacciner mod difteri og/eller tetanus både primærvacciner som DiTeKiPol/Act-Hib og boostere, vacciner mod HPV, pneumokokker, hepatitis A og/eller B, TBE og meningokokker gruppe C.



En række af disse vacciner anvendes i det danske børnevaccinationsprogram, og vaccinationsgranulomer ses hyppigst hos mindre børn. Hos de fleste børn med vaccinationsgranulomer konstateres der kontaktallergi over for aluminium.

Hyppeghed, klinik og forløb

Risiko for dannelse af granulomer er for flere aluminiumsadjungerede vacciner beskrevet i produktinformationen som en kendt, men sjælden bivirkning.

Incidensen af vaccinationsgranulomer var ca. 1 % blandt 76.000 svenske børn vaccineret mod kighoste, stivkrampe og difteri med en aluminiumsadsorberet vaccine fra Statens Serum Institut i 1990'erne [Bergfors et al. 2003, Lidholm et al. 2013]. Man har ikke nogen tilsvarende undersøgelser fra Danmark, men vaccinationsgranulomer har været kendt siden 1980'erne [Kaaber et al. 1992].

Vaccinationsgranulomer er typisk 1-3 cm store, faste og lokaliserede subkutant. Der kan være hyper-pigmentering, hypertrikose og/eller eksem i huden over granulomet. I de fleste tilfælde ses debut efter den 3. dosis af Di-Te-KiPol/Act-Hip, dvs. i ca. 1-2 års alderen, men kan også ses både før og senere.

Symptomerne er mest udtalte i starten med intens kløe, hvorfor der ofte ses ekskorationer i området, og søvnen kan være forstyrret. Efterfølgende kommer en periode med intermitterende symptomer, indtil tilstanden brænder ud. Symptomerne kan være langvarige, og i det første store svenske studium havde 75 % af børnene stadig symptomer efter fire år (median) [Bergfors et al. 2003]. I den seneste danske opgørelse over vaccinationsgranulomer hos børn havde 84 % stadig symptomer 1,6 år (median) og op til 9,5 år efter, de havde konsulteret en hudlæge [Salik, E et al, 2016]. Opblussen i symptomerne kan ses i forbindelse med mave- eller luftvejsinfektioner.

Aluminiumsallergi og kliniske konsekvenser

Aluminiumsallergi kan konstateres hos mere end 90 % af børn med vaccinationsgranulomer [Salik E, 2016; Bergfors E et al., 2013]. Aluminiumsallergi er en type IV allergisk reaktion, som involverer T-lymfocytter. Allergien kan påvises ved en allergitest, epikutantest, som foretages af hudlæger.

Aluminiumsalte kan findes i en række hudprodukter såsom antiperspiranter og visse solcremer, hvilket vil fremgå af deklarationen. Aluminium kan også findes i metalgenstande som knapper og spænder. Mellem 10 % -20 % af forældre til børn med vaccinationsgranulomer rapporterer i spørgeskemaundersøgelser, at deres børn har haft udsat af en eller flere af ovennævnte genstande [Bergfors E, 2013; Salik, E et al, 2016].

Aluminium findes naturligt i en række fødevarer, som oftest i små mængder. Der kan forekomme afsmitning af aluminium til maden fra gryder og køkkenredskaber af aluminium eller fra emballage. Der er ingen videnskabelig baseret erfaring for, at aluminium i maden spiller en rolle for symptomerne.

Flere undersøgelser peger på, at aluminiumsallergien er forbigående for de fleste børns vedkommende eller svækkes i et omfang, så den ikke kan påvises længere. I en svensk undersøgelse kunne man ikke længere påvise aluminiumsallergi hos 2 ud af 3 børn, da der var gået 5



år eller mere, fra allergien blev påvist første gang. Jo længere tid der var gået, jo større sandsynlighed var der for, at allergitesten med aluminium var negativ [Lidholm A et al, 2013].

Udredning, behandling og rådgivning

Diagnosen stilles på sygehistorien sammenholdt med typiske kliniske fund og eventuelt påvisning af aluminiumsallergi ved henvisning til dermatolog. Det er vigtigt at kende til vaccinationsgranulomer, således at unødvendige procedurer (biopsier, røntgen, kirurgisk fjernelse mm) kan undgås.

Behandlingen består i at mindske kløen og derved krads, som fører til mere kløe. Kløe om natten kan mindskes ved, at barnet sover køligt. Det er vigtigt at forhindre kradsning i huden både om dagen og om natten fx ved en forbindelse eller plaster. Behandling i perioder (2-3 uger) med binyrebarkhormoncreme (gruppe II) kan være nødvendigt for at dæmpe symptomerne, men fjerner ikke granulomet.

