

ÅRSRAPPORT

**Lægemiddelstyrelsens
årsrapport for overvågning
af bivirkninger 2011**



Indhold

- 3 2011 – lægemiddelovervågning under hastig fornyelse**
- 5 Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2011**
- 7 Top 5 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer og forbrugstal i 2011**
- 10 Top 5 over hyppigst indberettede vacciner og forbrugstal i 2011**
- 12 Fortsat stigning i antallet af bivirkningsindberetninger fra hospitalerne – bivirkningsindberetninger fra hospitalerne fra 2009 til 2011 fordelt på region**
- 14 Forsøg med bivirkningsmanager på Bispebjerg Hospital – bidrag fra lægemiddelkomiteen Region Hovedstaden
- 16 Regional retningslinje om observation og indberetning af bivirkninger ved lægemidler – bidrag fra lægemiddelkomiteen Region Midtjylland
- 17 Medicin under skærpet indberetningspligt og bivirkningsindberetninger 2011**
- 20 Handlingsplan I – indsatser i 2011**
- 20 Reager på bivirkninger – og hjælp med at gøre medicin mere sikker for alle – en landsdækkende kampagne rettet mod plejepersonalet i kommunerne
- 20 Samarbejde mellem Lægemiddelstyrelsen og faglige organisationer og netværk
- 21 Elektronisk overvågning af bivirkningsindberetninger
- 22 Nye tiltag i 2011 for bedre overvågning af bivirkninger**
- 22 Daglig gennemgang af alvorlige bivirkningsindberetninger
- 23 Fokusområder i 2011**
- 23 Sikkerheden ved behandling af gravide med antidepressive midler
- 24 Undersøgelse af sammenhængen mellem urinbaserede hormonpræparater og Creutzfeldt-Jakobs sygdom
- 26 En ny model til proaktiv overvågning af ny medicinsk behandling (Pradaxa®) – Lægemiddelstyrelsens samarbejde med Forskningens Hus, Aalborg Sygehus
- 28 Kvalitetssikring af Interaktionsdatabasen
- 29 Det internationale samarbejde på bivirkningsområdet i 2011**
- 30 Bivirkningsarbejdet i 2012**



2011 – lægemiddelovervågning under hastig fornyelse

Overvågningen af medicin blev i 2011 særligt præget af fem større aktiviteter:

- Den indledende fase for at gennemføre de nye EU-regler om lægemiddelovervågning
- Etableringen af langt størstedelen af vores nye IT-system til bivirkningshåndtering og analyse
- Vedtagelse og igangsætning af en ny handlingsplan for lægemiddelovervågning 2011 – 2013
- Evaluering af informationskampagne rettet mod hospitalslæger og lancering af informationskampagne rettet mod plejepersonale i kommunerne.
- Etablering af samarbejdsaftaler med Forskningens Hus, Aalborg Sygehus, Region Nordjylland og Statens Serum Institut.

De internationale forhandlinger om den nye lægemiddelovervågning blev efter længere tids drøftelser i EU afsluttet i december 2010, og de første forberedelser til at gennemføre bestemmelserne blev indledt gennem hele 2011. Der har været nedsat internationale arbejdsgrupper, som i februar 2012 har sendt vejledninger rettet både mod myndigheder og lægemiddelindustrien i høring. Der har været internationale forhandlinger om blandt andet arbejds gange i forhold til indberetning af bivirkninger fra medicinalfirmaerne direkte til den europæiske bivirkningsdatabase EudraVigilance. Offentliggørelsen af resultatet af disse forhandlinger er i gang. Endelig har vi i Lægemiddelstyrelsen deltaget i udarbejdelsen af de danske retsregler, som gennemfører en række af de nye EU-bestemmelser.

Forbedret IT-system til at håndtere og analysere bivirkningsindberetninger

I 2009 valgte Lægemiddelstyrelsen at samarbejde med den engelske lægemiddelstyrelse om et nyt IT-system til bivirkningshåndtering og analyse. I 2011 blev den del af systemet, som omhandler bivirkningshåndtering, for alvor taget i brug. Bivirkningsanalyzedelen blev leveret i december 2011 og vil i 2012 levere både bivirkningsanalyser og oversigter over bivirkninger i den danske bivirkningsdatabase til offentligheden. Med i købet har vi ikke alene fået et meget anvendeligt IT-system, men også et fagligt samarbejde med vores engelske kolleger fra MHRA, som er en af Europas største lægemiddelmyndigheder. Vi har fået stort udbytte af dette samarbejde og benytter i stor udstrækning kollegerne til faglig sparring.

Ny handlingsplan for arbejdet med overvågningen af bivirkninger

Efter en omfattende høring udsendte Sundheds- og Forebyggelsesministeriet i sommeren 2011 en ny handlingsplan for bivirkningsområdet. Handlingsplanen går fra 2011 til 2013, og hovedformålet med planen er at forbedre patientsikkerheden gennem en styrket lægemiddelovervågning og gennem tværsektorielt samarbejde mellem alle led i overvågningen og videreføre erfaringerne fra den første handlingsplan. Handlingsplanen har fire indsatsområder: Bedre IT-værktøjer, styrke faglig viden og udnyttelse af data, styrke udvikling af ny viden om lægemiddelsikkerhed og styrke samarbejdet mellem de forskellige interessenter.



Der er gennemført en række initiativer i regi af den nye handlingsplan, fx er der lavet en større gennemgang af Lægemedelstyrelsens eget bivirkningsarbejde, organisation og kvalitetssikring. I handlingsplanen er etableringen af en bivirkningsmanagerfunktion på landets hospitaler et særlig vigtigt punkt, som også Bivirkningsrådet har lagt betydelig vægt på. Et forslag, som der nu arbejdes videre med i samarbejde med Danske Regioner.

Fokus på øget indberetning af bivirkninger gennem målrettet information

Lægemedelstyrelsens landsdækkende bivirkningskampagne rettet mod hospitalslæger blev i 2011 evalueret. Kampagnen havde god effekt, men behovet for gentagelser er fortsat til stede. Som supplement til kampagnen blev der i 2011 i samarbejde med Lægeforeningen og Lægemedelindustriforeningen også udviklet et e-læringsprogram for læger med henblik på yderligere at øge opmærksomheden på indberetningen af bivirkninger. Informationsarbejdet fortsætter, og var i 2011 rettet mod plejesektoren, hvor der også blev udviklet særligt materiale i samarbejde med KL, FOA og Dansk Sygeplejeråd.

Samarbejde med forskningsinstitutioner

Med de forbedrede muligheder for at analysere på bivirkningsdata, er der nu også et bedre grundlag for at gennemføre mere omfattende analyser af særlige problemstillinger. Derfor har Lægemedelstyrelsen, efter drøftelse i Bivirkningsrådet, indgået et samarbejde med Forskningens Hus ved Aalborg Sygehus, Region Nordjylland og med Statens Serum Institut, hvor fokus er på registerundersøgelser.

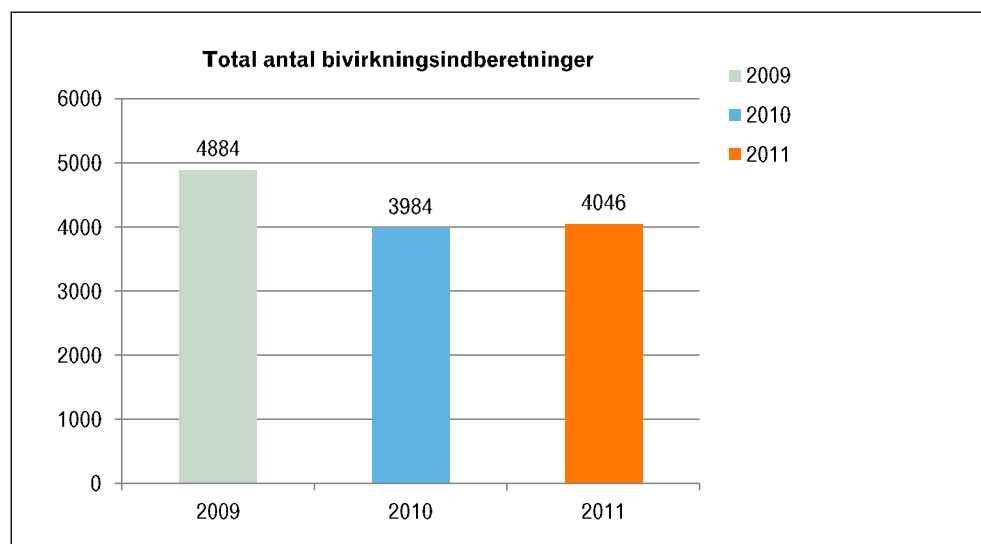
Bivirkningsrådet – inspiration og sparring i arbejdet med bivirkninger

Der har i 2011 været afholdt fire møder i Bivirkningsrådet. Rådet har blandt andet drøftet den nye lovgivning, afslutningen af den gamle handlingsplan og udformning af den nye handlingsplan, generisk ordination, bivirkningsproblemstillinger ved SSRI, paracetamol, NSAID og mange andre forhold. Rådet har endvidere drøftet prioriteringen af Lægemedelstyrelsens større udredningsarbejder. Rådet har igen i 2011 været en livlig medspiller, som har givet inspiration til en række aktiviteter.



Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2011

Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2011



Figur A. Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2011.

I 2011 modtog vi i alt 4046 bivirkningsindberetninger. Heraf blev 2434 – ca. 60% – af indberetningerne klassificeret som alvorlige.

