

ÅRSRAPPORT

Sundhedsstyrelsens årsrapport for overvågning af bivirkninger 2012

Indhold

- 3 2012 – fortsatte forbedringer af lægemiddelsikkerheden**
- 5 Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2012**
- 8 Top 5 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer og forbrugstal i 2012**
- 12 Top 5 over hyppigst indberettede vacciner og forbrugstal i 2012**
- 14 Bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler fordelt på regioner fra 2010 til 2012**
- 16 Bivirkningsmanager hjælper Region Hovedstaden med at indberette bivirkninger**
- 17 Medicin under skærpet indberetningspligt og bivirkningsindberetninger i 2012**
- 20 Ny EU-lovgivning for overvågning af medicinsikkerhed**
- 22 Sundhedsstyrelsens arbejde med bivirkningssignaler i 2012**
- 25 Offentliggørelse af bivirkningsdata fra den danske bivirkningsdatabase**
- 27 Bivirkningsindberetninger fra medicinbrugere og pårørende i Danmark**
- 28 Kampagner 2012 – fokus på at melde bivirkninger**
- 28 Reager på bivirkninger – og hjælp med at gøre medicin mere sikker for alle.
 - En landsdækkende kampagne rettet mod plejepersonalet i kommunerne
- 29 Ikke alle reagerer ens – en informationsindsats over for medicinbrugere, specifikke patientgrupper og sundhedspersonale i plejesektoren
- 20 Informationsindsats i psykiatrien
- 30 Fokusområder i 2012**
- 30 Fokus på forbrug og sikkerhed ved p-piller
- 31 Langtidsbehandling med bisfosfonater
- 31 Forbrug og bivirkninger ved behandling med statiner
- 32 Overvågning af bivirkninger hos børn med autoimmune sygdomme i biologisk behandling
- 33 Proaktiv overvågning af blodfortyndende lægemidler – et samarbejde med Lægefaglige eksperter fra Forskningshuset ved Aalborg Universitetshospital**
- 35 Daxas® og øget risiko for psykiske bivirkninger**
- 39 Det internationale samarbejde på bivirkningsområdet i 2012**
- 41 Bivirkningsarbejdet i 2013**

2012 – fortsatte forbedringer af lægemiddelsikkerheden

Det overordnede mål for vores arbejde med bivirkninger ved medicin er *fortsatte forbedringer* af lægemiddelsikkerheden. Den konkrete aktivitet kan f.eks. være en ændret produktinformation, en ændret indlægsseddel, advarsler om brugen af et lægemiddel til en bestemt befolkningsgruppe eller information til læger eller befolkning. Men lægemiddelsikkerhed er f.eks. også at skabe åbenhed om indberettede bivirkninger og let tilgang til indlægssedler og produktinformationer.

Arbejdet med lægemiddelbivirkninger er gennem de seneste år styrket. Det er først og fremmest sket gennem målrettede handlingsplaner og et bredt samarbejde med alle parter med afsæt i drøftelser i og anbefalinger fra Bivirkningsrådet. I 2012 tog vi initiativ til at ændre Bivirkningsrådet. Gennem en ændring af Lægemiddelloven etablerede vi Rådet for Lægemiddelovervågning. Rådet skal fortsat rådgive Sundhedsstyrelsen om håndtering af spørgsmål om lægemiddelovervågning og bivirkninger.

Under overskriften *fortsatte forbedringer* har vi arbejdet med vores kommunikation og åbenhed, analyser af bivirkningsdata og fokus på det internationale samarbejde.

Kommunikation om lægemidlers sikkerhed er nu kommet i faste rammer. Vi udsender hver måned nyhedsbrevet *Nyt Om Bivirkninger*, hvor vi skriver om nye fund og undersøgelser, ligesom vi sætter fokus på bivirkninger indberettet til den danske database. Både læger, apotekere og industri er flittige læsere.

Er der behov for at udsende informationer med kort varsel, bruger vi vores hjemmeside og direkte kommunikation til de relevante aktører, herunder Promedicin.dk. Og én gang om året kigger vi bredt på alle aktiviteterne i vores årsrapport.

