

Indhold



Nyt fra EU

- Acipimox (Olbetam®) bør kun bruges til at sænke triglycerider når andre behandlinger af dyslipidæmi ikke er tilstrækkelige** side 2
- Risiko for blodpropper ved cancermedicinen ponatinib (Iclusig®)** side 3
- Alle patienter bør screenes for hepatitis B-virus (HBV) før behandling med rituximab (Mabthera®) påbegyndes** side 4
- Klargøringsfejl skyld i overdosis af cabazitaxel (Jevtana)** side 5



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

- Ciprofloxacin og risiko for senesygdomme** side 6
- Brugen af medicin mod kønsvorter er faldende for unge under 20 år** side 7
- Bisphosphonater/denosumab og risiko for kæbenekrose** side 9
- Forebyggelsens slæbebåde – artikel fra Weekendavisen** side 12



Kort nyt

- Partier af NovoMix®30 FlexPen® er tilbagekaldt** side 15
- Indberetning af bivirkninger til Sundhedsstyrelsen** side 16
- Nyt Om Bivirkninger fylder 4 år** side 17



Nyt fra EU

Acipimox (Olbetam®) bør kun bruges til at sænke triglycerider når andre behandlinger af dyslipidæmi ikke er tilstrækkelige

EU's bivirkningskomité (PRAC) har gennemgået data for effekt og sikkerhed af nikotinsyreanalogen acipimox, der bruges til behandling af dyslipidæmi.

Tilbagetrækning af kombinationspræparat med nikotinsyre gav basis for en ny vurdering af acipimox

Baggrunden for gennemgangen er tilbagetrækningen af medicinen Tredaptive® i starten af 2013. Tredaptive® indeholdt en kombination af nikotinsyre og laropiprant og blev trukket tilbage efter et stort studie¹ af effekten ved at supplere statinbehandling med nikotinsyre/laropiprant havde indikeret, at tillægsbehandlingen ikke yderligere

reducerede risikoen for alvorlige kardiocerebrale hændelser i forhold til statiner alene, og der samtidig blev set en øget risiko for alvorlige bivirkninger.

Ny vurdering giver ikke grundlag for at suspendere acipimox

Det blev vurderet, at resultaterne af studiet ikke direkte kan ekstrapoleres til acipimox, dels fordi det omhandler kombinationsbehandling, og effekterne af de to stoffer ikke kan skelnes fra hinanden og dels på grund af mulige forskelle mellem nikotinsyre og analogen acipimox. De samlede data for acipimox er dog meget begrænsede sammenlignet med data fra andre tilgængelige behandlingsmuligheder, og effekt er kun vist på

lipidændringer (primært triglycerider) og ikke på ændringer i kardiiovaskulær morbiditet eller mortalitet.

PRAC konkluderede på dette grundlag, at acipimox kan forblive på markedet som tillægsbehandling eller behandlingsalternativ for at sænke triglycerider. Acipimox bør dog kun anvendes, når hverken livsstilsændringer eller anden medicin, som fx statiner og fibrater, alene har været tilstrækkeligt.

Læs mere i EMA's pressemeddelelse: [*PRAC recommends using acipimox only as additional or alternative treatment to lower high triglyceride levels.*](#)

¹ HPS2-THRIVE: Hjertebeskyttelsesundersøgelse 2 – Behandling af HDL (højdensitetslipoprotein) for at minimere forekomsten af vaskulære hændelser.



Nyt fra EU

Risiko for blodpropper ved cancermedicinen ponatinib (Iclusig®)

Komiteerne i Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer i øjeblikket ny information om risikoen for blodproprelaterede hændelser ved tyrosinkinasehæmmeren ponatinib (Iclusig®).

Godkendt indikation

Ponatinib er godkendt til behandling af kronisk myeloid leukæmi (CML) og til patienter med bestemte typer akut lymfoblastisk leukæmi (ALL). Risiko for blodpropper har været kendt og beskrevet i produktinformationen, siden ponatinibs godkendelse i juli 2013. Ponatinib har fra godkendelsen været begrænset til patienter, hvor behandlingsmuligheder med andre tyrosinkinasehæmmere ikke kunne anvendes.

Behov for ny vurdering af fordele og risici ved medicinen

De nye data viser imidlertid, at risikoen for kardiovaskulære hændelser, herunder blodpropper, kan være større end tidligere vurderet, og der er derfor behov for en grundig vurdering af fordele og risici ved medicinen.

Ponatinib kan indtil videre anvendes inden for den godkendte indikation såfremt nedenstående følges:

- Ponatinib må ikke anvendes til patienter med tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi med mindre de potentielle fordele ved behandlingen vurderes at overstige risikoen.
- Den kardiovaskulære behandling skal optimeres før opstart med ponatinib, og kardiovaskulær status skal overvåges og optimeres løbende under behandlingen.
- Hypertension skal være velkontrolleret under behandling med ponatinib og ophør med behandlingen skal overvejes hvis hypertensionen ikke er kontrollerbar.
- Patienter skal overvåges nøje for symptomer på blodpropsrelaterede hændelser og behandlingen skal straks afbrydes hvis disse symptomer opstår.

Læs mere i EMA's pressemeddelelse: [European Medicines Agency recommends changes in use of leukaemia medicine Iclusig \(ponatinib\) in order to minimise risk of blood clots.](#)

Indikation for Iclusig®

Iclusig® er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- Kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase, accelereret fase eller blastær fase, der er resistent over for dasatinib eller nilotinib, der er intolerant over for dasatinib eller nilotinib, og til hvem videre behandling med imatinib ikke er klinisk relevant eller som har T315I-mutationen.
- Philadelphia-kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL), der er resistent over for dasatinib, der er intolerant over for dasatinib, og til hvem videre behandling med imatinib ikke er klinisk relevant eller som har T315I-mutationen.



Nyt fra EU

Alle patienter bør screenes for hepatitis B-virus (HBV) før behandling med rituximab (Mabthera®) påbegyndes

Det Europæiske Lægemiddelagenturs komité CHMP har besluttet på baggrund af en nylig analyse, at alle patienter – ikke kun risikopatienter – bør screenes for HBV, inden behandlingen med rituximab påbegyndes.

HBV-reakivering er set hos personer med positivt hepatitis B overfladeantigen (HBsAg) og hos personer med positivt kerneantistof (anti-HBc), selv i tilfælde, hvor HBsAg var negativ – særligt når rituximab administreres i kombination med steroider eller kemoterapi.

Der er set tilfælde af fulminant hepatitis, hvoraf nogle var med dødeligt udfald.