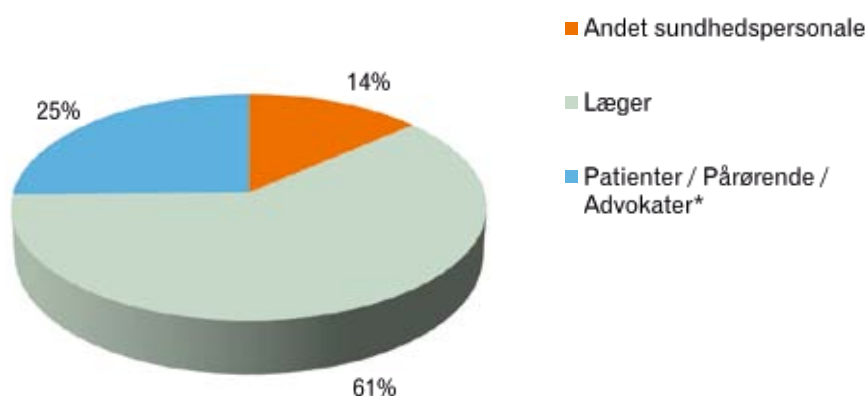
Antallet af bivirkningsindberetninger var i 2011 stort set identisk med antallet af indberetninger i 2010. Set med danske øjne var 2009 et helt specielt år med usædvanligt mange bivirkningsindberetninger. En af forklaringerne på dette var de mange indberetninger vedrørende Pandemrix®, Gardasil® og Eltroxin®, som bivirkningsarbejdet i 2009 var stærkt præget af. De tre produkter stod i 2009 alene for knap 1000 indberetninger, der svarer til næsten en femtedel af det samlede antal indberetninger.

Se [Årsrapport for overvågning af bivirkninger 2009](#).

Den stigende kurve for bivirkningsindberetninger de seneste år tyder på, at udviklingen går i den rigtige retning, men vi vil i Lægemiddelstyrelsen fortsat have fokus på vigtigheden ved at melde bivirkninger, så kvaliteten af behandlingen med medicin til stadighed forbedres. Og som vi så i 2009, så kan et massivt fokus på medicin og bivirkninger stimulere indberetningen i væsentlig grad.



Bivirkningsindberetninger i 2011 fordelt på indberettertype



Figur B. Antallet af bivirkningsindberetninger i 2011 fordelt på indberettertype**

Også i 2011 var det lægerne, der indberettede flest bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen. Lægerne stod for 61% af indberetningerne, mens patienterne og deres pårørende stod for hver fjerde bivirkningsindberetning. 14% af indberetningerne kommer fra andet sundhedspersonale – først og fremmest sygeplejersker, farmaceuter og tandlæger. Denne fordeling er stort set identisk med fordelingen i 2010.

Det er forventeligt, at det er læger, der generelt melder flest bivirkninger. Udover at læger i kraft af deres arbejde har en faglig interesse i at melde bivirkninger, har lægerne også ifølge lægemiddellovgivningen pligt til at indberette alle alvorlige bivirkninger samt uventede formodede bivirkninger*** ved al medicin. Derudover er læger forpligtede til at indberette alle formodede bivirkninger de første to år efter markedsføringen af en ny medicin.

Andet sundhedspersonale, medicinbrugere og deres pårørende er ikke forpligtede til at melde bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, men de har muligheden.

Du kan melde bivirkninger ved medicin på www.meldenbivirkning.dk

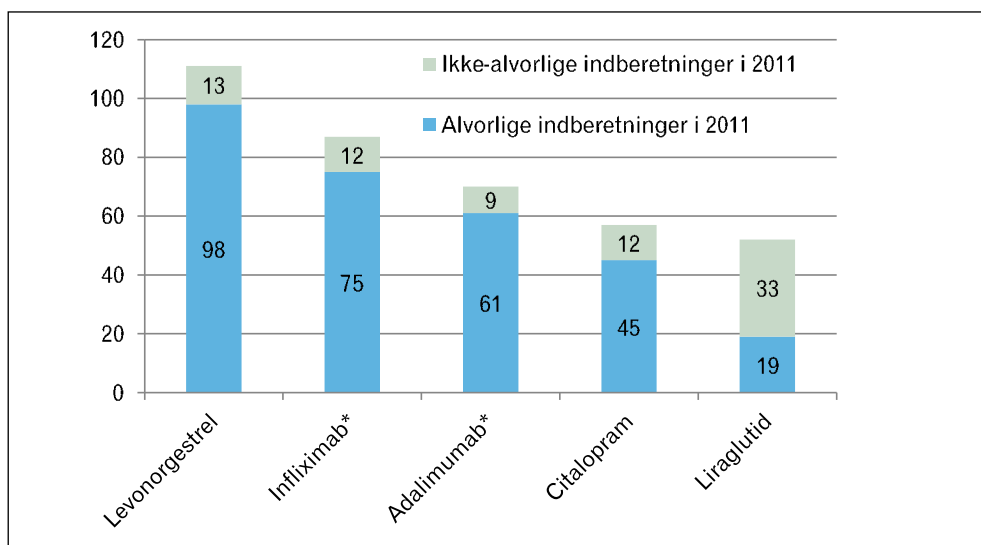
* Vi har valgt at inkludere indberetninger fra advokater sammen med indberetninger fra medicinbrugerne, da de indberetninger, der ligger i denne kategori er indberetninger, som vi modtager fra Patientforsikringen – og dermed er en sag, der repræsenterer en medicinbruger.

** Vi har flere indberetninger, hvor det er den samme indberetning, der går igen men med forskellig indberetter – såkaldte dubletter. Disse indberetninger er lagt sammen og tæller kun som én indberetning, men begge indberettere optræder i opgørelsen over indberettertype.

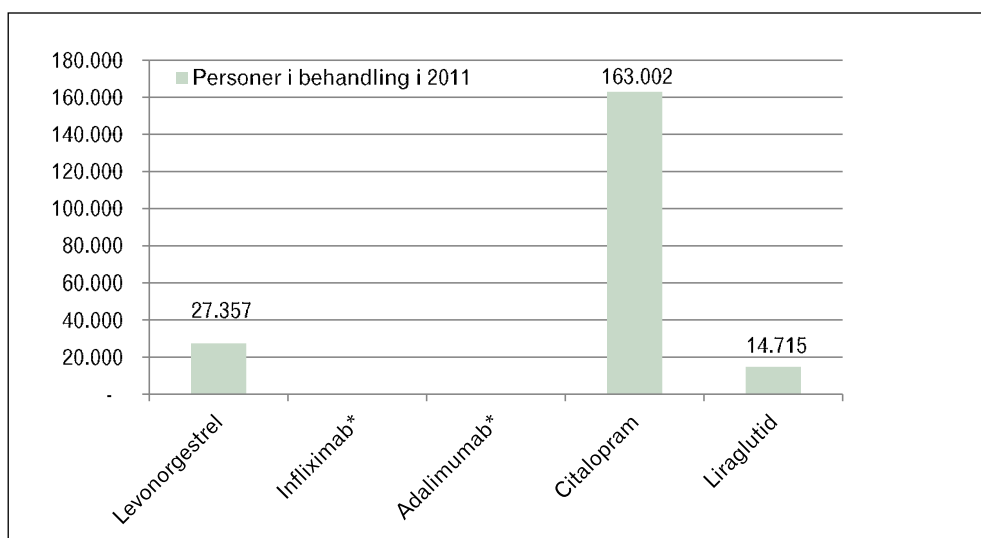
*** Uventede bivirkninger er bivirkninger, der ikke fremgår af medicinens produktresumé.



Top 5 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer og forbrugstal i 2011



Figur B. Top 5 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer med bivirkninger i 2011



Figur C. Antal personer i behandling med lægemiddelstoffer, der ligger på top 5 over hyppigst indberettede i 2011.

De fem lægemiddelstoffer, der blev indberettet flest bivirkninger ved i 2011, er vist i figur B. Antallet af bivirkningsindberetninger for lægemiddelstofferne skal ses i forhold til forbruget af medicin. Forbruget af de fem lægemiddelstoffer er vist i figur C. Antal personer



i behandling er beregnet som det antal personer, der har indløst mindst én recept på det pågældende lægemiddelstof i 2011.

Forbrugstallene er fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister. Nogle af lægemiddelstofferne (markeret med* figur s.8) bliver primært udleveret på hospitaler eller indkøbt til brug i praksis hos læger og/eller tandlæger og bliver derfor ikke udleveret til patienter på recept. Lægemiddelstyrelsen kender ikke det eksakte antal patienter i behandling med denne type medicin.

Levonogestrel (Mirena®)

Det største antal indberetninger i 2011 vedrørte lægemiddelstoffet levonorgestrel, hvor Lægemiddelstyrelsen modtog i alt 111 indberetninger.

Levonorgestrel er et gestagenhormon, der bruges enten alene eller i kombination med østrogen i en række forskellige typer svangerskabsforebyggende medicin. Opgørelsen her dækker kun medicin, hvor levonorgestrel er det eneste aktive indholdsstof, og medtager således ikke p-piller. Alle de indberettede bivirkninger omhandler medicinen med handelsnavnet Mirena®, der er en hormonspiral, der lægges op i livmoderen som svangerskabsforebyggelse. Mirena® har været markedsført i Danmark siden 1993 og er således ikke et nyt lægemiddel.

Størstedelen af indberetningerne i 2011, der omhandlede lægemiddelstoffet levonorgestrel, var kendte bivirkninger. Indberetningerne var i 98 ud af 111 tilfælde kategoriseret som alvorlige. De hyppigste bivirkninger er blandt andet blødning og forskubning/udstødelse af spiralen. Langt de fleste indberetninger er videregivet til Lægemiddelstyrelsen fra firmaet, der markedsfører Mirena®, og der er tale om en grad af stimuleret indberetning, fordi indberetningerne er kommet fra læger til firmaet via en "garanti-ordning", hvor firmaet refunderer en del af udgiften til spiralen, hvis det efter en lægelig vurdering findes nødvendigt at fjerne den.

Biologiske lægemidler, der indeholder infliximab (Remicade®) og adalimumab (Humira®)

De biologiske lægemidler Remicade® og Humira® – såkaldte TNF-alfahæmmere – udgør de næstmest indberettede lægemiddelstoffer. TNF-alfahæmmerne bliver brugt til behandling af alvorlige autoimmune lidelser, der rammer leddene eller tarmen, fx rheumatoid arthritis, colitis ulcerosa, Crohns sygdom og psoriasis arthrit. Disse lægemidler bliver kun ordineret, hvis anden medicin ikke har haft tilstrækkelig effekt.