Der findes ingen studier af effekten af forskellige behandlingstiltag.

(Fortsat) vaccination:

- Vaccination med aluminiumsholdige vacciner bør fortages dybt intramuskulært for at mindske risikoen for granulomer (anbefaling fra SSI siden 1999).
- Risikoen for gendannelse af granulomer ved forsat vaccination synes ud fra svenske studier beskeden. Således udviklede 2 (8 %) af 25 børn med aluminiumsallergi igen granulomer ved revaccination, mens de øvrige tålte vaccinationen [Lidholm et al, 2013].
- Det er vigtigt at opveje risikoen for gendannelse af granulomer mod risikoen for at blive smittet med en potentiel livsfarlig infektion.
- Der kan være forskel på aluminiumsindholdet og aluminiumssaltet i den samme type vaccine fra forskellige producenter. Der findes ikke nogen direkte sammenlignende undersøgelser af risikoen for granulomdannelse ved de forskellige præparater.

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

Referencer

1. Andersen RM, Zachariae C, Johansen JD. Aluminiumsallergi og granulomer hos børn som følge af vaccination. Ugeskrift for Læger 2014;176:2-5.
2. Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persisting itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines – prognosis and outcome after booster vaccination. Eur J Pediatr 2013; 172:171-177.
3. Bergfors E, Trollfors B, Imerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. Vaccine 2003; 22: 64-9. Erratum in: Vaccine 2004; 22: 1586.



4. Kaaber K, Nielsen AO, Veien NK. Vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors. *Contact Dermatitis* 1992;26:304-306.
5. Lidholm A, Bergfors E, Inerot A, Blomgren U, Gillstedt M, Trollfors B. Unexpected loss of contact allergy to aluminium induced by vaccine. *Contact Dermatitis* 2013;68:286-292.
6. Salik E, Løvik I, Andersen KE, Bygum A. Persistent skin reactions and aluminium hypersensitivity induced by childhood vaccines. *Acta Dermato-venereologica* 2016: Accepteret til publikation.

Lithiumforgiftning

Lægemiddelstyrelsen har i den senere tid modtaget flere indberetninger om lithiumforgiftning. Indberetningerne har omhandlet patienter i behandling med lithium, der samtidig var dehydreret eller havde andre risikofaktorer.

Lithiums terapeutiske interval er snævert, og begyndende toksisk påvirkning forekommer ved serumkoncentrationer over 1,2 mmol/L.

Vær opmærksom på følgende kontraindikationer:

- Nyre-og hjerteinsufficiens
- Lidelser med forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen
- Hypothyreose
- Addisons sygdom
- Gravide i 1. trimester.

Herudover skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter:

- med somatisk sygdom med feber (fx influenza)
- der skal have større kirurgiske indgreb
- der er på slankekur og saltfattig kost eller på anden vis dehydreret.

Under disse forhold skal behandling midlertidigt seponeres, eller dosis skal nedsættes, og serumniveauet kontrolleres. På grund af den risiko, der er forbundet med dehydrering, bør der tilføres væske parenteralt til lithiumbehandlede patienter, som er langvarigt bevidstløse, som har voldsomme opkastninger, samt ved faste inden anæstesi. Lithiumbehandling bør seponeres 2-3 dage forud for større kirurgisk indgreb.

Indikation for lithium

Manier og forebyggelse ved maniodepressiv lidelse.



Hypotone infusionsvæsker kan forårsage hyponatriæmi med svære cerebrale symptomer

Af Christian Overgaard-Steensen, MD, PhD, Neuroanæstesiologisk afdeling, Rigshospitalet

Der er set tilfælde af hyponatriæmi med svære cerebrale symptomer efter brug af hypotone infusionsvæsker, som er indberettet til Lægemiddelstyrelsen.