Vi har i flere år ønsket også at få *fortsatte forbedringer* omkring åbenheden om indberettede bivirkninger. Det er en ganske vanskelig opgave, for der er mange data, og de skal præsenteres anonymt og på en sådan måde, at det giver mening. I forlængelse af Bivirkningshandlingsplan idriftsatte vi vores nye IT-system Sentinel og fik mulighed for at lægge alle danske bivirkningsdata fra 1968 og frem til nu på hjemmesiden.

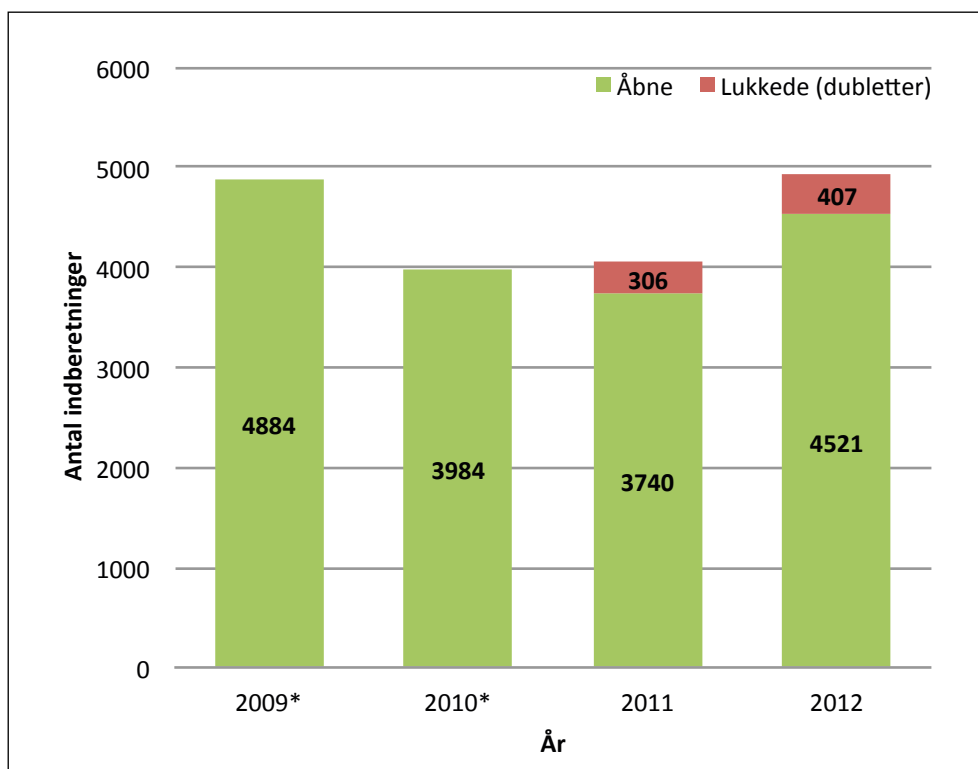
I sommeren 2012 trådte en ny og forbedret EU-lovgivning om lægemiddelovervågning i kraft. Lovgivningen har organiseret det europæiske arbejde med bivirkninger på en ny og mere effektiv måde. Der er nu etableret en komité, hvor medlemmerne i faste procedurer drøfter spørgsmålene om lægemiddelovervågning og lægemiddelsikkerhed. Også i det europæiske arbejde med bivirkninger er der *fortsatte forbedringer*. Der er to danske medlemmer af komitéen.

Samarbejde er en forudsætning for at skabe *fortsatte forbedringer* i vores arbejde med lægemiddelsikkerhed. Vi har derfor indgået en række samarbejder, bl.a. med Forskningens Hus ved Aalborg Universitetshospital, Statens Serum Institut og Patientombuddet m.fl.

Det er rigtig vigtigt, at vi *fortsat forbedrer* indberetningerne fra danske hospitaler. I 2012 traf Region hovedstaden og Region Sjælland beslutning om at etablere en særlig funktion, der kan varetage håndteringen af indberetningen af bivirkninger – en såkaldt bivirkningsmanager. Der har tidligere været gennemført forsøg med en sådan funktion, og det viste en både kvantitativ og kvalitativ forbedring. Initiativet fortjener stor ros og anerkendelse.

Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2012

Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2012



Figur A. Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2012.

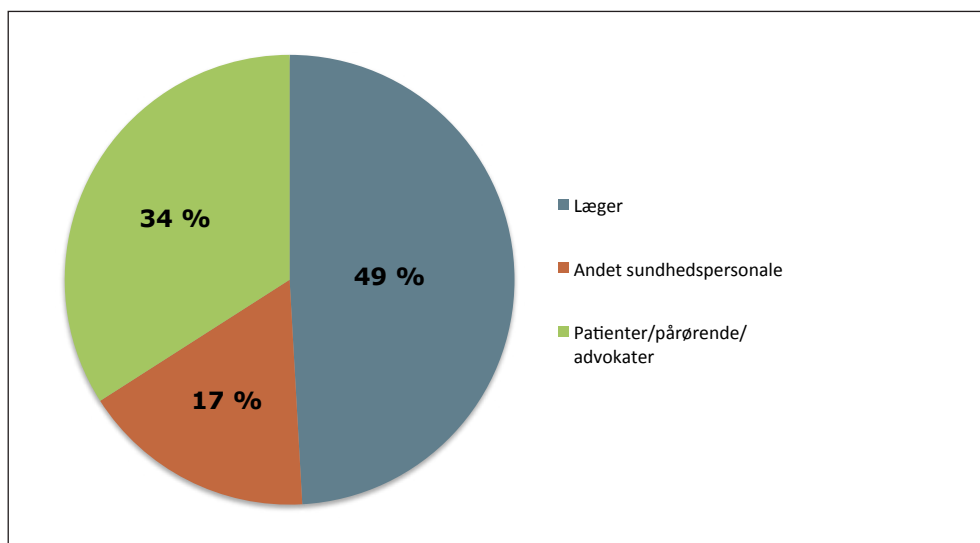
* Antal dubletter i 2009 og 2010 er ikke opgjort, og derfor kan kun de grønne søjler sammenlignes.

I 2012 modtog vi i alt 4521 bivirkningsindberetninger. Heraf blev ca. 47 % af indberetningerne klassificeret som alvorlige.

Antallet af bivirkningsindberetninger er med baggrund i den nye lovgivning fra 2012 steget i forhold til de sidste to år, primært på grund af flere indberetninger vedrørende borgere, som er kommet via virksomheder. De mange bivirkningsindberetninger i 2009 skyldtes usædvanligt mange indberetninger vedrørende Pandemrix®, Gardasil® og Eltroxin®, der prægede bivirkningsarbejdet det år.

Vi vil i Sundhedsstyrelsen fortsat have fokus på vigtigheden ved at melde bivirkninger, så vi hele tiden kan forbedre overvågningen og sikkerheden ved medicin.

Antallet af bivirkningsindberetninger i 2012 fordelt på indberettertype



Figur B. Antallet af bivirkningsindberetninger i 2012 fordelt på indberettertype* **

Ligesom det var tilfældet i 2011, var det også i 2012 lægerne, der indberettede flest bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. Lægerne stod for 49 % af indberetningerne, mens patienterne og deres pårørende stod for 34 % af bivirkningsindberetningerne. De resterende 17 % af indberetningerne kom fra andet sundhedspersonale.

Denne fordeling adskiller sig fra fordelingen i 2011, da der er modtaget flere indberetninger fra patienter og pårørende og færre fra læger – i 2011 kom 61 % af indberetningerne fra læger og 25 % fra patienter og pårørende. Det totale antal indberetninger fra læger i 2012 var 2452 mod 2724 i 2011. Udviklingen skyldes primært, at virksomheder har indberettet flere bivirkninger vedrørende borgere (læs mere om denne udvikling på side 20-21), og at antallet af patientforsikringsager er steget.

Andelen af alvorlige bivirkningsindberetninger er i 2012 faldet til 46 % mod 60 % i 2011. Dette kan skyldes, at de mange flere borgerindberetninger typisk er ikke-alvorlige. 71 %

* 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

af borgerindberetningerne er ikke- alvorlige, mens 45 % af lægeindberetningerne er ikke- alvorlige.