I 2011 modtog Lægemiddelstyrelsen 87 indberetninger om infliximab og 70 indberetninger om adalimumab. De fleste af de indberettede bivirkninger for disse lægemidler blev kategoriseret som alvorlige, og de omhandlede velkendte symptomer, som fx infektion og allergiske reaktioner. Den relativt store andel alvorlige bivirkninger, skal ses i forhold til alvorligheden af de sygdomme, der blev behandlet.

Den relativt høje andel af indberetninger for disse lægemidler kan desuden også skyldes Lægemiddelstyrelsens samarbejde med den kliniske database DANBIO, der registrerer behandling med biologisk medicin.



Det er fortsat Lægemiddelstyrelsens vurdering, at der er en acceptabel balance mellem fordelene ved at have de biologiske lægemidler til rådighed for patientbehandlingen og ulemperne i form af risiko for bivirkninger.

Citalopram (Cipramil® m.fl.)

I 2011 var der i alt 57 bivirkningsindberetninger, der omhandlede antidepressiv medicin, der indeholder citalopram. Antallet af indberetninger skal ses i sammenhæng med antallet af patienter i behandling med denne medicin – i 2011 var 163.000 patienter i behandling, hvilket er væsentlig højere end for de øvrige lægemiddelstoffer på top 5-listen.

Der var i 2011 særligt fokus på brugen af antidepressiv medicin under graviditet, og en del af de indberettede bivirkninger omhandler symptomer eller medfødte sygdomme hos nyfødte efter moderens behandling med citalopram under graviditeten.

Der er også indberettet tilfælde af hjertearytmier hos patienter i behandling med citalopram. EU's bivirkningskomité, PhVWP, vurderede i 2011, at citalopram kan påvirke hjerterytmen – specielt ved høje doser, og der blev derfor i oktober 2011 fremsat nye anbefalinger, hvor den maksimale dosis for medicin med citalopram blev sænket.

De hyppigst indberettede bivirkninger var kvalme, mavesmerter og diarré, hvilket er almindelige og kendte bivirkninger ved medicinen. Der er også indberettet tilfælde af selvmordstanker og selvmordsforsøg hos patienter i behandling med citalopram, hvilket kan være en bivirkning ved medicinen, men er samtidig også en kendt del af symptombilledet for svære depressioner.

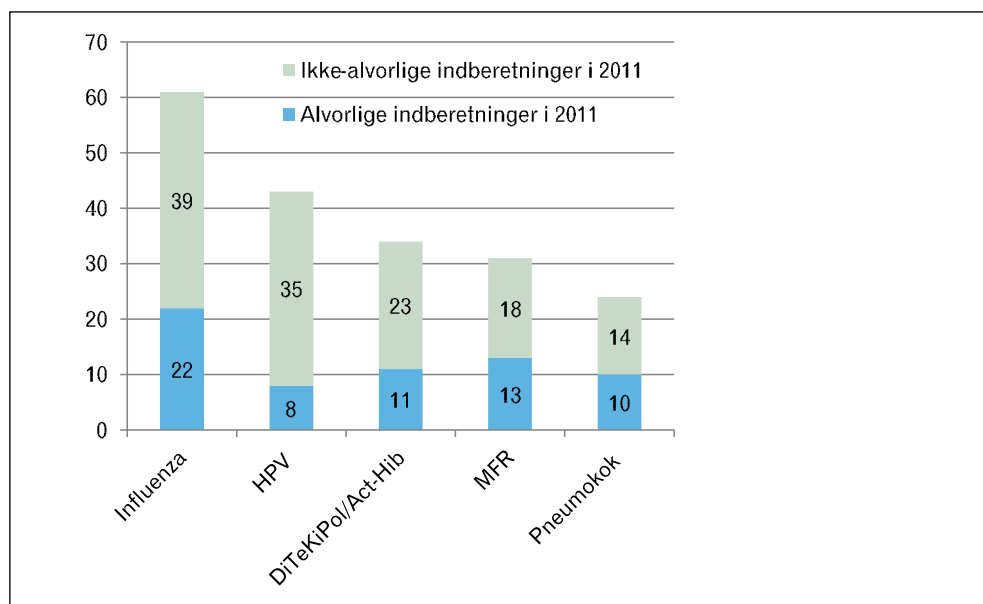
Lægemiddelstyrelsen vil fortsat nøje følge udviklingen i brugen af antidepressiv medicin.

Liraglutid (Victoza®)

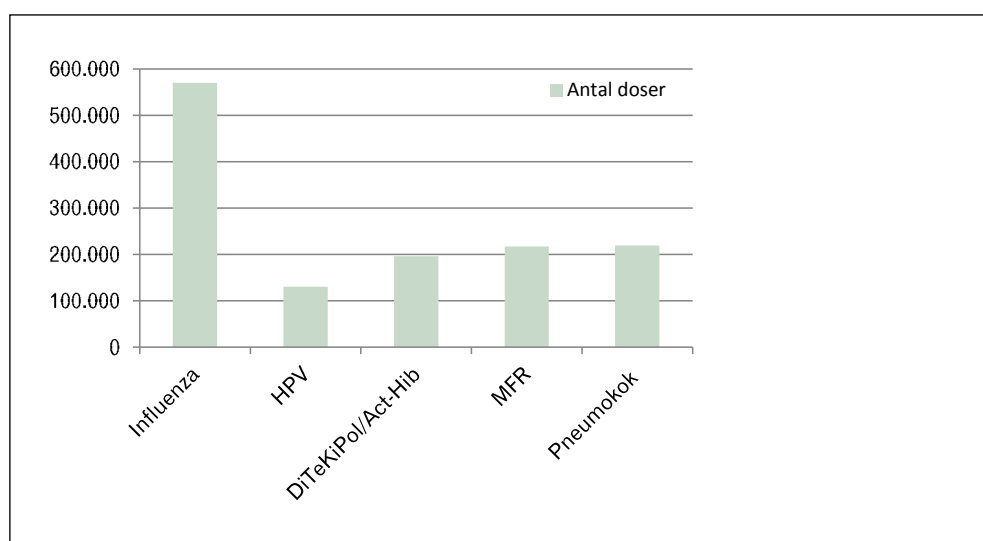
Lægemiddelstyrelsen modtog sidste år 52 indberetninger, der drejede sig om bivirkninger ved brug af Victoza®. Liraglutid er godkendt til behandling af type-2 sukkersyge og er ny medicin, der har været på markedet i Danmark siden juli 2009. Liraglutid er således stadig underlagt skærpet indberetningspligt, og antallet af patienter i behandling er stigende. Størstedelen af indberetningerne vedrørende liraglutid var ikke alvorlige. De hyppigst indberettede bivirkninger i 2011 var kvalme, diarré og hovedpine, der alle står i produktresuméet som kendte og meget almindelige bivirkninger ved medicinen.



Top 5 over hyppigst indberettede vacciner og forbrugstal i 2011



Figur D. Top 5 over hyppigst indberettede vacciner med bivirkninger i 2011.



Figur E. Antal af udleverede doser af vacciner, der ligger på top 5 over hyppigst indberettede i 2011.

De fem hyppigst indberettede vacciner i 2011 er vist i figur D. Generelt er der langt færre vacciner på markedet end konventionel medicin, men til gengæld bliver mange personer



vaccineret i forbindelse med forskellige vaccinationsprogrammer. Set i lyset af den store eksponering er antallet af bivirkningsindberetninger, der vedrører vacciner, generelt lavt.

Antal vaccinerede personer

Lægemiddelstyrelsen har ikke eksakte tal for antal vaccinerede personer i forbindelse med vaccinationsprogrammer, men Statens Serum Institut har oplyst antallet af udleverede doser. Tal fra Statens Serum Institut er vist i figur E. Tallene for vaccinerne er udtryk for, hvor mange doser vaccine der er udleveret, og det er ikke nødvendigvis det samme som antal vaccinerede personer. Flere vacciner bliver givet flere gange til samme person, som det fx er tilfældet for vaccinerne i børnevaccinationsprogrammet.

Influenzavacciner (sæsoninfluenza samt Pandemrix®)

De hyppigst indberettede vacciner til Lægemiddelstyrelsen i 2011 var influenzavacciner, hvor vi modtog i alt 61 indberetninger.

Størstedelen af de indberettede bivirkninger omhandlede vaccination mod sæsoninfluenza. De oftest indberettede bivirkninger var smerter ved indstiksstedet samt influenzalignende symptomer med feber, hovedpine, kvalme og muskelsmerter. Alle sammen kendte bivirkninger ved vaccinationen.

Lægemiddelstyrelsen modtog også bivirkningsindberetninger vedrørende influenza A H1N1-vaccinen Pandemrix® i 2011. Pandemrix® blev ikke brugt i Danmark i 2011, og indberetningerne omhandlede alle vaccinationer foretaget i 2009 og 2010. Størstedelen af de indberettede bivirkninger opstod i 2009/2010, men blev først indberettet i 2011.

Vacciner, der indgår i børnevaccinationsprogrammet

Vacciner i børnevaccinationsprogrammet stod for den anden store del af vaccineindberetningerne i 2011. Det drejede sig om HPV-vaccinen (Gardasil®), Difteri-Tetanus-Kighoste-Polio-Hib (meningitis)-vaccine (DiTeKiPol/Act-Hib), vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) og pneumokokvaccine (Prevenar).

Hvert kvartal mødes vaccinationspanelet, der er repræsenteret ved Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Statens Serum Institut, og vurderer de formodede bivirkninger ved vacciner, der er blevet indberettet – primært ved vacciner, der er omfattet af børnevaccinationsprogrammet.

Gennemgangen af data i 2011 viste, at størstedelen af de indberettede formodede bivirkninger var velkendte, som fx lokale reaktioner på injektionsstedet, feber og almen utilpashed – herunder kvalme og træthed.