Indlagte patienter har ofte non-osmotisk frigivelse af arginin vasopressin (antidiuretisk hormon). Dette medfører nedsat renal vandudskillelse[1]. Ved infusion af hypotone væsker er der derfor risiko for hospitalserhvervet hyponatriæmi. Det kan være farligt på grund af udvikling af hjerneødem og er associeret til øget morbiditet og mortalitet[2-4]. Infusionsvæsker, som er svært hypotone i patienter, er fx Glukose isotonisk (5 % glukose), Darrow-glukose, Kalium-natrium-glukose, Hydreringsvæske "SAD", og Rehydrex. Væskerne er i sig selv isotone, men glukosen forbrændes efter infusion, og dermed bliver væskerne reelt svært hypotone. Ringer-acetat og ringer-laktat er let hypotone i patienter og kan derfor forårsage mindre fald i plasma natrium. 0,9 % NaCl (Isotonisk NaCl) er reelt isotonisk i patienten. Hospitalserhvervet hyponatriæmi kan reduceres, hvis intravenøse væsker – mængde og kvalitet – ordineres med samme omhu og monitorering som anden medicin.

Råd til læger

- Forsigtighed og nøje monitorering af plasma natrium ved intravenøs infusion af større mængde (fx 5ml/kg/døgn) svært hypotone væske til hospitaliserede patienter.
- Særlig forsigtighed ved brug af svært hypotone infusionsvæsker til børn pga. deres relativt store hjerne i forhold til kraniekassens størrelse[5,6].
- Særlig forsigtighed skal udvises hos patienter med risiko for forhøjet intrakranielt tryk. Dvs. den bevidsthedspåvirkede med muligt hovedtraume eller mulig intrakraniell patologi som meningitis, blødning, hjerneødem eller tumor. Hos denne patientkategori kan selv mindre fald i plasma-natrium – fx 3-5 mmol/l – være svært kritisk. Derfor anvendes som udgangspunkt 0,9 % NaCl som infusionsvæske. Let hypotone væsker som ringer-laktat og ringer-acetat og svært hypotone væsker anvendes som udgangspunkt ikke[7].
- Patienter med sekundær hyperaldosteronisme (fx patienter med leversvigt) ophober natrium i kroppen, og natriumrestriktion er derfor en del af behandlingen. Imidlertid har disse patienter ofte også non-osmotisk arginin vasopressin sekretion med reduceret renal vandudskillelse. Derfor kan infusion af større mængder (fx >5ml/kg/døgn) svært hypotone væsker forårsage overhydrering og hyponatriæmi. Dette kan øge morbiditet og mortalitet. Ved behov for glukosetilførelse kan anvendes mere koncentrerede glukoseopløsninger end 5 % Glukose.

Har patienten udviklet hyponatriæmi med svære symptomer (ændret bevidsthedsniveau eller kramper) behandles med intravenøs bolus 3 % NaCl 2 ml/kg givet over 5 minutter og gentaget maksimalt 3 gange[8]. Efterfølgende iværksættes monitorering af plasma-natrium og behandling, så plasma natrium ikke stiger for hurtigt[8].



Referencer

1. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015 Oct; 373(14):1350-60.
2. Sakr Y, Rother S, Ferreira AM, Ewald C, Dunisch P, Riedemann N, et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med* 2013 Jan; 41(1):133-42.
3. Darmon M, Timsit JF, Francois A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Aug;25(8):2510-5.
4. Lunoe M, Overgaard-Steensen C. Forebyggelse af hospitalserhvervet hyponatriæmi. *Ugeskr Læger* 2014 Sep 1;176(36).
5. National Patient Safety Agency (NPSA). Patient safety alert: reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. 2007. WEB 2016 Available from: URL: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59809>
6. Hospital-acquired acute hyponatremia: Two reports of pediatric deaths. *ISMPCanada Safety Bulletin*. 9, 1-4. 2009.
7. Lunoe M, Overgaard-Steensen C. Prevention of hospital-acquired hyponatraemia: individualised fluid therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015 Sep; 59(8):975-85.
8. Hyponatriæmi. <http://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318300>.

NSAID bør undgås hos patienter med risiko for hjertesygdomme

Læger, der udskriver NSAID, bør være særligt opmærksomme på, at denne type medicin giver en øget risiko for hjertesygdomme hos patienter.

Anbefalingen er fortsat at bruge disse midler i kortest mulig tid og i lavest mulige dosis.

I produktresuméerne for NSAID'er står blandt andet beskrevet, at:

- Diclofenac, ibuprofen og naproxen er kontraindicerede ved svær hjerteinsufficiens.
- Patienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser, fx hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, samt patienter, der ryger, bør kun behandles med diclofenac efter nøje overvejelse.
- Naproxen har den laveste risiko, mens diclofenac anses for at have samme relativt høje risiko som de nyere midler (COX-2-hæmmere). Ibuprofen i høje doser (2400 mg daglig) anses også for at have en relativt høj risiko.