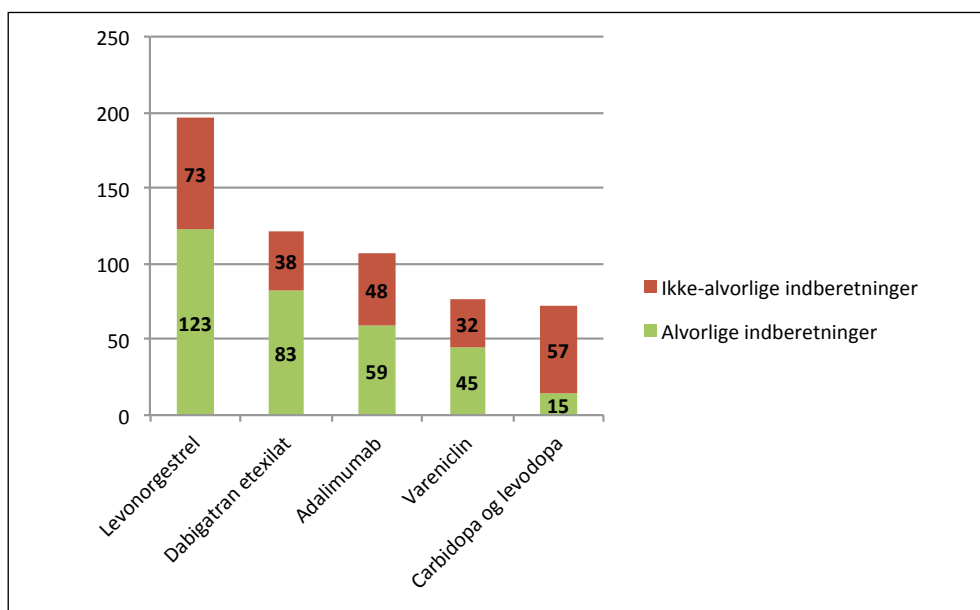
Læger har ifølge lægemiddellovgivningen pligt til at indberette alle alvorlige bivirkninger samt uventede formodede bivirkninger*** ved al medicin. Derudover er læger forpligtede til at indberette alle formodede bivirkninger de første to år efter markedsføringen af en ny medicin.

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

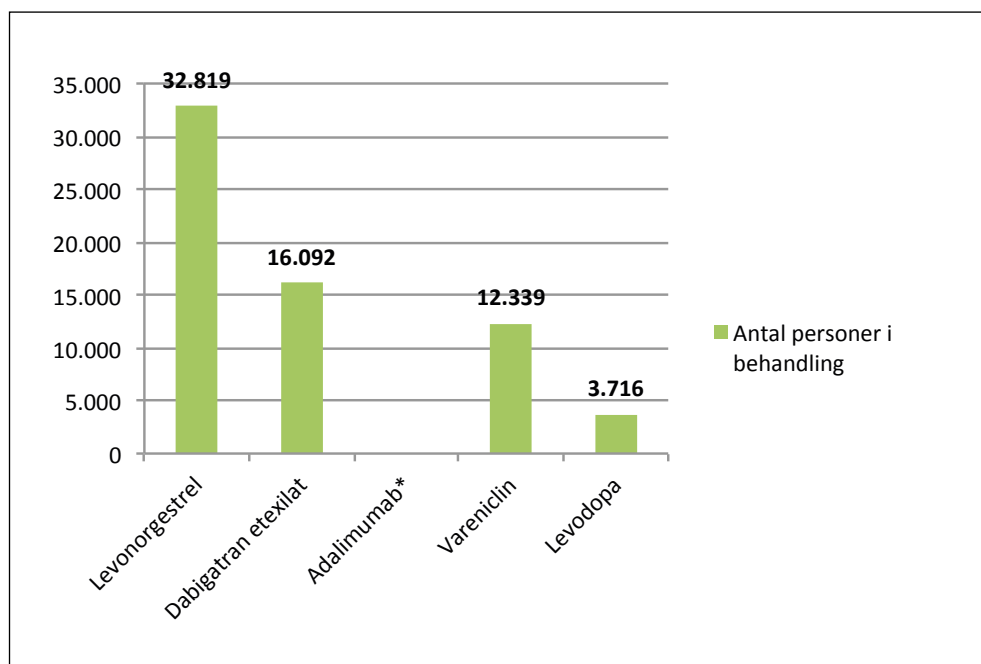
Du kan melde bivirkninger ved medicin på www.meldenbivirkning.dk