Vurderingen af de indberettede bivirkninger er beskrevet i nyhedsbrevet *Nyt Om Bivirkninger* fra henholdsvis oktober og december 2011.

Se *Nyt Om Bivirkninger, oktober 2011* og *Nyt Om Bivirkninger, december 2011*.

På baggrund af de bivirkningsindberetninger Lægemiddelstyrelsen modtog i 2011, vurderes det danske børnevaccinationsprogram fortsat at være sikkert.



Fortsat stigning i antallet af bivirkningsindberetninger fra hospitalerne – bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler fordelt på region fra 2009 til 2011

I 2011 modtog vi i Lægemiddelstyrelsen i alt 999 bivirkningsindberetninger, der kan knyttes til et hospital. Det var en stigning på 18 % sammenlignet med 2010, hvor vi fik i alt 850 indberetninger. Se figur F side 14.

I efteråret 2010 gennemførte vi en landsdækkende bivirkningskampagne, der rettede sig specielt mod hospitalslægerne. Formålet med kampagnen var at give lægerne større indsigt i bivirkningssystemet og de regler, der er på bivirkningsområdet, og herigennem øge antallet af bivirkningsindberetninger fra hospitalerne.

Allerede i foråret 2011 så vi en stigning i antallet af indberetninger fra hospitalerne, og det tyder på, at det er en tendens, der fortsætter. Se figur G side 14.

Det samlede antal indberetninger skal dog ses i forhold til det store forbrug af medicin, der er på hospitalerne – herunder et stort forbrug af ny medicin, som lægerne har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger ved. Så selvom bivirkningsindberetningen fra hospitalerne fortsat er stigende, er der stadig et stykke vej til, at antallet af indberetninger er der, hvor det er fagligt optimalt.

Stadig stort fokus på at indberette bivirkninger på flere hospitaler

Flere regioner har lavet tiltag, der har særligt fokus på, at de bivirkninger, der observeres på de enkelte hospitalsafdelinger, bliver indberettet.

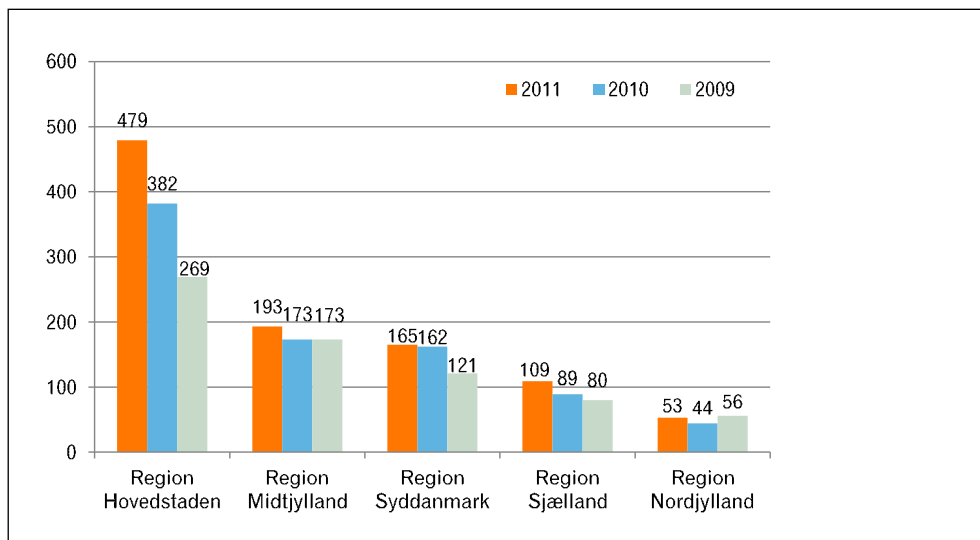
I forbindelse med udarbejdelsen af denne årsrapport tilbød vi derfor alle fem regioner at bidrage med en beskrivelse af, hvilke tiltag de hver især har gjort på bivirkningsområdet. To af de regioner, der har haft særligt fokus på bivirkningsindberetning, er Region Hovedstaden og Region Midtjylland, som begge har bidraget med en beskrivelse af netop deres initiativer.

Det videre arbejde for at øge indberetningen af bivirkninger fra hospitalerne

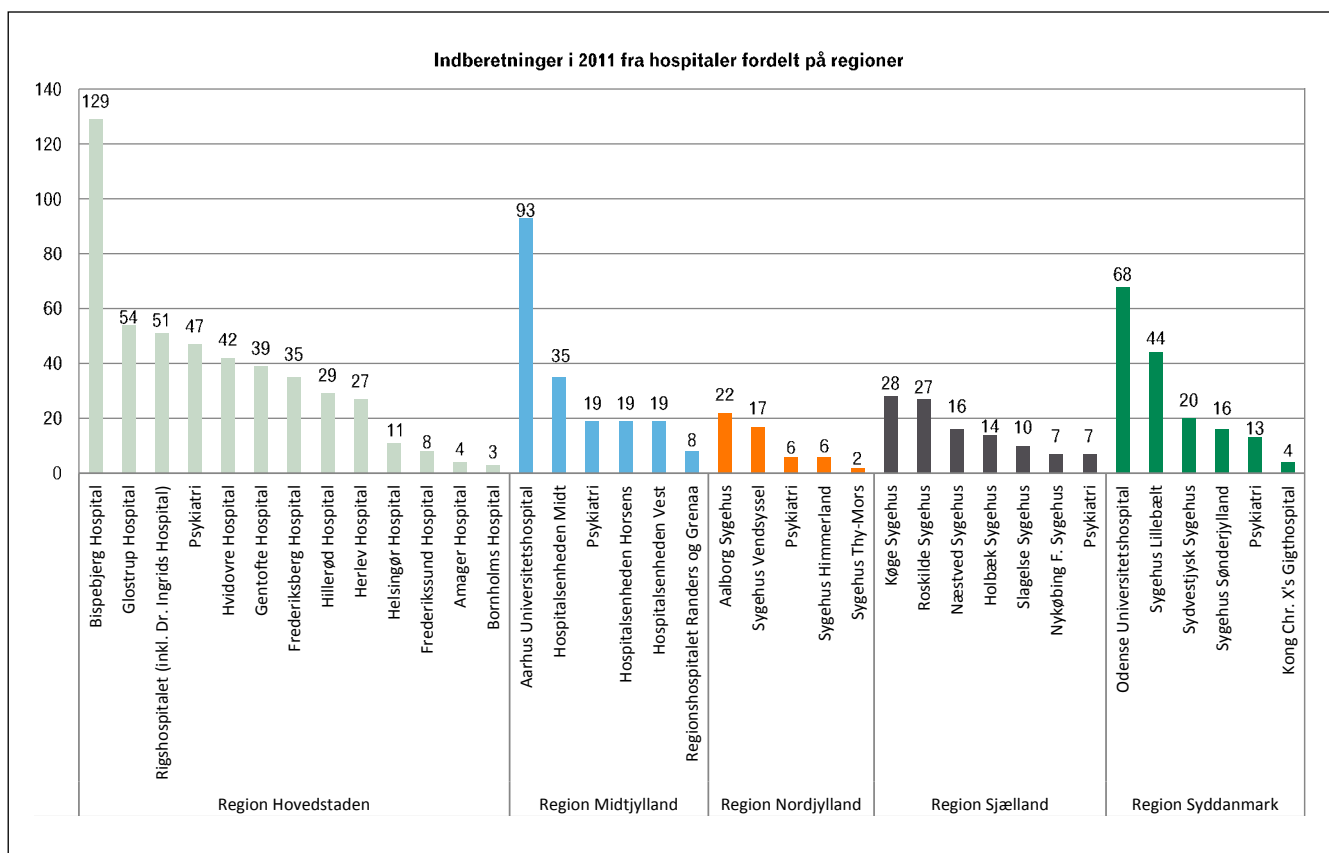
Vi har i løbet af 2011 været i dialog med regionerne og de regionale lægemiddelkomiteer* for at afdække de enkelte regioners informationsbehov vedrørende bivirkninger, så vi fremover kan styrke samarbejdet og initiere til at øge indberetningen af bivirkninger. Herudover fortsætter vi også samarbejdet med Lægeforeningen og Bivirkningsrådet om det videre arbejde med at få læger til at melde flere bivirkninger ved medicin.

* De regionale lægemiddelkomiteer har til opgave at træffe strategiske beslutninger på lægemiddelområdet med henblik på at sikre en ensartet, optimal og patientsikkerhedsmæssig ansvarlig brug af medicin på såvel hospitaler som i almen praksis.





Figur F.



Figur G.



Forsøg med bivirkningsmanager på Bispebjerg Hospital

Bidrag fra Lægemiddelkomiteen i Region Hovedstaden

Bivirkninger ved medicin indberettet til Lægemiddelstyrelsen bliver brugt til at overvåge sikkerheden ved medicinen, men det er velkendt, at udtalt underindberetning finder sted.

Med afsæt i den nationale handlingsplan på bivirkningsområdet blev der introduceret en bivirkningsmanager på Klinisk Farmakologisk afdeling på Bispebjerg Hospital. Bivirkningsmanagerfunktionen blev varetaget af afdelingens læger, som i den 1-årige projektperiode tog sig af bivirkningsindberetningen for fem medicinske afdelinger.

Formålet med ordningen var at lette lægernes arbejde med den ofte tidskrævende bivirkningsindberetning og derved øge antallet af indberetninger.

Rent praktisk kunne lægerne på de fem afdelinger kontakte Bivirkningsmanageren pr telefon eller fax og oplyse patientens CPR-nummer, lægemiddel og bivirkning, hvorefter bivirkningsmanageren indhentede oplysninger elektronisk via lægesystemerne OPUS, LABKA II, web1000 og EPM og indberettede til Lægemiddelstyrelsen.