Læs mere:

Nye anbefalinger for brugen af smertestillende medicin der indeholder diclofenac.

NSAID – NON-STEROIDE ANTI-INFLAMMATORISKE LÆGEMIDLER – opgørelse af forbrug, indberettede bivirkninger og utilsigtede hændelser i Danmark.

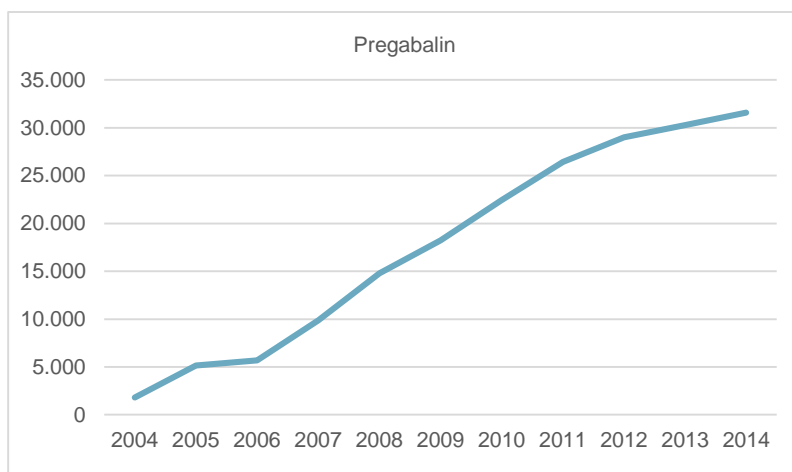


Pregabalin og misbrugspotentiale

Flere indberetninger om misbrug og potentielt misbrug af pregabalin samt epidemiologiske studier har ført til bekymringer om lægemidlets misbrugspotentiale.

I samarbejde med Aalborg Universitetshospital har Lægemiddelstyrelsen foretaget en litteraturgennemgang af pregabalin for yderligere at vurdere lægemidlets misbrugspotentiale¹⁵. For at kortlægge forbruget af pregabalin i Danmark har vi udført et farmakoepidemiologisk studie¹⁶ med fokus på at identificere karakteristika hos patienter, der har et højere forbrug af medicinen end anbefalet.

Som beskrevet i *Nyt Om Bivirkninger maj 2015* har antallet af brugere af pregabalin været kraftigt stigende i Danmark siden markedsføringen (figur 1).



Figur (1): Antal af personer, der har indløst mindst en recept på pregabalin opgjort pr. år (Lægemiddelstatistikregistret, medstat.dk).

I Danmark er pregabalin godkendt til behandling af neuropatiske smerter, epilepsi og generaliseret angst. Neuropatiske smerter blev tilføjet indikationen tilbage i 2006. Af tabel 1 kan ses, at recepter på pregabalin i 2014 primært blev indløst mod angst (28,7%) og smerter (30,3%), dog skal det bemærkes, at en stor del af indikationerne er ukendte.

¹⁵ Ole Schejering, Mary Rosenzweig, Anton Pottegård, Per Damkier og Jimmi Nielsen, Abuse potential of Pregabalin, *CNS Drugs* (2016), 30:9-25

¹⁶ Ole Schejering, Anton Pottegård, Per Damkier, Mary Rosenzweig og Jimmi Nielsen, Use of Pregabalin – A nationwide pharmacoepidemiological drug utilization study with focus on abuse potential, *Pharmacopsychiatry*, 2016.



Indikation noteret på indløst recept	% af alle pregabalin receptindløsninger i 2014
Ukendt/blank	39,8
Mod smerter	30,3
Mod angst	28,7
Mod epilepsi	1,1
Andet	0,1

Tabel (1): Indikationer noteret på indløste pregabalinrecepter i hhv. 2014 og 2015 (Lægemiddelstatistikregistret).

Konklusion af litteraturgennemgangen og det farmakoepidemiologiske studie

Pregabalin kan medføre eufori og dissociative effekter ved doser højere end de terapeutiske. I de kliniske studier havde 1-10% af patienterne en følelse af eufori. Eufori ser ud til at være en dosis-afhængig bivirkning ved brug af pregabalin, hvilket understøtter bekymringen om, at pregabalin har et misbrugspotentiale.

I det farmakoepidemiologiske studie blev anvendelsen af pregabalin undersøgt i danske sundhedsregistre. Her kan ses en markant stigning i forbruget (som beskrevet i figur 1). Brug af pregabalin i højre doser end anbefalet ses dog kun for en meget lille andel af patienterne, og umiddelbart indikerer analysen, at der ikke er det store misbrugspotentiale i det danske forbrugsmønster (Loranz-1¹⁷ værdi på 6,1%). Denne analyse tager ikke højde for misbrug i subpopulationer.