Ny anbefaling til læger:

- Alle patienter bør screenes for HBV (ikke kun risiko patienter) før påbegyndelse af behandling med rituximab inden for alle indikationer
- Patienter med aktiv hepatitis B-sygdom bør ikke behandles med rituximab
- Patienter med positiv hepatitis B-serologi bør henvises til en specialist inden for leversygdomme før behandling med rituximab påbegyndes. I løbet af behandlingen bør disse patienter overvåges og behandles for at forebygge HBV-reakivering.

Produktinformationen for MabThera® er blevet opdateret, og der er sendt breve ud til relevante læger med denne nye anbefaling. Se brevet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [liste over DHPC'er, der er sendt ud.](#)

Indikation for MabThera®

Non-Hodgkin-lymfom, kronisk lymfatisk leukæmi, reumatoid artrit, granulomatose med polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis.



Nyt fra EU

Klargøringsfejl skyld i overdosis af cabazitaxel (Jevtana)

Der er på EU-plan indberettet hændelser af overdosis med Jevtana, som har ført til alvorlige bivirkninger – herunder knoglemarvssuppression. Hændelserne af overdosis skyldtes en klargøringsfejl, hvor den faktiske dosis var 15-20 % højere end den ordinerede.

Også i Danmark er der indberettet hændelser af overdosis med Jevtana.

Vær opmærksom på doseringen ved klargøring af Jevtana

Cabazitaxel bliver leveret som koncentrat i et hætteglas sammen med et hætteglas med solvens. Koncentratet skal, inden det tilsættes infusionsopløsningen, først fortyndes med den medfølgende solvens til en koncentration på 10 mg/ml.

Hætteglassene er påfyldt et overskud for at kompensere for væsketab under klargøringen. Det vil sige, at dosis i glassene er højere, end den dosis der er angivet på glasset.

Derfor er det meget vigtigt, at hele indholdet af solvensen bliver overført til koncentratet for at få den rigtige koncentration af cabazitaxel. Hele

indholdet af solvensen er mere end det indhold, der er angivet på glasset – der er angivet en nominal værdi (4,5 ml) og ikke den reelle værdi (5,67ml).

Risiko ved overdosering

De forventede komplikationer af overdosering er forværring af bivirkninger såsom knoglemarvssuppression og gastrointestinale lidelser.

Opmærksomhed ved brug af automatiseret softwaresystem til klargøring

Hvis et automatiseret softwaresystem anvendes til fremstillingen, skal det sikres, at systemet er indstillet, så det tillader, at hele indholdet af solvenshætteglasset udtages for tilsætning til koncentrathætteglasset, så det sikres, at koncentrationen bliver 10 mg/ml.

Sundhedsstyrelsen er blevet informeret af indehaveren af markedsførings-tilladelsen omkring endnu en klargøringsfejl, hvor der indtastes i de automatiserede softwaresystemer vægten angivet på hætteglasset med koncentrat (60 mg) og ikke den reelle vægt i hætteglasset (73,2 mg).

Der er sendt breve ud til hospitalsapotekerne samt til relevante læger med ovenstående information. Se brevet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

[liste over DHPC'er, der er sendt ud.](#)

Produktresumeeet vil blive opdateret for at sikre, at vejledningen omkring klargøringen af Jevtana ikke kan misforstås. Derudover er der ved at blive udarbejdet tiltag, der skal minimere risikoen for fejl fremover.

Jevtana er på EU's liste over medicin under supplerende overvågning.

Indikation for Jevtana

Jevtana er, i kombination med prednison eller prednisolon, indiceret til behandling af metastatisk hormon-refraktær prostatacancer (mHRPC) hos patienter der tidligere er blevet behandlet med et regime indeholdende docetaxel.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Ciprofloxacin og risiko for senesygdomme

Sundhedsstyrelsen modtog i september måned modtaget en bivirkningsindberetning om en ældre mand, som otte dage efter opstart af behandling med ciprofloxacin mod lungebetændelse, udviklede smerter i den ene achillessene. Det viste sig, at der var opstået en partiel ruptur i senen. Patienten er i dag i bedring.

Indberetninger om senesygdomme i forbindelse med behandling med ciprofloxacin

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 33 indberetninger om senesygdomme som formodede bivirkninger til behandling med ciprofloxacin. I indberetningerne er bivirkningerne beskrevet som tendinit, seneruptur, smerter i senen, seneskade mv.

Som læge skal du være opmærksom på:

- Allerede inden for de første 48 timer efter start af behandlingen med ciprofloxacin kan der forekomme tendinitis og seneruptur (specielt af achillessenen), af og til bilateralt. Inflammation og rupturer af senerne kan forekomme selv flere måneder efter endt behandling med ciprofloxacin. Risikoen for tendinopati er højere hos ældre patienter og hos patienter, som samtidig behandles med kortikosteroider.
- Ved tegn på tendinitis (fx smertefuld hævelse eller inflammation) skal behandlingen med ciprofloxacin seponeres.
- Ciprofloxacin bør generelt ikke bruges til patienter, som tidligere har haft senesygdomme relateret

til behandling med quinoloner. Ciprofloxacin kan dog i meget sjældne tilfælde ordineres til behandling af visse alvorlige infektioner efter mikrobiologisk dokumentation af den kausale organisme og en vurdering af risici og fordele. Dette gælder især, hvis standardbehandlingen har svigtet, eller der er bakteriel resistens, hvor de mikrobiologiske data berettiger anvendelsen af ciprofloxacin.

- Ciprofloxacin skal bruges med forsigtighed til patienter med myasthenia gravis.

Se indikationen for ciprofloxacin på: www.produktresume.dk.

OBS: Sundhedsstyrelsen anbefaler at begrænse forbruget af dette antibiotikum, se [Sundhedsstyrelsen vejledning om ordination af antibiotika](#).

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

Brugen af medicin mod kønsvorter er faldende for unge under 20 år

I juni 2013 blev et dansk studie publiceret elektronisk i tidsskriftet "*Clinical Infectious Disease*". Undersøgelsen viste, at vaccinen mod human papillomavirus (HPV) havde en god effekt på kønsvorter hos piger. Et andet dansk studie publiceret i *ACTA Dermato-Venereologica*, i oktober 2013, viste også en reduktion i forekomsten af kønsvorter hos drenge, især de unge drenge under 20 år¹. Tal fra Statens Serum Institut på www.medstat.dk understøtter disse resultater, når man ser på brugen af medicin til behandling af kønsvorter.