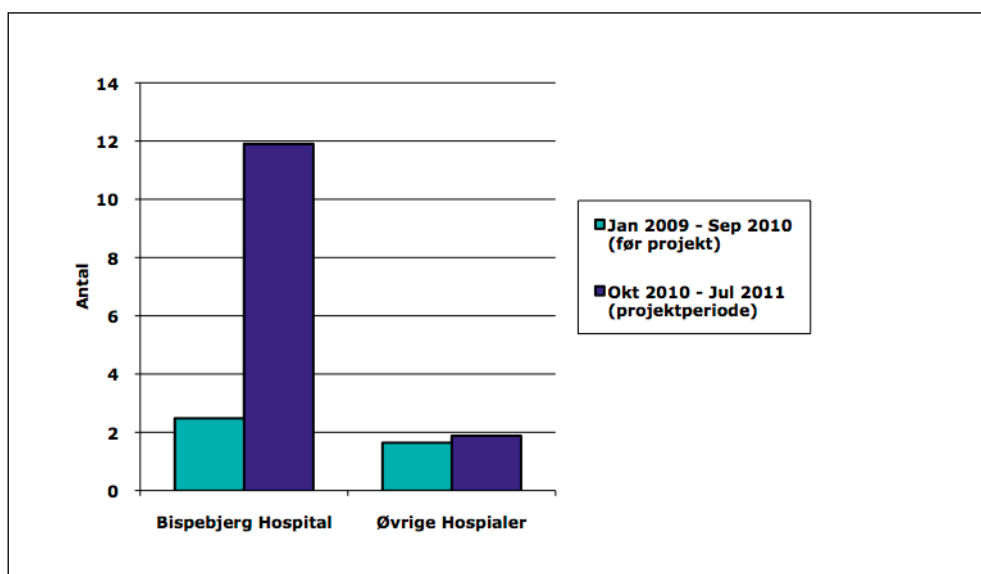
Bivirkningsmanageren blev hyppigst kontaktet af lægen pr telefon og samtalen varede ca. 2-3 minutter. Tidsforbruget til selve indberetningen til Lægemiddelstyrelsen var knap 30 minutter pr. bivirkning (baseret på 120 indberetninger).

Resultaterne viste, at antallet af indberettede bivirkninger fra Bispebjerg Hospital næsten blev femdoblet i forsøgsperioden. Se figur H side 16.

Fra Lægemiddelstyrelsens side har der været stor tilfredshed med kvaliteten af indberetningerne.

Dette forsøg viser, at en relativ simpel omorganisering kan øge antallet og kvaliteten af bivirkningsindberetninger. En bivirkningsmanagerordning vil kunne udbredes relativt let til fx regionerne under forudsætning af, at de nødvendige ressourcer tilføres.





Figur H. Gennemsnitlige antal månedlige bivirkningsindberetninger for Bispebjerg Hospital og øvrige hospitaler i snit i Region Hovedstaden.

Lyseblå søjler viser 21 mdr. før intervention.
Mørkeblå søjler viser 10 mdr. efter intervention

Regional retningslinje om observation og indberetning af bivirkninger ved lægemidler

Bidrag fra Lægemiddelkomiteen i Region Midtjylland

I Region Midtjylland foreligger der en regional retningslinje om "Observation og indberetning af bivirkninger af lægemidler". Denne retningslinje har til formål at sikre korrekt observation og indberetning af bivirkninger ved medicinering af en patient.

På hospitalerne bidrager de kliniske farmaceuter til bivirkningsindberetning primært ved at være opmærksomme på nye lægemidler samt ved information om øget overvågning af ældre lægemidler. Farmaceuterne svarer på spørgsmål fra lægerne via hospitalsapotekets information og i den daglige kontakt med klinikken.

På de afdelinger, hvor farmaceuterne har fast aftale om medicingennemgang, er der særligt fokus på bivirkninger. Tillige har hospitalsapoteket i forbindelse med EU-udbud ekstra fokus på eventuelle nye bivirkninger.

Lægemiddelkomiteen i Region Midtjylland har et ønske om at forenkle indberetningen af bivirkninger. Dette tror vi kan gøres ved at lave en genvej i alle EPJ-systemer til en NSI- eller RSI-service. I givet fald ville EPJ-systemerne kunne udfylde (næsten) alle felterne, for det der er kendte oplysninger i medicinsystemerne, og så var der kun tilbage at sætte beskrivelse af bivirkning på. Dette tror vi vil kunne øge mængden af bivirkningsindberetninger og højne patientsikkerheden.



Medicin under skærpet indberetningspligt og bivirkningsindberetninger i 2011

Når ny medicin får markedsføringstilladelse, er det nødvendigt at følge sikkerhedsprofilen for denne nye medicin så tæt som muligt. Derfor er al ny medicin underlagt såkaldt skærpet indberetningspligt. Det betyder, at læger og tandlæger ifølge lægemiddellovgivningen har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger, der observeres, inden for de første to år ny medicin er blevet markedsført. Herefter er læger og tandlæger kun forpligtede til at indberette alle alvorlige og/eller uventede bivirkninger.

Det er Lægemiddelstyrelsen, der vedligeholder listen over den medicin, der er under skærpet indberetningspligt. Listen opdateres hver måned og er tilgængelig på Lægemiddelstyrelsen hjemmeside.

I øjeblikket er der 51 lægemidler, der er på listen over skærpet indberetningspligt.



Top 10 over medicin med skærpet indberetningspligt med flest indberettede bivirkninger

De ti lægemidler på listen, som vi har modtaget flest bivirkningsindberetninger om i perioden, hvor de har været underlagt skærpet indberetningspligt, kan ses af tabel A.

Tabel A:

Lægemiddel	Virksomhedsnavn	Bivirkningsindberetninger (alvorlige)	Brugere	Recept (dagsdoser)	Hospital (dagsdoser)
1 Victoza	Novo Nordisk A/S	107 (48)	16318	99%	1%
2 Prolia	Amgen Europe BV	35 (13)	2857	79%	21%
3 Multaq	Sanofi-Aventis	27 (12)	1268	97%	3%
4 Daxas	Nycomed GmbH	26 (8)	748	98%	2%
5 Onbrez Breezhaler	Novartis Europharm Ltd.	22 (9)	9891	99%	1%
6 Simponi	Janssen Biologics B.V.	19 (8)	–	–	–
7 Palexia Depot	Grünenthal GmbH	17 (5)	1470	97%	3%
8 Stelara	Janssen-Cilag International NV	16 (11)	–	–	–
9 Cimzia	UCB S.A. UCB Center	12 (6)	–	–	–
10 Brilique	Astra Zeneca	9 (4)	1797	88%	12%

Lægemidler der kan udstedes af alle læger

Medicin der kun kan udstedes på hospitaler.

Lægemiddelstyrelsen har ikke opgørelser over antallet af brugere for denne type medicin.

Tabel A. Det er vigtigt at lægge mærke til forskellene i antallet af henholdsvis brugere, dagsdoser og markedsføringsperioden for de forskellige lægemidler.

Medicin med skærpet indberetningspligt og indberettede bivirkninger i 2011

For 24 ud af de 51 lægemidler, der har været under skærpet indberetningspligt i 2011, modtog Lægemiddelstyrelsen ikke nogen bivirkningsindberetninger.

Det kan der være flere forklaringer på – selv om der er kommet en ny medicin på markedet, er det ikke sikkert, at det bliver brugt. Og selv om der observeres en bivirkning, er det ikke sikkert, at den bliver indberettet til Lægemiddelstyrelsen. Ligeledes kan en forklaring på de manglende indberetninger være, at der ikke er tilstrækkelig viden omkring, hvilken medicin der er underlagt skærpet indberetningspligt.



Det tyder således på, at kravet om skærpet indberetningspligt ikke altid har den ønskede effekt. Lægemiddelstyrelsen vurderer fortsat, at der er grund til at holde særlig nøje øje med bivirkningsindberetninger, når ny medicin kommer på markedet. Det er derfor i fokus at forbedre læger og tandlægers mulighed for at holde sig opdateret omkring den skærpede indberetningspligt.

Den skærpede indberetningspligt bruges som værktøj, når Lægemiddelstyrelsen overvåger bivirkningsindberetninger. Lægemiddelstyrelsens automatiserede system til overvågning af bivirkninger, Empirica, laver statistiske beregninger på hele mængden af indberetninger, som vi modtager i bivirkningsdatabasen. Når resultaterne af overvågningen evalueres, bliver det taget i betragtning, om medicinen er underlagt skærpet indberetningspligt. Når vi vurderer signaler, der vedrører nyligt markedsført medicin, er vi særligt opmærksomme på nye og ikke tidligere beskrevne bivirkninger.

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside er det muligt at se listen over medicin, der er underlagt skærpet indberetningspligt. Derudover er medicin med skærpet indberetningspligt særligt markeret på www.promedicin.dk.

Se den komplette *Liste over lægemidler med skærpet pligt for læger, tandlæger og dyrlæger til at indberette bivirkninger*

* En bivirkning kategoriseres som alvorlig, hvis den er; dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, hvis den resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller hvis den medfører medfødt anomali eller fødselsskade. En uventet bivirkning er en bivirkning, der ikke står beskrevet i medicinens produktresumé.



Handlingsplan I – indsatser i 2011

Reager på bivirkninger – og hjælp med at gøre medicin mere sikker for alle – en landsdækkende kampagne rettet mod plejepersonalet i kommunerne

Kort om kampagnen

I slutningen af november 2011 lancerede vi i Lægemiddelstyrelsen en landsdækkende kampagne over for plejepersonalet i alle landets kommuner. Formålet med kampagnen var at ruste plejepersonalet i kommunerne til bedre at kunne reagere på bivirkninger og melde dem til Lægemiddelstyrelsen.

Baggrunden for kampagnen var, at ældre borgere ofte har problemer med deres medicin. Det kan være for høje doser, mange forskellige typer medicin, som påvirker hinanden u hensigtsmæssigt, eller bivirkninger generelt.

Plejepersonalet modtog i starten af 2012 materiale fra Lægemiddelstyrelsen om, hvordan de kan reagere på bivirkninger.