Top 5 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer og forbrugstal i 2012

Siden 3. august 2012 har indehaveren af markedsføringstilladelsen for et lægemiddel været forpligtiget til at indberette alle formodede bivirkninger set i Danmark til Sundhedsstyrelsen. Før denne dato skulle indehaveren udelukkende indberette formodede alvorlige bivirkninger. Man kan derfor ikke umiddelbart sammenligne de aktuelle top 5 lister over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer og vacciner med de top 5 lister, der er offentliggjort i tidligere årsrapporter.



Figur C. Top 5 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer med bivirkninger i 2012



Figur D. Antal personer i behandling med lægemiddelstoffer, der ligger på top 5 over hyppigst indberettede i 2012^{1 2}.

De fem lægemiddelstoffer, der blev indberettet flest bivirkninger ved i 2012, er vist i figur C. Antallet af bivirkningsindberetninger for lægemiddelstoffer skal altid ses i relation til forbruget af medicinen, som er vist i figur D.

Forbrugstallene er fra Statens Serum Instituts Lægemiddelstatistikregister. Antal personer i behandling er beregnet som det antal personer, der har indløst mindst én recept på det pågældende lægemiddelstof i 2012. Adalimumab (markeret med * i tabel 1b) bliver primært udleveret til patienter på hospitaler eller indkøbt til brug i speciallægepraksis, og vi kender derfor ikke det eksakte antal patienter i behandling med denne type medicin.

Levonorgestrol (Mirena® og NorLevo®)

Det største antal indberetninger i 2012 vedrørte lægemiddelstoffet levonorgestrel, hvor Sundhedsstyrelsen modtog i alt 196 indberetninger. 123 af indberetningerne er kategoriseret som alvorlige.

Levonorgestrol 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

1 Levodopa omfatter Duodopa, Levodopa/cabidopa "Teva", Sinemet 12,5/50, Sinemet Depot, Sinemet Depot Mite.

2 Levonorgestrel omfatter her ikke NorLevo, da det er håndkøbsmedicin.

således ikke p-piller. Alle indberetninger på nær én omhandlede medicinen med handelsnavnet Mirena®. Den sidste indberetning omhandlede NorLevo®.

Mirena® er en hormonspiral, der lægges op i livmoderen som svangerskabsforebyggelse. Produktet har været markedsført siden 1993, og er således ikke et nyt lægemiddel. NorLevo® er en tablet til akut svangerskabsforebyggelse til anvendelse indenfor 72 timer efter ubeskyttet samleje eller efter svigt af svangerskabsforebyggende metode. NorLevo® har været markedsført siden 2001.

Størstedelen af indberetningerne i 2012 er kendte bivirkninger. Blandt de hyppigste indberettede bivirkninger er fx vaginale blødninger og udstødelse/forskubning af spiralen.

Mange af indberetningerne er videregivet til Sundhedsstyrelsen fra firmaet, der markedsfører Mirena®, og der er tale om en form for simuleret indberetning, idet indberetningerne er kommet fra læger til firmaet via en 'garantiordning', hvor firmaet frem til 15. august 2012 refunderede en del af udgiften til spiralen, hvis det efter lægefaglig vurdering blev besluttet, at den skulle fjernes.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har siden juli 2012 fulgt EMA's anvisninger om klassifikation af blødninger som alvorlige bivirkninger. Disse blev tidligere klassificeret som ikke-alvorlige. Dette kan forklare, at andelen af alvorlige bivirkninger på dette lægemiddelstof stadig er høj efter, indehaveren af markedsføringstilladelsen også skal indberette ikke-alvorlige bivirkninger til styrelsen.