Som medicinsk behandling af kønsvorter anvendes antiviral medicin indeholdende podophyllotoxin (Condylone® og Wartec® (afreg. sept. 2012)) eller imiquimod (Aldara). Den medicinske behandling skal initieres med podophyllotoxin, og lægemiddelstoffet er også det mest anvendte af de to lægemiddelstoffer på markedet. Forbruget af podophyllotoxin hos de unge under 20 år har været kraftigt stigende indtil 2009, hvorefter kurven knækker. I tabel 1 ses, at antallet af unge under 20 år, der indløser recept på denne medicin, udgjorde 3.292 i 2009, og på bare tre år er antallet faldet til 752. Der er således sket en reduktion i antallet af brugere af denne antivirale medicin hos denne population med 77 %. Det markante fald i forbruget falder tidsmæssigt sammen med introduktionen af HPV-vaccinen, som blev en del af børnevaccinationsprogrammet fra 1. januar 2009.

Hos de unge under 20 år ses der også et markant fald i forbruget af

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
14 år	23	30	26	30	34	40	22	14	19	11
15 år	47	78	88	99	112	141	120	49	42	27
16 år	120	169	191	238	308	373	285	129	62	41
17 år	236	293	344	413	519	608	657	395	160	82
18 år	376	400	494	572	723	909	1000	768	409	153
19 år	503	568	722	790	880	1089	1208	1026	840	438
I alt	1305	1538	1865	2142	2576	3160	3292	2381	1532	752

Tabel 1. Antallet af unge under 20 år, der har indløst recept på podophyllotoxin.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
14 år	8	13	7	9	8	15	19	10	6	6
15 år	11	11	10	15	17	18	19	7	1	3
16 år	5	8	15	13	20	24	22	10	4	3
17 år	12	12	21	24	27	27	32	28	9	14
18 år	23	17	27	36	61	39	45	44	22	11
19 år	15	20	40	44	46	74	74	51	48	24
I alt	74	81	120	141	179	197	211	150	90	61

Tabel 2. Antallet af unge under 20 år, der har indløst recept på imiquimod.

den mindre anvendte medicin Aldara (imiquimod) (tabel 2).

Det markante fald i forbruget af podophyllotoxin ses både hos drenge og piger med hhv. 71 % og 81 % i perioden 2009 til 2012 (figur 1). Kun ca. 1 % af drengene i alderen 12-26 år er blevet vaccineret², så det store fald i forbruget hos drenge kan betyde, at smitterisikoen er blevet mindre.

Det kraftige fald i forbruget af den antivirale medicin mod kønsvorter kan

måske forklares ved andre faktorer som fx, at der de seneste år hyppigere er anvendt alternative behandlingsmetoder som frysning, operation eller laserbehandling. Men ser man på forbruget af de antivirale midler hos andre aldersgrupper, ses imidlertid langt fra samme fald i forbruget af de antivirale midler, som er set hos de helt unge under 20 år, se figur 2. Data over vaccinationstilslutning til HPV-vaccinen viser, at cirka 80-90 % af alle piger født i årene 1993 til 1999 har modtaget alle tre doser af vaccinen³. For piger

1 Sandø N, Kofoed K, Zachariae C, Fouchard J. A Reduced National Incidence of Anogenital Warts in Young Danish men and Women after Introduction of a National Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination Programme for Young Women – An Ecological Study.

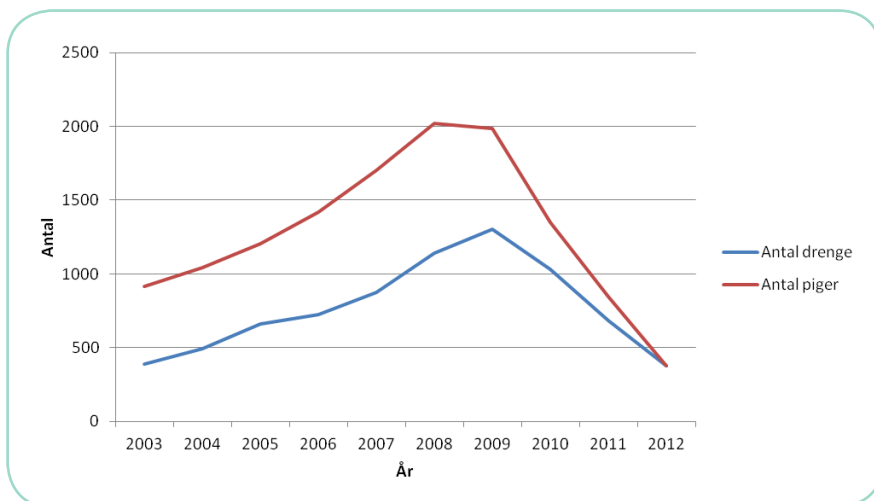
2 http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2013/2013_11_HPV-vaccinerede%20drenge.aspx



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

og kvinder, der selv skal betale for vaccinen, er dækningsgraden meget mindre (<30 % for mindst 1 dosis)⁴.

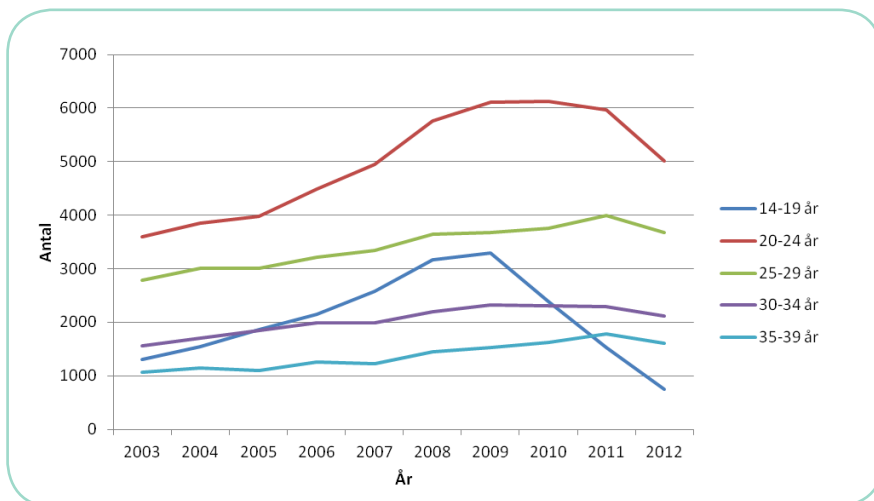
På baggrund af publicerede studier og forbrugsdata ser det allerede nu ud til, at indførelse af HPV-vaccinen i børnevaccinationsprogrammet har haft en god effekt på forebyggelsen af kønsvorter. Effekten af vaccinen kan ses så tidligt, da inkubationstiden for kønsvorter gennemsnitlig er 3 måneder.



Figur 1. Antallet af piger og drenge under 20 år, der har indløst recept på podophyllotoxin.

3 <http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning.aspx>

4 Maria Blomberg, Christian Dehlendorff, Christian Munk and Susanne K. Kjaer. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papilloma-virus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clinical Infectious Disease* 2013; 57 (7): 929-34.