Derudover stillede Lægemiddelstyrelsen et undervisningsmateriale til rådighed, som plejepersonalet kan bruge på afdelingsmøder – undervisningsmaterialet havde blandt andet til hensigt at få de forskellige faggrupper til at tale sammen og sætte bivirkninger på dagsordenen.

Kampagnen er kommet godt fra start

Kampagnen er blevet rigtig godt modtaget i alle 98 kommuner, som alle har indvilliget i at yde en aktiv indsats for at viderebringe informationen om plejepersonalets mulighed for at melde bivirkninger.

De samlede erfaringer fra kampagnen forventes at ligge klar i slutningen af april 2012.

Læs mere om kampagnen [Reager på bivirkninger – og hjælp med at gøre medicin mere sikker for alle](#)

Samarbejde mellem Lægemiddelstyrelsen og faglige organisationer og netværk

Ved afslutningen af 2010 afleverede Lægemiddelstyrelsen "Statusrapport om gennemførelse af Bivirkningshandlingsplanen", der redegjorde for gennemførelsen af handlingsplan I. En mindre gruppe aktiviteter fra handlingsplanen fortsatte herefter ind i 2011. En af disse aktiviteter var udarbejdelse af en vejledning til brug for samarbejde mellem kliniske databaser og Lægemiddelstyrelsen om etablering af IT-løsninger til indberetning af bivirkninger. Formålet var at forbedre udnyttelse af eksisterende bivirkningsdata i sundhedssektorens systemer, og vejledningen blev offentliggjort i efteråret 2011. Den var et resultat af et samarbejde med de kliniske databaser Dermbio og DANBIO.



En anden aktivitet var udarbejdelse af et nyt e-læringsværktøj; "Om at melde bivirkninger", der er en konkret guide til, hvordan læger kan indberette bivirkninger ved medicin. Det er her også muligt at teste sig selv i viden om medicin og bivirkninger og få svar på en række hyppigt stillede spørgsmål om at melde bivirkninger. E-læringsværktøjet blev lanceret sidst i 2011 og er et resultat af et samarbejde mellem Sundhedsstyrelsen, Lægeforeningen og Danske regioner.

Elektronisk overvågning af bivirkningsindberetninger

Lægemiddelstyrelsens database for bivirkningsindberetninger tæller mere end 76.000 individuelle indberetninger, der dækker knap 4000 forskellige typer bivirkninger på mere end 2000 forskellige aktive indholdsstoffer.

Siden vi modtog de første indberetninger i 1968, har vi modtaget tusinder af bivirkningsindberetninger årligt.

Lægemiddelstyrelsens database for bivirkningsindberetninger er blevet koblet sammen med analyseprogrammet Empirica. Ved hjælp af dette program er det nu muligt at overvåge databasens kombinationsmuligheder elektronisk.

Øget patientsikkerhed

Målet med den elektroniske overvågning af danske bivirkningsindberetninger er at øge sikkerheden for medicinbrugere. Det nye system vil gøre opmærksom på såkaldte nye signaler, det vil sige bivirkninger, der optræder i sammenhæng med en bestemt type medicin oftere end forventet. Indholdet af signalerne vil herefter blive vurderet på baggrund af blandt andet indberetningerne, der ligger til grund for signalet og de biologiske sammenhænge bag kombinationen af medicinen og bivirkningen.

Samarbejde mellem Danmark og England

Den engelske lægemiddelstyrelse har brugt Empirica til generering af signaler i en år-række. Det er derfor naturligt med et tæt samarbejde mellem England og Danmark. Samarbejdet har store fordele. For det første kan Lægemiddelstyrelsen trække på den store erfaringsbase, som englænderne har opbygget i forbindelse med deres brug af Empirica. For det andet får Lægemiddelstyrelsen mulighed for at sammenligne danske signaler med engelske signaler.

Det er vigtigt at aktivere alle de informationer om patientsikkerhed, der ligger i vores bivirkningsdatabase. Når alle de arbejdsgange, der relaterer til arbejdet med signalgenerering, er fuldt etableret i løbet af 2012, vil Lægemiddelstyrelsen begynde at overvåge bivirkningsindberetninger på en helt ny måde.



Nye tiltag i 2011 for bedre overvågning af bivirkninger

Daglig gennemgang af alvorlige bivirkningsindberetninger

I 2011 begyndte vi i Lægemiddelstyrelsen dagligt at analysere alvorlige bivirkninger, der er indberettet til Lægemiddelstyrelsen.

Analyserne er uafhængige af, hvem der har indberettet. Indberetninger fra læger og andet sundhedspersonale, firmaer, advokater samt patienter og pårørende bliver alle gennemgået, hvis vi vurderer, at der er behov for en særlig grundig gennemgang.

Fremgangsmåden for de daglige analyser

Formålet med de daglige analyser er at øge patientsikkerheden ved at vurdere, om der er en kausal sammenhæng mellem den aktuelle medicin og bivirkningen, der er blevet indberettet.*

Vi kigger blandt andet på den tidsmæssige sammenhæng mellem den indberettede formodede bivirkning og medicinen, om patienten har andre sygdomme eller er i behandling med anden medicin, som kan være årsag til symptomerne, og om det er en bivirkning, der er beskrevet i produktresumeeet for det aktuelle præparat.

Hvis der er en tidsmæssig sammenhæng mellem medicinen, der mistænkes, og bivirkningen, og den ikke er beskrevet i medicinens produktresumé, suppleres analysen blandt andet med en litteratursøgning for at undersøge, om der er beskrevet andre lignende tilfælde.

I forbindelse med analyserne henvender vi os ofte til patientens læge – praktiserende eller hospitalslæge – fx i forbindelse med at få de alvorlige bivirkninger, som patienter har indberettet, medicinsk bekræftet. Det vil sige, at en læge tilkendegiver, at han/hun mener, at der kan være en sammenhæng mellem den medicin, som patienten har fået, og den aktuelle bivirkning. Patientens læge bliver også kontaktet, hvis der er behov for yderligere oplysninger om patientens sygehistorie.

Den samlede vurdering af den enkelte bivirkningsindberetning indgår i Lægemiddelstyrelsens sikkerhedsovervågning af medicin og sammenstilles blandt andet med andre data fra EU's bivirkningsdatabase eller Periodiske Sikkerhedsopdateringer (PSUR) for medicinen.

Resultatet af vurderingen kan fx være, at problemstillingen formidles til Den Europæiske Lægemiddelstyrelse, EMA, EU's bivirkningskomité, PhVWP, og offentliggøres i Lægemiddelstyrelsens nyhedsbrev Nyt Om Bivirkninger.

* En indberetning om en formodet bivirkning er ikke ensbetydende med, at der er påvist en sammenhæng mellem bivirkningen og medicinen. Bivirkningsindberetninger registreres, hvis blot der kan være en mulig sammenhæng mellem medicinen og en skade.



Fokusområder i 2011

Sikkerheden ved behandling af gravide med antidepressive midler

I 2011 havde vi i Lægemiddelstyrelsen også særlig fokus på antidepressiv medicin af SSRI-typen – særligt i forhold til en eventuel risiko for foster og barn, når medicinen bruges til behandling af gravide.

Stigende forbrug af antidepressiv medicin

Forbruget af antidepressiv medicin, især af typen SSRI, har været stærkt stigende i de senere år. Stigningen har også omfattet behandling af gravide kvinder, hvilket har vakt bekymring. I 2010 var knap 1.900 gravide kvinder i behandling med et SSRI-præparat.

Lægemiddelstyrelsen foretog derfor i 2011 en omfattende gennemgang af sikkerheden ved behandling med SSRI-præparater under graviditet. Gennemgangen omfattede den videnskabelige litteratur på området, danske forbrugs- og bivirkningsdata samt en gennemgang af de gældende produktresumeer og indlægssedler for produkterne.

Øget risiko for misdannelser hos fostre, hvis moderen har været i behandling med et SSRI-præparat under graviditeten

På baggrund af litteraturen konkluderede vi af gennemgangen, at gravides brug af SSRI-præparater øger risikoen for alvorlige tilstande hos fostret og det nyfødte barn. Der er risiko for misdannelser – herunder især misdannelser i hjerte-/karsystemet, forhøjet tryk i lungekredsløbet og abstinenssymptomer. De videnskabelige studier viser imidlertid også, at risikoen for alvorlige bivirkninger er lav.

Danske bivirkningsindberetninger vedrørende SSRI-præparater brugt under graviditet

Siden de første SSRI-præparater blev markedsført i slutningen af 1980'erne og frem til medio juni 2011, har Lægemiddelstyrelsen modtaget 74 danske indberetninger om formodede bivirkninger hos børn eller fostre som følge af moderens brug af SSRI. Heriblandt omhandler fire indberetninger dødsfald hos spædbørn samt 14 tilfælde af fosterdød og abort.

Tidligere studier har vist en let forhøjet risiko for misdannelser i hjerte-/karsystemet hos nyfødte, hvis mødre har været i behandling med SSRI-præparaterne paroxetin og fluoxetin i første trimester, mens der for den øvrige medicin i gruppen af SSRI-præparater (sertralin, citalopram, escitalopram og fluvoxamin) ikke foreligger tilsvarende entydige og valide resultater.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget indberetninger om hjertemisdannelser hos nyfødte, efter mødrene var blevet behandlet med citalopram eller sertralin under graviditeten.

Registerstudie har kortlagt risikoen for misdannelser hos børn, hvis mødre har været i behandling med andre SSRI-præparater under graviditeten

For yderligere at belyse risikoen for misdannelser efter behandling med SSRI under graviditeten, iværksatte vi i Lægemiddelstyrelsen en registerundersøgelse af, om gravides brug af andre SSRI-præparater kan medføre risiko for misdannelser. Registerundersøgelsen blev lavet i samarbejde med Statens Serum Institut og resultaterne herfra blev offentliggjort i begyndelsen af 2012.