Vær opmærksom på misbrug hos patienter, der i forvejen får lægemidler med kendt misbrugspotentiale

Læger skal være særlig opmærksomme på symptomer på misbrug, når pregabalin bruges til behandling af patienter, der også er i behandling med benzodiazepiner, antipsykotika og opioider.

Hovedparten af de tilfælde af pregabalin-misbrug, der er beskrevet i litteraturen, omhandler patienter, der tidligere har været misbrugere. Litteraturgennemgangen viser, at pregabalin har misbrugspotentiale, og at læger skal være særlig opmærksomme på symptomer på misbrug samt udvise forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug.

¹⁷ Loranz-1 værdi: denne værdi siger noget om, hvor stort et misbrugspotentiale, et produkt har. Loranz-1 værdien er normalt over 10% for lægemidler med stort misbrugspotentiale, såsom stærke opioider og benzodiazepiner. Og mindre end 5% for lægemidler med lille misbrugspotentiale.



Listen over biologiske og biosimilære lægemidler

Listen over biologiske og biosimilære lægemidler, der er under øget overvågning, er opdateret pr. 1. marts 2016.

Se listen [her](#).

Lægemiddelstyrelsens årsrapport for overvågning af bivirkninger 2015

Lægemiddelstyrelsens årsrapport for overvågning af bivirkninger 2015 er nu offentliggjort på vores hjemmeside. Her kan du blandt andet læse om udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger, få et indblik i forskellige fokusområder og det europæiske samarbejde på bivirkningsområdet og se et udsnit de bivirkningssignaler vi har haft fokus på i 2015.

Læs [Lægemiddelstyrelsens årsrapport for overvågning af bivirkninger 2015](#).

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:

- **SGLT2 inhibitorer (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin):** Opdateret anbefaling vedr. risikoen for diabetisk ketoacidose ved behandling med SGLT2 inhibitorer. Udsendt 14. marts.
- **BCR-ABL tyrosin kinase hæmmere (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib og ponatinib):** Indberetninger om re-aktivering af Hepatitis B-virus. Udsendt 28. marts.
- **Zydelig (idelalisib):** Øget risiko for alvorlige bivirkninger inkl. død, generelt pga. infektioner hos patienter i førstelinje behandling med Zydelig for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og recidiv indolent non-Hodgkins lymfom. Udsendt 23. marts.

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



Enhedschef og ansvarshavende redaktør takker af

Efter syv et halvt år på posten som chef for Lægemiddelstyrelsens Enhed for Lægemiddelovervågning og Medicinsk Udstyr har Henrik G. Jensen valgt at gå på pension.

Udover at være chef for Lægemiddelstyrelsens enhed for lægemiddelovervågning var Henrik også en dedikeret chefredaktør på Nyt Om Bivirkninger, som var et af de første store tiltag, Henrik var med til at søsætte.

Og netop åbenhed og kommunikation har altid været nøgleord i Henriks arbejde.

"I de syv et halvt år jeg har været chef for enheden for lægemiddelovervågning, har det ligget mig meget på sinde at skabe relationer og gå i dialog med dem, som vores arbejde vedrører; læger og andre sundhedsprofessionelle, patienter og industrien – alle har jeg set som samarbejdspartnere for vores arbejde. Og jeg har været utrolig glad for at være en del af arbejdet med lægemiddelovervågningen i Danmark. Jeg takker af efter syv et halvt gode, men også intense år, hvor opmærksomheden på arbejdet med lægemiddelovervågning er blevet stadig større. Jeg glæder mig til at følge det videre arbejde med lægemiddelovervågningen fra sidelinjen – blandt andet gennem Nyt Om Bivirkninger, som jeg naturligvis fortsat vil abonnere på" Henrik G. Jensen.



Helle Harder, som har været sektionsleder under Henrik G. Jensen, bliver konstitueret enhedschef for Lægemiddelovervågning og Medicinsk Udstyr og overtager derfor også ansvaret for Nyt Om Bivirkninger.

Nyt Om Bivirkninger udgives af
Lægemiddelstyrelsen
www.laegemiddelstyrelsen.dk
Ansvarshavende redaktør:
Helle Harder (HEH)
Redaktør:
Nina Vucina Pedersen (NVP)
ISSN 1904-0954