Figur 2. Antallet af personer i aldersgrupperne under 20 år, 20-24 år, 25-29 år, 30-34 år, der har indløst recept på podophyllotoxin.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Bisphosphonater/denosumab og risiko for kæbenekrose

Kæbenekrose (Osteonecrosis of the Jaw) (ONJ) er en alvorlig knogle-sygdom, der ledsages af smerter og inflammation samt eventuel infektion og fisteldannelse sekundært til blottelse af knoglevævet.

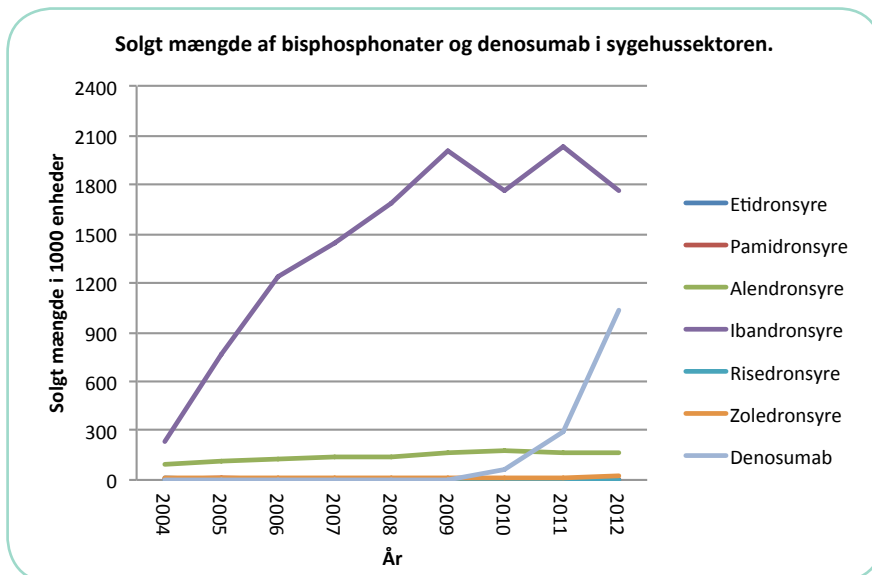
Sundhedsstyrelsen har i den senere tid modtaget flere bivirkningsindberetninger om kæbenekrose i forbindelse med behandling med bisphosphonater. Emnet er tidligere omtalt i *Nyt Om Bivirkninger 18. februar 2010*, men på grund af et større antal nye indberetninger og et stigende forbrug af bisphosphonater og denosumab, har vi i Sundhedsstyrelsen foretaget en fornyet gennemgang af risikofaktorer og forebyggende tiltag.

Danske bivirkningsindberetninger vedrørende ONJ

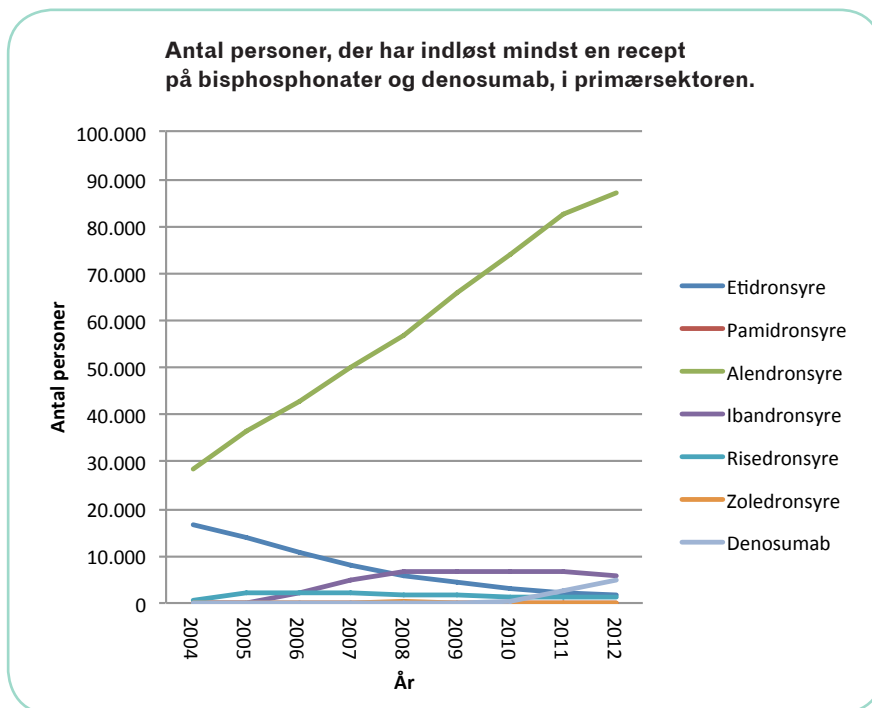
I perioden januar 2004 til juli 2013 har Sundhedsstyrelsen modtaget 95 indberetninger om ONJ i forbindelse med behandling med bisphosphonater eller denosumab. Størstedelen af indberetningerne vedrører cancerpatienter, men enkelte indberetninger vedrører patienter med osteoporose.

Forbrug af bisphosphonater og denosumab¹ i sygehus- og primærsektoren

Figur 1 viser, at salget af ibandronsyre er steget fra 234.000 enheder i 2004 til 1,7-2 millioner enheder i 2009, hvorefter salget ikke er steget yderligere. Det gør ibandronsyre til det mest solgte bisphosphonat i sygehussektoren, selvom også salget af denosumab, som blev godkendt i 2010, er steget betydeligt igennem det seneste år. Ibandronsyre og denosumab anvendes i sygehussektoren til behandling af osteoporose og forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos



Figur 1. Solgt bisphosphonater og denosumab i DDD i sygehussektoren i perioden 2004 til og med 2012. Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut.



Figur 2. Antal personer, der har indløst mindst en recept på bisphosphonater eller denosumab i primærsektoren i perioden 2004 til og med 2012. Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut.

1 Listen over markedsførte bisphosphonater og præparater med denosumab i Danmark kan ses i boksen.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

cancerpatienter. Derudover anvendes ibandronsyre, clodronat og pamidronat til behandling af hypercalcæmi forårsaget af tumorer. Zoledronsyre er indiceret til Paget Sygdom i knoglerne. Ibandronsyre og zoledronsyre er markedsført i Danmark som infusionsvæsker, der langt overvejende anvendes i sygehussektoren. Ibandronsyre er ligeledes markedsført som tabletter, som kan forklare anvendelsen i primærsektoren som osteoporosebehandling.