Information i SSRI-præparaternes produktinformation

I forbindelse med udarbejdelsen af et notat om brug af SSRI under graviditet gennemgik vi også produktresumeeer og indlægssedler for samtlige SSRI-præparater. Her kunne vi konkludere, at produktresumeeerne generelt indeholder advarsler i relation til graviditet og amning, omend den konkrete ordlyd varierede. Enkelte markedsførte lægemidler mangler oplysninger, og Lægemiddelstyrelsen iværksatte derfor et kontrolprojekt med henblik på at sikre, at manglerne bliver udbedret.

De mulige bivirkninger ved medicinen skal imidlertid holdes op imod studier, der indikerer, at en ubehandlet depression hos en gravid kan være farlig for den gravide og fosteret. Depression kan være forbundet med øget alkoholindtagelse, øget tobaksforbrug, usund kost og anden usund levevis. Disse faktorer kan være skadelige både for den gravide og fosteret.

Samlede konklusioner af gennemgangen

Lægemiddelstyrelsens samlede konklusioner i notatet var i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning på området; medicinsk behandling af depression hos gravide, bør kun ske i samråd med en speciallæge i psykiatri og efter overvejelser om andre mulige ikke-medicinske tiltag. Behandlingen skal baseres på en konkret afvejning af behandlingens mulige gavnlige effekt og skadelige virkninger set i forhold til den risiko, som en utilstrækkelig behandlet depression medfører for kvinden og det ufødte barn.

Vi har siden offentliggørelsen af notatet givet løbende opdateringer vedrørende nye indberetninger om bivirkninger i forbindelse med SSRI-behandling hos gravide, og vi vil fortsat følge området tæt.

Læs [Lægemiddelstyrelsens Oversigtsnotat om SSRI](#)

Undersøgelse af sammenhængen mellem urinbaserede hormonpræparater og Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJS)

Lægemiddelstyrelsen sammenkørte i samarbejde med Sundhedsstyrelsen i 2011 flere nationale sundhedsregistre for at se, om kvinder, der er døde af Creutzfeldt-Jakobs sygdom i Danmark, enten tidligere har modtaget kunstig befrugtning eller har indløst recept på et såkaldt urinbaseret hormonpræparat (UHP) for ufrivillig barnløshed som fx Menopur® og Pregnyl®.

Baggrunden for registersamkøringen var, at udenlandske indberetninger havde beskrevet fund af prioner i urinbaserede hormonpræparater, som der blev spekuleret i havde en mulig sammenhæng med Creutzfeldt-Jakobs sygdom. En samkørsel af danske registre gav imidlertid ikke grundlag for en sådan konklusion.

Resultatet gav os ikke grund til at reagere yderligere, da vi ikke så noget i data, der kunne opfanges som et signal på en mulig sammenhæng, og datagrundlaget er på nuværende tidspunkt for spinkelt til overhovedet at kunne antyde en sammenhæng.



Ingen sammenfald fundet

I Danmark dør cirka seks personer årligt af CJS. Det var dog kun muligt at undersøge for sammenhænge i forhold til kvinder, der døde af CJS for perioden 1994-2009, da de danske registre først begyndte at registrere fertilitetsbehandling og medicinforbrug i 1994*.

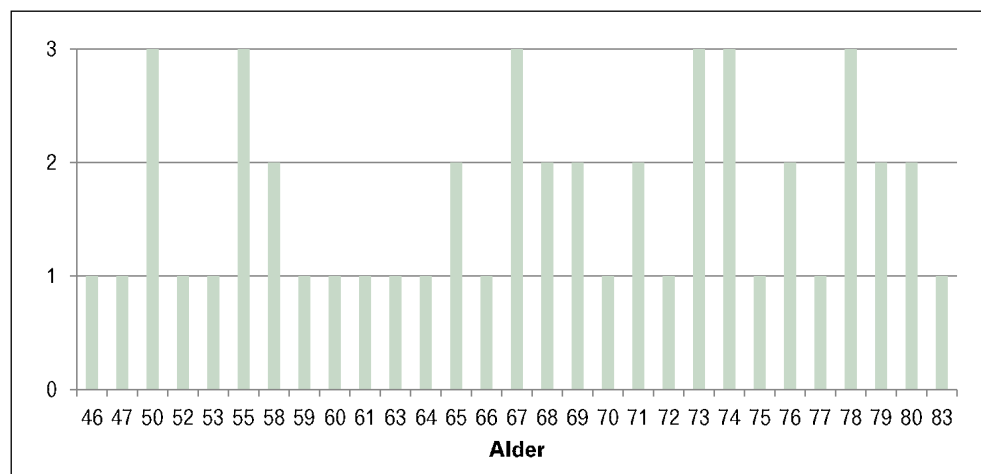
I denne periode døde 49 kvinder i Danmark af CJS. Af disse 49 kvinder var 44 kvinder ældre end 45 år i 1994 og dermed over den alder, der i 1997 blev officielt fastsat som den øvre grænse for kunstig befrugtning**. Det betyder, at vi for 90 % af kvinderne ikke er i stand til at finde oplysninger om eventuel tidligere fertilitetsbehandling i registrene.

De resterende fem kvinder, som døde af CJS perioden 1994-2009, var ikke registreret som fertilitetsbehandlede, herunder behandling med UHP.

Fordi vi ikke har tilgængelige data fra før 1994, kunne vi ikke konkludere, at kvinderne, som døde af CJS i perioden 1994-2009, havde modtaget fertilitetsbehandling.

Vi kunne dog på baggrund af undersøgelsen sige, at vi ikke fangede et signal, der gav os grund til at igangsætte et nærmere studie.

Kvindernes aldersfordeling er vist i figur 1. Kvindernes aldersmedian var 68 år.



Figur 1. Aldersfordelingen for kvinder der i perioden 1994-2009 er døde af Creutzfeldt-Jakobs sygdom

Lægemiddelstyrelsen vil fortsat følge udviklingen og opdatere undersøgelsen med jævne mellemrum.

* IVF-registeret, der har oplysninger om kunstig befrugtning i både offentligt og privat regi, starter op i 1994 samtidig med Lægemiddelstatistikregisteret. Landspatientregisteret begynder først at registrere oplysninger om samtlige typer af fertilitetsbehandlinger i offentligt regi fra 1999 og inseminationer fra private klinikker i 2006

** Fra 1997 blev det ved lov vedtaget at kvinder ældre end 45 år, ikke må modtage kunstig befrugtning (hverken IVF eller insemination) "Lov om kunstig befrugtning i forbindelse med lægelig behandling, diagnostisk og forskning m.v. Lov nr. 460 af 10. juni 1997".



Fire registre blev sammenkørt

Resultatet blev nået ved at tage udgangspunkt i Dødsårsagsregisteret, hvorfra vi udtrak personnumre på kvinder, der er døde af CJS.

Vi forsøgte at genfinde disse personnumre i henholdsvis IVF-registeret (In Vitro-Fertilisation dvs. reagensglasbehandling), i Lægemiddelstatistikregisteret under receptindløsninger på UHP samt i Landspatientregisteret under koder for alle typer af fertilitetsbehandling.

Læs mere om [Fund af prion i urinbaserede hormonpræparater giver ikke anledning til at fraråde brugen](#)

En ny model til proaktiv overvågning af ny medicinsk behandling – Lægemiddelstyrelsens samarbejde med Forskningens Hus, Aalborg Sygehus

I august 2011 indledte vi i Lægemiddelstyrelsen et samarbejde med Region Nordjylland, Forskningens Hus, Aalborg Sygehus – et samarbejde, der skal bidrage til at højne patient-sikkerheden for de patienter, der sættes i behandling med de nye antikoagulantia, som fx dabigatran (Pradaxa®).

Baggrund for samarbejdet

I 2011 var 89.410 i behandling med vitamin K-antagonister. Syv ud af ti var ældre borgere over 65 år, og dette tal vil formodentlig stige på grund af alderssammensætningen i befolkningen. Behandling med antikoagulantia har altid været en af de mest risikofyldte medicinske behandlingsformer, fordi overbehandling medfører øget blødningsrisiko, mens underbehandling medfører øget risiko for blodpropper. Sammenlignet med de ældre antikoagulantia har den nye medicin flere fordele, fx er behandlingen lettere at dosere og kræver derfor ikke rutinemæssig laboratorieovervågning. Effekten af medicinen er uafhængig af kosten, og der er sandsynligvis væsentlig færre interaktioner med anden medicin. På den anden side, er der allerede nu, noget der tyder på, at der er større blødningsrisiko i forbindelse med den nye medicin, og der findes ikke en specifik antidot (modgift), der effektivt kan hæmme blødningskomplikationer ved overdosering. Derfor er det vigtigt allerede fra markedsføringstidspunktet at følge patienter, der er i behandling med medicinen, nøje. Det er ofte her, de nye potentielle bivirkninger viser sig.

Balancen mellem medicinens effekt og bivirkninger kan også ændres med tiden, hvis forholdsreglerne, der er beskrevet i produktresuméerne, ikke følges, eller hvis patientpopulationen efter markedsføringen er fra en langt bredere gruppe i befolkningen end de patienter, der har deltaget i studierne.

Den nye risikofyldte behandling har derfor været baggrunden for et samarbejde mellem Lægemiddelstyrelsen og Forskningens Hus i Aalborg, hvor arbejdet vil bestå i at overvåge



behandlingen i Danmark og løbende kommunikere den viden ud, som vi har om medicins sikkerhed.

Data, der ligger til grund for overvågningen

Den nyeste viden om sikkerheden ved brug af de nye antikoagulantia får vi fra litteraturen og fra EU-samarbejdet. Sammen med forskere og eksperter fra Forskningens Hus i Aalborg vil Lægemiddelstyrelsen løbende følge udviklingen i Danmark på tæt hold ved brug af data fra vores lægemiddelstatistikregister og bivirkningsdatabase. Vi vurderer løbende de indberettede bivirkninger og følger forbrugsmønstret ved både at se på patientpopulationen samt lægernes ordinationsmønster.