Dabigatran etexilat (Pradaxa®)

Det næststørste antal indberetninger i 2012 vedrørte dabigatran etexilat, i alt 121. Heraf er 83 af indberetningerne kategoriseret som alvorlige.

Dabigatran etexilat anvendes til forebyggelse af blodpropper hos voksne patienter efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik (rekonstruktiv operation) og til forebyggelse af blodpropper hos voksne patienter med non valvulær atriflimren.

Dabigatran etexilat er markedsført til førstnævnte indikation i 2008 og til sidstnævnte i august 2011. Antallet af brugere og antallet af bivirkningsindberetninger er øget fra 2011 til 2012.

Indberetningerne omhandlede især symptomer fra mave-tarmkanalen, specielt blødninger. Blødning fra mave-tarmkanalen er en kendt bivirkning.

Anvendelsen af dabigatran etexilat er sammen med andre former for blodfortyndende medicin, forbundet med en øget risiko for blødning i forhold til de patienter, der ikke modtager blodfortyndende medicin. Ved blodfortyndende behandling skal den ordinerende læge have skærpet opmærksomhed på patientens alder og samlede blødningsrisiko. Ældre patienter har per se en øget blødningsrisiko.

Sundhedsstyrelsen har på side 33-34 i denne årsrapport beskrevet problematikker omkring behandling med dabigatran etexilat især med fokus på den nye indikation, antal brugere og bivirkningsindberetninger. Problematikkerne er ligeledes omtalt i nyhedsbrevet *Nyt Om Bivirkninger marts 2012* og *Nyt Om Bivirkninger september 2012*.

Adalimumab (Humira®)

I 2012 modtog Sundhedsstyrelsen i alt 107 indberetninger, der vedrørte adalimumab, som er et biologisk lægemiddel. 59 af indberetningerne er kategoriseret som alvorlige.

Adalimumab anvendes til behandling af en række forskellige immuninflammatoriske sygdomme, fx reumatoid arthritis, Morbus Chron og psoriasis, hvis anden medicin ikke har haft tilstrækkelig effekt.

De oftest indberettede bivirkninger omhandlede bl.a. kendte bivirkninger som reaktioner på administrationsstedet (udslæt, rødme, smerter og kløe). I forbindelse med biologisk medicin er der etableret samarbejde med en række kliniske databaser, DANBIO, Dermbio og DCCD, som registrerer bivirkninger.

Varenclin (Champix®)

Der er i 2012 modtaget 77 indberetninger på varenclin. 45 af indberetningerne er registreret som alvorlige.

Champix® er indiceret til rygeophør hos voksne, og er markedsført i 2006.

De oftest indberettede bivirkninger var bl.a. psykiatriske bivirkninger som fx depression. I produktresumeeet er beskrevet, at der efter markedsføring er rapporteret om ændringer i adfærd eller tankegang, herunder depression.

Levodopa og carbidopa (Duodopa®, Sinemet®)

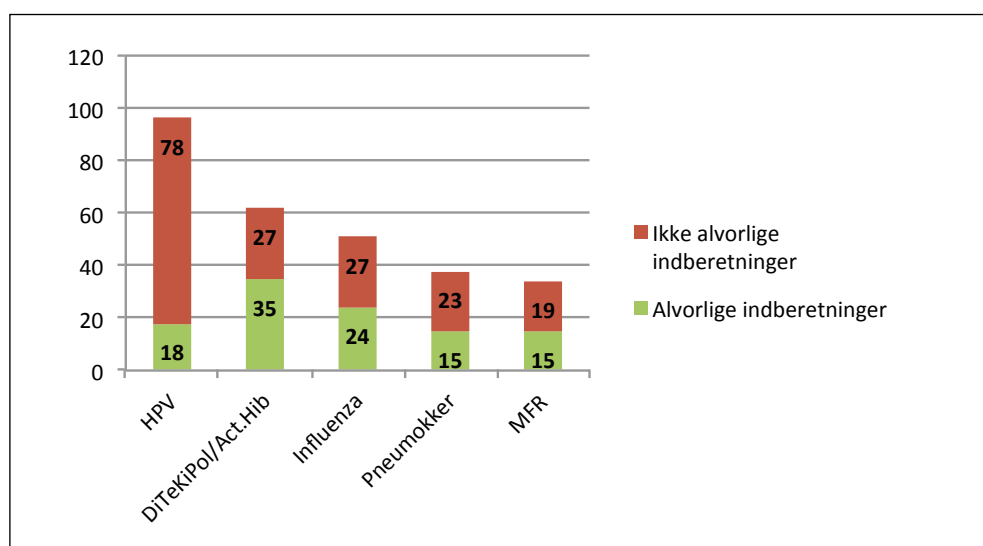
I alt 72 indberetninger er i 2012 modtaget på Duodopa® og Sinemet®. 15 af disse er registreret som alvorlige indberetninger. Kun en enkelt indberetning omhandlede Sinemet®. Præparaterne anvendes til behandling af Parkinsons sygdom og Parkinsons syndrom.