Figur 2 viser, som forventet, et anderledes salgsmønster i primærsektoren end i sygehussektoren. I primærsektoren har denusomab en meget lille salgsandel med 4.650 indløste recepter i 2012 mod 87.272 indløste recepter på alendronsyre/ alendronat. Antallet af indløste recepter på alendronat stiger i hele perioden fra 2004 til 2013, mens der observeres et fald i antallet af receptindløsninger på etidronsyre/etidronat. Ibandronsyre/ibandronat, der dominerer salget i sygehussektoren, udgør kun en lille del af salget i primærsektoren med knap 6.000 indløste recepter i 2012 – et forbrug, der har ligget stort set stabilt siden 2008. Ibandronat er markedsført som både tabletter og infusionsvæske, dette forklarer anvendelsen i primærsektoren som osteoporosebehandling. Denosumab er udelukkende markedsført som infusionsvæske.

Salget af zoledronsyre/ zoledronat, risendronsyre/ risedronat og pamidronsyre/ pamidronat er lille i begge sektorer.

Risikofaktorer for udvikling af kæbenekrose

En nyere metaanalyse har vist, at risikoen for at udvikle ONJ er lige stor ved behandling af cancerpatienter med enten bisphosphonater eller denosumab².

2 Prashanth Peddi et al 2013

3 CHMP assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw 2009.

Markedsførte bisphosphonater i Danmark:

Osteoporosebehandling:

Aclasta® (zoledronsyre)(også indiceret til behandling af Pagets sygdom i knoglerne) Infusionsvæske

Alendronat, Bonasol® (alendronat)	Tabletter
Fosama® (alendronat)	Ugetablet
Fosavanc® (alendronat, cholecalciferol)	Tabletter
Bonviva® (ibandronsyre)	Tabletter
IbamyI, Ibandronat, Ibandrostad (ibandronsyre)	Tabletter
Didronel (etidronat)	Tabletter
Optinate® Septimum, Risedronatnatrium, Risostad (risedronat)	Tabletter

Behandling af hypercalcæmi:

Zoledronsyre (zoledronsyre)	infusionsvæske
Bondronat®, lasibon (ibandronsyre)	Infusionsvæske
Bonefos (clodronat)	Tabletter
Pamidronatdinatrium (pamidronat)	Infusionsvæske

Markedsførte præparater med indholdsstoffet denosumab i Danmark:

Behandling af osteoporose og forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos voksne med knoglemetastaser fra solide tumorer:

Prolia (denosumab)	Injektionsvæske
--------------------	-----------------

Behandling af osteoporose og knogletab som følge af antihormonbehandling eller bilateral orkidektomi ved prostatacancer:

Xgeva (denosumab)	injektionsvæske
-------------------	-----------------

Andre kendte risikofaktorer for ONJ er:

- Cancer med knoglelæsioner.
- Behandling med de mest potente bisphosphonater (fx zoledronat).
- Intravenøs administration af bisphosphonater.
- Samtidig eller forudgående behandling med kortikosteroider, kemo-terapi, antiangiogen behandling eller stråleterapi af hoved- og hals-regionen.

- Lokale dento-alveolære kirurgiske procedurer.

Forebyggende tiltag for at minimere risikoen for kæbenekrose beskrevet i produktresumeeet

I alle produktresumeeerne for bisphosphonater og denosumab står risikoen for udvikling af ONJ samt mulige forebyggende tiltag beskrevet. Retrospektive studier har vist, at risikoen for



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

ONJ mindskes, hvis patienter inden behandling med bisphosphonater eller denosumab får et tandeftersyn, og hvis alle eventuelle tandbehandlinger afsluttes inden behandlingsstart, samt hvis administrationsintervallerne for intravenøse behandlinger øges³.

Ordinerende læger bør instruere patienten om følgende:

- Vigtigheden af at være ekstra omhyggelig med mundhygiejnen
- At patienten snarest muligt skal kontakte sin tandlæge, så der kan lægges en plan for forebyggende undersøgelser og behandling, for eksempel planlægning af hyppigere undersøgelser eller jævnlig flourbehandling, hvis dette skønnes nødvendigt
- At patienten oplyser tandlægen om evt. behandling med medicin – herunder brug af bisphosphonater eller denosumab, så tandlægen kan tage mulige forholdsregler mod kæbenekrose
- At patienten så vidt muligt afslutter større tandbehandlinger før behandling med bisphosphonater eller denosumab startes, og at patienten henleder tandlægens opmærksomhed på den pågående behandling med disse midler, hvis større tandbehandlinger bliver nødvendige under pågående behandling med bisphosphonat eller denosumab
- At afbrydelse af behandlingen med bisphosphonater eller denosumab forud for en tandbehandling ikke reducerer risikoen for kæbenekrose.

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

Nyt Om Bivirkninger bringer her artikel fra Weekendavisen den 25.-31. oktober 2013.

I den seneste tid er HPV-vaccinen Gardasil® blevet debatteret i forskellige medier, og vi har i Nyt Om Bivirkninger beskrevet vores arbejde med overvågningen af vaccinen og gjort status over bivirkningsindberetningerne. Senest har Weekendavisen bragt en forsideartikel med titlen "Forebyggelsens slæbebåde", som sætter hele debatten omkring HPV-vaccinen og vaccination i almindelighed i perspektiv. Vi har derfor valgt at bringe artiklen i dette nummer af Nyt Om Bivirkninger.

Forebyggelsens slæbebåde

Af Lone Frank

På nettet skorter det ikke på advarsler til unge piger. "Husk, at vi i den kommende uge begynder næste runde af historier om Gardasil og Cervarix," skriver en mand, der kalder sig Chandler Marrs på Facebook gruppen HPV Vaccine. Og fortsætter: "Når du deler din historie, får det andre til at tøve med at få vaccinen. Tak." Mens man venter på de personlige historier, deler en rasende kvinde et nyt videnskabeligt studie fra British Medical Journal. Artiklen afviser på baggrund af data fra en million skandinaviske unge, at vaccinen, der skal beskytte mod infektion med det HPV-virus, som står bag 70 procent af alle tilfælde af livmoderhalskræft, giver anledning til alvorlige bivirkninger. Kommentaren på Facebook lyder: "Bullshit!"

Det er interessant med vacciner. De udgør uafviseligt et af menneskehedens allerstørste sundhedsmæssige fremskridt og har reddet utalte millioner fra sygdom, følgevirkninger af sygdom og i sidste ende død. "Forebyggelsens slæbebåde" har den amerikanske epidemiolog og strategen bag udryddelse af koppevirus, William Foege, kaldt vaccinerne. Alligevel er de til stadighed et kontroversielt emne. Hvor man dårligt kan forestille sig en bevægelse, der kæmper ihærdigt mod brugen af kolesterolsænkende medicin eller psykofarmaka, finder man i mange lande en decideret anti-vaccinationslobby.