Derudover etablerer forskerne fra Forskningens Hus i Aalborg en forskningsdatabase, hvor der sammenkøres oplysninger fra en række danske registre som Lægemiddelstatistikregisteret og Landspatientregisteret, og hvor aktuelle problemstillinger, som vi både observerer i Danmark og i udlandet, kan analyseres og indgå i den videnskabelige forskning.

Med den nye proaktive model, hvor vi arbejder tæt sammen om de nyeste data, vil vi hurtigt kunne rådgive andre myndigheder, læger og patienter i tilfælde af, at der skal udvises forsigtighed i ordinationen eller brugen af de nye antikoagulantia.

Markedsføring af de nye antikoagulantia

Dabigatran (Pradaxa®) blev markedsført i Danmark i august 2011, og rivaroxaban (Xarelto®) er netop blevet markedsført i februar i 2012. Det tredje lægemiddelstof apixaban er også på vej ind på det danske marked. Det forventes, at disse nyere antikoagulantia i stigende grad vil erstatte behandlingen med de ældre antikoagulantia, de såkaldte vitamin K-antagonister, som warfarin (Marevan®) og phenprocoumon (Marcoumar®).

Indikation for de nye antikoagulantia

De nye antikoagulantia er godkendt til forebyggelse af apopleksi samt systemisk emboli hos patienter med atrieflimmer.

Læs mere om *De første resultater fra et nyt studie om Pradaxa®* (dabigatran etexilat)



Kvalitetssikring af Interaktionsdatabasen

I 2011 blev arbejdet med kvalitetssikringen af Interaktionsdatabasen afsluttet. Projektet var et samarbejde mellem Lægemiddelstyrelsen og landets tre kliniske farmakologiske hospitalsafdelinger i Århus, Odense og København.

Kvalitetssikringen gik i gang i efteråret 2009.

Formålet med arbejdet var at sikre, at alle data i Interaktionsdatabasen er valide og troværdige.

Baggrunden for kvalitetssikringen

Baggrunden for projektet var resultaterne af en stikprøveundersøgelse som viste, at der var behov for at kvalitetssikre alle de eksisterende interaktioner i databasen.

Arbejdet bestod både af en revision af de eksisterende tekster og rekommandationer samt en litteratursøgning med henblik på at udfylde eventuelle mangler i dokumentationen af interaktionerne.

Desuden har der været fokus på klasseeffekterne – dog kun de steder, hvor det har været muligt at beskrive en klasseeffekt – det vil sige de beskrivelser af interaktioner, som går på tværs af stofklasser.

De steder, hvor det har manglet, blev det vurderet, om en klasseeffekt kan beskrives ud fra de eksisterende artikler og baggrundsviden om farmakokinetikken/-dynamikken af stofferne i de to stofgrupper.

Et samarbejde mellem de kliniske farmakologiske afdelinger og Lægemiddelstyrelsen

Arbejdet er dels udført af lægerne på de tre kliniske farmakologiske afdelinger, som hver har stået for at kvalitetssikre 1/3 af interaktionerne i databasen og dels af Interaktionsdatabasens arbejdsgruppe i Lægemiddelstyrelsen.

Yderligere forbedringer af Interaktionsdatabasen

Udover kvalitetssikringen af data er Interaktionsdatabasen i løbet af 2011 blev forbedret i flere omgange. Der er sket en teknisk opdatering, der fremtidssikrer it-systemet, men også forbedringer for såvel interne som eksterne brugere af databasen.

Forbedringerne for de eksterne brugere består blandt andet i, at man nu kan se en generel oversigt over, hvordan to forskellige kategorier af lægemiddelgrupper påvirker hinanden (klasseeffekt), sygehusapotekernes SAD-præparater er blevet inkluderet, og endelig er det nu muligt at søge på både aktivt indholdsstof og produktnavne for naturlægemidler og stærke vitaminer.

Forbedringerne af www.interaktionsdatabasen.dk har taget udgangspunkt i ønsker fra sundhedsprofessionelle brugere og er også i nogen grad gennemført på www.medicinkombination.dk, der er målrettet borgere.



Det internationale samarbejde på bivirkningsområdet i 2011

EU's bivirkningskomité, PhVWP, består af et medlem fra hvert af de 27 EU-medlemslande. Komiteen holder 11 møder årligt i Det Europæiske Lægemiddelagentur i London. Alle nye signaler om alvorlige bivirkninger fra den kontinuerlige overvågning af sikkerheden ved medicin bliver diskuteret i komiteen. Komiteen dækker bivirkninger ved al medicin og ser derfor på et vidt spektrum af sager. Lægemiddelstyrelsen offentliggør løbende resultatet af vurderingerne på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, dels i det månedlige nyhedsbrev *Nyt Om Bivirkninger* samt som ad hoc meddelelser på hjemmesiden. Udfaldet er typisk revision af produktresumé og indlægsseddel, eventuelt udsendelse af lægebrev og igangsættelse af supplerende undersøgelser.

I 2011 har komiteen blandt andet set på:

- Vaccinen Pandemrix® til forebyggelse af H1N1-influenza (svineinfluenza) og risiko for søvnanfald (narkolepsi) og Guillain-Barré Syndrom
- Acnemidlet isotretinoin og risikoen for psykiske bivirkninger
- Protonpump hæmmere og risiko for lungebetændelse, knoglebrud og for lavt indhold af magnesium
- Antipsykotika og risiko for fostermisdannelser ved brug under graviditet
- Bisphosphonater til behandling af knogleskørhed og risiko for atypiske knoglebrud (stress frakturer)
- Rygestopmidlet Champix® og risiko for hjertebivirkninger og psykiske bivirkninger
- Antidepressive midler (citalopram / escitalopram) og risiko for forstyrrelse af hjerterytmen (QT-forlængelse)
- Statiner til behandling af forhøjet kolesteroltal og risiko for diabetes
- Tacrolimus (Protopic®) og pimecrolimus (Elidel®) til behandling af børneeksem (atopisk dermatit) og risiko for kræftlidelser
- NSAID og risiko for hjertebivirkninger
- P-piller og blodpropper
- Kvalitetsproblemer med peritoneale dialysevæsker.

Udover konkrete bivirkninger var komiteen i 2011 også travlt optaget af forberedelserne til implementeringen af den nye fælles europæiske lovgivning, der skal styrke patientsikkerheden yderligere. Den nye lovgivning træder i kraft i juli 2012. Den indebærer blandt andet, at komiteen fremover ikke kun skal beskæftige sig med vurdering af risici ved medicin, men også vurdere benefit/risk-balancen.

Endvidere er komiteen involveret i en lang række udviklingsprojekter, fx omkring forbedring af kommunikation om bivirkninger til patienter og læger, samt optimering af metoder til at opdage og overvåge nye signaler ved medicin.



Bivirkningsarbejdet i 2012

Arbejdet med bivirkninger i det kommende år vil blive præget af den nye europæiske lovgivning om bivirkninger, der træder i kraft i sommeren 2012. Herudover vil kommunikationen omkring bivirkninger blive styrket og omlagt ligesom samarbejdet med Statens Serum Institut og Forskningens Hus i Aalborg vil komme tydeligere til udtryk.

Ny fælles europæisk lægemiddelovgivning

De nye regler om lægemiddelovervågning, som bliver harmoniseret i hele Europa, har to hovedformål. Det ene er at styrke overvågningen af medicin. Det andet er at skærpe og rationalisere lægemiddelovervågningen gennem øget arbejdsdeling mellem lægemiddelmyndighederne og gennem indførelsen af administrative lettelser for lægemiddelindustrien og de nationale myndigheder.

Hovedindholdet i de ændrede regler er indførelse af en ny strategi for lægemiddelovervågning, hvor der lægges større vægt på, at overvågningen er proportional med kendte og mulige risici og en ny og bredere definition af begrebet bivirkninger.

Ændringerne indebærer øget arbejdsdeling mellem medlemslandenes lægemiddelmyndigheder og nye fælles procedurer for vurderingen af sikkerhedsdata.

Nyt udvalg for lægemiddelovervågning

Der bliver oprettet et nyt udvalg for lægemiddelovervågning, Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), under Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til at yde ekspertise og ressourcer til overvågning af lægemiddelsikkerheden.

Fælles europæiske procedurer for vurdering af periodiske sikkerhedsopdateringer

Der bliver også indført nye fælles procedurer for vurdering af periodiske sikkerhedsopdateringer vedrørende lægemidlers sikkerhed. Der indføres endvidere fælles procedurer for vurdering af konsekvenser for markedsføringstilladelse. Formålet er at sikre, at medlemsstaterne træffer ensartede, velunderbyggede beslutninger baseret på de samlede erfaringer med lægemidlerne.

Oversigter over danske bivirkningsdata

Der har gennem længere tid været et ønske om at skabe mere åbenhed omkring de formodede bivirkninger, der bliver indberettet til Lægemiddelstyrelsen af blandt andre læger og andre sundhedsprofessionelle samt patienter og pårørende. Lægemiddelstyrelsen har derfor som noget nyt stillet oversigter over formodede bivirkninger til rådighed for offentligheden, som skaber en unik mulighed for at få et indblik i danske bivirkningsdata. Bivirkningsoversigterne bliver præsenteret i anonymiseret og systematisk form, der genereres i Lægemiddelstyrelsens IT-forretningssystem Sentinel.

Bedre udnyttelse af registre og faglige kompetencer gennem samarbejde med forskellige forskningsinstitutioner

Som beskrevet, indgik Lægemiddelstyrelsen i 2011 et fagligt samarbejde med Forskningens Hus i Aalborg og Statens Serum Institut. De første konkrete resultater af dette samarbejde er kommet i 2012. Det fagligt videnskabelige samarbejde er en styrkelse af Lægemiddelstyrelsens arbejdsopgaver.



Endelig skal der i Folketinget i løbet af 2012 behandles et forslag til ændring af lægemiddelloven, hvor der vil blive stillet forslag til at ændre det nuværende Bivirkningsråd til et nyt Råd for Lægemiddelovervågning.