"Og den har skam praktisk betydning," siger David Hawkes, som er mole-

kylær virolog og vaccineforsker ved Melbournes Florey Institute.

Vaccine-modstand har således bevirket, at sygdomme som mæslinger og kighoste har fået en genkomst i visse vestlige lande, og at den livsfarlige polio lige nu spreder sig i flere udviklingslande.

"Årsagerne til vaccinemodstanden er mange og komplekse. Men det er som om vi har at gøre med en slags synde-buk på sundhedsområdet. Vacciner er blevet en holdeplads for nogle generelle utilfredsheder, som får lov at falde sammen og udløse protest," siger Hawkes og tæller på fingrene: "Der er mistilliden til medicinalindustrien, usikkerheden overfor lægestandens rolle i forhold til industrien og nogle steder en grundlæggende modvilje mod alt, der kommer fra statsligt hold."

Symptomer og årsag

HAWKES har brugt det meste af sin sommer på at debattere HPV-vaccinen. Det skete, da en diskussion om mulige alvorlige bivirkninger blussede op i en række lande i kølvandet på, at de japanske sundhedsmyndigheder trak deres officielle anbefaling af vaccinen tilbage.

"Vi stod midt i et paradoks," siger Hawkes. "Angrebene på vaccinen kom samtidig med, at amerikanerne kunne vise imponerende nye data for dens effektivitet."

I juni publicerede en gruppe fra Centers for Disease Control et studie, som viser, at vaccinen mellem 2006 og 2010 har halveret antallet af HPV-infektioner hos unge piger i USA. Det er sket selvom kun en tredjedel af amerikanske teenagepiger modtager den fulde vaccine på tre injektioner og har overrasket forskerne positivt. I kølvandet på offentliggørelsen bringer New York Times en række artikler om HPV-vaccinen og dens formodede evne til at forbygge ikke bare livmoderhalskræft, men også virus-relateret kræft i halsen hos både mænd og kvinder. På lederplads konkluderer man ligefrem: "Læger skal anbefale og forældre skal acceptere en vaccine, som kan redde tusindvis af liv".

Så hvorfor trækker japanerne deres anbefaling?

"De er traditionelt yderst forsigtige i forhold til vaccinationer," siger Hawkes. "Vaccinen er stadig til rådighed, og myndighederne mener den er sikker, men fordi man er i færd med nærmere undersøgelser af mulige bivirkninger, undlader man at anbefale aktivt."

Sagen er, at der i Japan, hvor 3,3 millioner kvinder har gennemgået HPV-vaccination, er indberettet 1968 mulige alvorlige bivirkninger. Forskellige symptomer fra hjertebanken og besvimelser til stærke kroniske smerter. Indtil videre er 43 tilfælde blevet efterforsket af en task force i sund-



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

hedsministeriet, men den har ikke fundet belæg for en sammenhæng med vaccinen. Samme mønster gør sig gældende i USA, påpeger Hawkes og to kolleger i en grundig gennemgang af de foreliggende data i det seneste nummer af tidsskriftet *Infections Agents and Cancer*. I USA er der givet 111 millioner doser, og anmeldte mulige alvorlige bivirkninger hos 0.03 procent, altså tre ud af titusind. Men som Hawkes understreger: "Der er ingen tilfælde, hvor man har påvist en årsagssammenhæng."

Det beroliger ikke kritiske organisationer som det danske Vaccinationsforum.

"Man laver jo bare et skøn over sandsynligheden for kausalitet og ikke en klinisk undersøgelse af de skadede," siger formand, sygeplejerske Else Jensen. Hun har kastet sig ind i den hjemlige diskussion af HPV-vaccinen, som blev skudt i gang midt i agurketiden. To unge piger optrådte på tv, hvor de grædende fortalte om kroniske lidelser, som de helt bestemt mener skyldes vaccinen. Symptomerne er generelle – smerter i muskler og led, svimmelhed, træthed – og selvom ingen læge foreløbig har kunnet identificere nogen sygdom, gik mediemøllen hurtigt i omdrejninger. Som BT hævdede i en overskrift: "400.000 piger i fare: HPV-vaccinen kan give alvorlige bivirkninger."

Efter omtalen væltede det ind med henvendelser hos Vaccinationsforum, og indtil videre har 25 kvinder indberettet et lignende diffust symptom-billede til Sundhedsstyrelsen. Her vurderer man alle indberetninger, men som Styrelsen skriver i seneste nummer af *Nyt Om Bivirkninger*, er det umuligt at tage stilling til en eventuel årsagssammenhæng uden en diagnose.

"Jeg er ikke i tvivl om, at der er tale om et særligt HPV-syndrom," siger Else Jensen, som nu arbejder målrettet på

at få vaccinen standset. "Og det bedømmer jeg ud fra, at jeg kan se nogle mønstre. Kvinderne har reaktioner fra tre store områder – immunsystemet, hormonsystemet og nervesystemet – og jeg tror overhovedet ikke på, det kan være tilfældigt opståede symptomer."

Sludder for en sladder

JAN Pravsgaard Christensen, som er professor i immunologi ved Københavns Universitet, kalder den specifikke kritik af HPV-vaccinen "uvidenskabelig". Og han peger samtidig på en generel problemstilling i vaccine-debatten. "Hver gang man spørger til dokumentation fra diverse vaccine-kritiske organisationer, får man en sludder for en sladder. De kan stille op i medierne med noget anekdotisk og en generel mistænkeliggørelse, hvorimod jeg som forsker afkræves med håndfast dokumentation. Jeg bliver typisk bedt om at garantere, at en given vaccine ikke er årsag til symptomer hos en given patient."

Den slags garantier er i sagens natur umulige. Som Kåre Mølbak, der er overlæge og afdelingschef ved Statens Seruminstitut, understreger, er ingen vacciner risiko- eller bivirkningsfrie. "Det handler om at stimulere immunsystemet, og mennesker er ikke fysiologisk ens. Der vil altid være nogle, der udvikler en uheldig og uhensigtsmæssig immunreaktion."

Og når vacciner til stadighed overvåges er det for at fange mulige effekter, som kan vise sig i forbindelse med stor udbredelse eller uforudsete lokale omstændigheder. Det sidste så man med vaccinen mod H1N1 influenza, Pandemrix, som blev brugt globalt i 2009, men som mistænkes for at have påført omkring 300 børn i Finland og Sverige den sjældne neurologiske lidelse narkolepsi.

"Kun i de lande er der en overhyppighed af sygdommen blandt vaccine-rede, og finske immunologer arbejder

nu på at belyse mekanismen. Teorien er, at et andet virus har cirkuleret samtidig med vaccinationen og påvirket børnenes immunsystem," siger Mølbak, og understreger, at "der endelig skal være plads til en åben debat om vacciner".

Noget tyder dog på, at egentlig debat med den organiserede vaccinekritik kan være vanskelig. Især fordi internet og sociale medier giver mulighed for dels at samles, dels at isolere sig. Det ser man allerede i den tidligste undersøgelse af fænomenet publiceret i *Journal of Medical Internet Research* i 2005, hvor forskere fra Pittsburgh School of Medicine analyserede hundredvis af hjemmesider og fandt klare mønstre. For det første fremsætter man "alvorlige beskyldninger", typisk anklager om, at en vaccine udløser en sygdom. Eksempler er autisme, sclerose og vuggedød. Dernæst sørger man for generelt at sværte fortalere for vacciner, og endelig linker hjemmesiderne i ekstremt høj grad til hinanden og skaber dermed et ekkokammer, hvor man kan færdes i fred og bekræfte hinanden.

"Der er flere typer underliggende motivationer i vaccinekritikken," siger, antropolog Ayo Wahlberg. Han medvirker, som lektor ved Københavns Universitet, i en større kortlægning af videnskabelige kontroverser, hvor blandt andet HPV-vaccinen er under lup. "Vi ser én gruppe mennesker, som har en generelt kritisk tilgang til mainstream medicin og sværger til alternativer. De betragter typisk vaccination som endnu et eksempel på 'skadelig kemi', vi putter i os."

Men så snart en konkret debat blusser op, ser man ifølge Wahlberg, at der også er noget bredere i spil.

"Kernen er usikkerhed i den faglige debat. Diskussioner, som før i tiden blev holdt inden for de lægelige konferencers lukkede døre, føres nu ude i



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

medierne og er tydelig for os alle. Usikkerheden i forhold til vacciner kommer fra, at man altid står overfor et antal mulige bivirkninger, men aldrig rigtig kan finde en kausalitet. Samtidig er vores tolerance for risiko i det hele taget meget lav. Man skal gøre noget ved enhver risiko, ellers er man uengageret. Så finder man en dissident i det faglige miljø og gør vedkommendes påstande til omdrejningspunkt for sin kritik og modstand."

Vaccinen mod mæslinger

ET godt eksempel er den foreløbig mest "succesfulde" anti-vaccinekampagne, som i godt ti år har været ført mod den såkaldte MFR-vaccine. Vaccinen, der gives til småbørn for at beskytte mod mæslinger, fåresyge og røde hunde, blev af den britiske læge Andrew Wakefield kædet sammen med autisme. Det gjorde han i 1998 med et studie publiceret i The Lancet, og selvom det var baseret på bare 12 børn, lykkedes det de britiske medier at piske en stemning op, som bredte sig internationalt. Store undersøgelser på blandt andet skandinaviske data modsagde påstandene meget klart men trængte ikke igennem støjen, som gerne var personlig og emotionel.

I USA var videnskaben blandt andet oppe mod model og mor til en autistisk dreng, Jenny McCarthy, og organisationen Generation Rescue, som var og er hidsige bannerførere for at forældre afstår fra vaccination af deres børn. De og andre aktivister har typisk peget på, at vaccinen indeholdt det kviksølvbaserede tilsætningsstof Thimerosal.

"Ganske vist var der mindre kviksølv i en dosis MFR-vaccine end i en sandwich med tun," bemærker David Hawkes. "Og da man fjernede Thimerosal fra vaccinen, så man ikke efterfølgende et fald i antallet af autistiske børn. Men myten består."

Selv til trods for, at Andrew Wakefield i dag er frataget sin ret til at praktisere, og hans resultater grundigt diskrediterede efter The Lancet har trukket den oprindelige artikel tilbage, fordi den viste sig at indeholde både stærkt selektive og direkte fabrikerede data. Det skete i 2010, og året efter kaldte en artikel i Annals of Pharmacotherapy hele MFR-sagen for: "De seneste hundrede års mest skadelige medicinske svindelaffære." Skadelig fordi den har bevirket, at vaccinationsgraden blandt småbørn er faldet i en række vestlige lande. Mest i Storbritannien, hvor man omkring årtusindskiftet så et drop fra 92 procent til 73 og i visse dele af London bare 50 procent. Både her, i USA og i Holland har man siden set epidemier af især mæslinger med tilhørende følgesygdomme og enkelte dødsfald.

I Norge og Sverige er vaccinationsgraden stadig oppe over 95 procent, mens den herhjemme er dykket til 90. Og det er faktisk for lavt til, at vi kan forvente flokimmunitet for mæslingevirus. Det vil sige, at der ikke er tilstrækkeligt mange vaccinerede til at forhindre spredning af smitte blandt de ikke-vaccinerede, hvis den skulle opstå.

"Man skal gøre sig klart, at man *tilvælger* en risiko for sine børn ved at fravælge vaccination," understreger Jan Pravsgaard Christensen. "Får de børnesygdomme kan de også få følgevirkninger, og måske får de disse sygdomme i voksenalderen, hvor følgevirkningerne er særligt alvorlige." Røde hunde hos gravide kvinder fører til abort, og fåresyge hos voksne mænd kan gøre dem sterile.

"Jeg tror modstanden har meget at gøre med, at vi ikke oplever effekten af en vaccine. Man lægger ikke mærke til, at man har *undgået* en sygdom, og nu har vi hele generationer, der er gennemvaccineret og vokset op uden børnesygdomme," fortsætter Pravsgaard Christensen.

Og Mølbak tilføjer: "Når en vaccine virker så godt, at en given sygdom forsvinder, ser man jo udelukkende bivirkningerne. På den måde er vacciners succes næsten deres egen værste fjende."

MEN også kun næsten, for de findes værre. Således ser det ud til, at den dødelige poliovirus, som giver børnelammelse, kan komme til at brede sig igen på grund af politisk og religiøst baseret modstand mod vaccination.

I Nigeria, hvor virus er endemisk, begyndte konservative muslimske ledere i 2001 at opfordre til en boykot af polio-vaccination af børn, fordi de mener, den er et vestligt plot for at sterilisere muslimer. Delstaten Kano suspenderede vaccination i månedsvis, sygdommen spredte sig til nabolande, hvor den ellers var udryddet, og Nigeria selv har siden haft flere udbrud med betydelige dødstal. Så sent som i februar blev sundhedsarbejdere, som forsøgte at udlevere vaccine, skudt ned i Kano.

Lige nu sker det samme i stammeområderne i Pakistans nordlige Waziristan, som oplever et udbrud af polio. Med samme begrundelse som i Nigeria arbejder det lokale Taleban ihærdigt på at forhindre vaccination af børn, og både sundhedspersonale og det politi, der skal beskytte dem er blevet dræbt. Indsatsen menes foreløbig at have kostet dusinvis af børn deres førlighed, og test af kloakvand i flere af Pakistans større byer viser, at virus nu spreder sig til områder, der hidtil har været fri for den.



Kort nyt

Partier af NovoMix®30 FlexPen® er tilbagekaldt

En produktionsfejl i partier af insulinmedicinen NovoMix®30 FlexPen®, hvor der er for meget eller for lidt indhold af insulin, kan medføre øget risiko for hypoglykæmi eller hyperglykæmi.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen Novo Nordisk har derfor tilbagekaldt udvalgte batches af NovoMix®30 FlexPen® hos grossister, apoteker og patienter.

Kun få batches med fejl

Novo Nordisk oplyser, at kun 0,14 % af ampullerne indeholder en forkeret mængde insulin. Men i de berørte penne kan indholdet af insulin variere fra 50 procent til 150 procent af det angivne antal insulinenheder.

Råd til læger:

- Patienter, der er i behandling med de berørte batches af NovoMix®30 FlexPen®, bør snarest skiftes til batches, der ikke er berørt af tilbagekaldelsen, eller – hvis dette ikke er muligt – til anden behandling.

Patienter skal opfordres til selv at tjekke batchnummeret/lotnummeret på NovoMix®30 FlexPen®.

NovoMix®30 FlexPen®-batches med fejl:

Varenummer: 006024

Batch nr. og udløb:

CP51098	10/2014
CP50915	10/2014
CP50412	07/2014

Varenummer: 500814

Batch nr. og udløb:

CP50904	10/2014
CP50650	07/2014
CP51097	10/2014
CP50641	07/2014

Varenummer: 016361

Batch nr. og udløb:

CP5109500	10/2014
CP5090400	10/2014
CP5090401	10/2014
CP5090402	10/2014
CP5090403	10/2014
CP5065000	07/2014
CP5065001	07/2014
CP5064100	07/2014

NovoMix® er et insulinprodukt, som anvendes til behandling af diabetes. Det aktive stof i NovoMix® er insulin aspart. NovoMix® sælges i forfyldte penne (FlexPen®) og ampuller (Penfill®).

NovoMix®30 indeholder 30 % hurtigtvirkende insulin aspart og 70 % middellangt virkende insulin aspart.

Det skønnes, at ca. 15.000 patienter i Danmark er i behandling med NovoMix®30 FlexPen®.

De øvrige styrker af NovoMix® er ikke berørt af produktionsfejlen.



Kort nyt

Indberetning af bivirkninger til Sundhedsstyrelsen

Læger har ifølge bekendtgørelse nr. 826 pligt til at indberette alle alvorlige¹ bivirkninger til Sundhedsstyrelsen senest 15 dage efter, at de får en formodning herom. Derudover har læger pligt til at indberette alle uventede bivirkninger og alle bivirkninger, som er forårsaget af ny medicin – det vil sige, medicin, der har været på markedet i under to år.

15 dages indberetningspligten for alvorlige bivirkninger gælder således fra det tidspunkt, at lægen får en formodning om bivirkningen og altså ikke fra tidspunktet, hvor bivirkningen er opstået hos patienten. I visse tilfælde vil en formodning om en bivirkning hos en patient opstå med en vis forsinkelse – og nogle gange måske flere år efter, at patienten har oplevet bivirkningen. Disse bivirkninger skal også indberettes til Sundhedsstyrelsen.

Det er vigtigt at Sundhedsstyrelsen får information om alle bivirkninger

Sundhedsstyrelsen modtager og registrerer alle indberetninger om formodede bivirkninger. Det gælder også for indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger, der eventuelt måtte være indsendt senere en 15 dage efter, at lægen har fået en formodning herom.

Sundhedsstyrelsen er bekendt med, at der indimellem foretages systematiserede retrospektive gennemgange af journaler med henblik på at identificere bestemte diagnoser opstået i forbindelse med en given behandling. Det er vigtigt, at det også i disse tilfælde bliver indberettet, hvis blot der er en formodning om en sammenhæng mellem diagnosen og den medicin, patienten er blevet behandlet med.

Bedst mulige patientsikkerhed

Fristen på 15 dage er fastsat i bekendtgørelsen for at sikre, at Sundhedsstyrelsen får information om formodede alvorlige bivirkninger hurtigst muligt, og at Sundhedsstyrelsen dermed får det bedste grundlag for at reagere hurtigt på ny og vigtig viden om mulige bivirkninger.

¹ En bivirkning er alvorlig, hvis den:

- er dødelig
- er livstruende
- kræver hospitalsindlæggelse eller medfører forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse
- resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed
- medfører fosterskade eller medfødt anomali.



Kort nyt

Nyt Om Bivirkninger fylder 4 år

I november 2009 udkom Nyt Om Bivirkninger for første gang. Det betyder, at vi i år kan fejre nyhedsbrevets 4 års fødselsdag sammen med godt 2700 abonnenter.

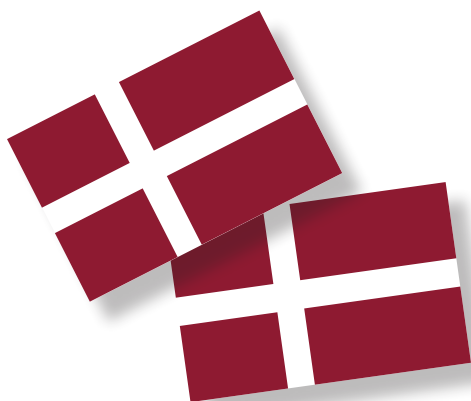
Det er blevet til mange forskellige artikler igennem de sidste fire år, der omhandler alt fra opdateringer af produktresumeer, nye mulige signaler og suspenderinger af medicin.

I 2013 har vi blandt andet bragt artikler om HPV-vaccinen Gardasil® mod livmoderhalskræft i *Nyt Om Bivirkninger 27. juni 2013*, *Nyt Om Bivirkninger 29. august 2013*, *Nyt Om Bivirkninger*

26. september 2013, om valproat og sikkerheden ved brug under graviditet i *Nyt Om Bivirkninger 25. april 2013* og en statusopgørelse fra studiet, der kortlægger forbruget og sikkerhedsprofilen for antikoagulantmidlet Pradaxa® – et studie, som Sundhedsstyrelsen udfører i samarbejde med Trombosecenter Aalborg *Nyt Om Bivirkninger 17. januar 2013*.

Vi er meget glade for den store interesse og den positive respons, vi får på nyhedsbrevet, og håber på, at interessen fortsat vil brede sig.

Tilmeld dig *Nyt Om Bivirkninger*.



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