Sinemet® tages som tabletter, og Duodopa® er en gel suspension til vedvarende administration via en sonde. Duodopa® anvendes til behandling af fremskreden levodopa følsom Parkinsons sygdom, når andre lægemidler ikke har givet tilfredsstillende resultater.

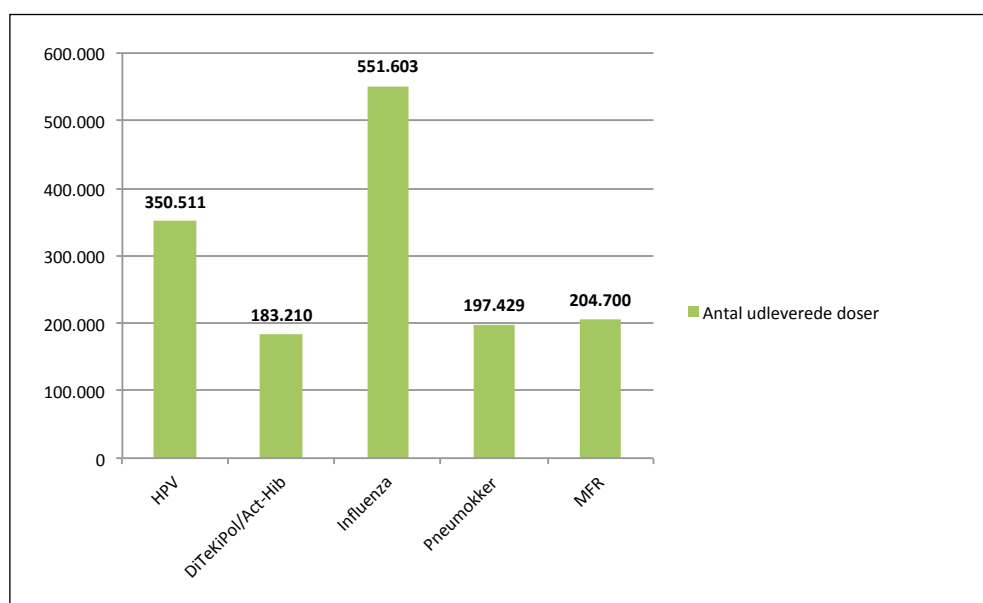
De oftest indberettede bivirkninger omhandlede specielt problemer med sonden, som fx okklusion og forskydning. Disse problematikker er beskrevet i produktresumeeet for Duodopa®.

Top 5 over hyppigst indberettede vacciner og forbrugstal i 2012

De fem hyppigst indberettede vacciner i 2012 er vist i figur E. Generelt er der langt færre vacciner på markedet end konventionel medicin, men til gengæld bliver mange personer vaccineret i forbindelse med vaccinationsprogrammer.



Figur E. Top 5 over hyppigst indberettede vacciner med bivirkninger i 2012



Figur F. Antal udleverede doser af vacciner, der ligger på top 5 over hyppigst indberettede i 2012

Antal vaccinerede personer/antal udleverede doser

Tallene i figur F er udtrukket fra Statens Serum Instituts Lægemiddelstatistikregister. Tallene viser, hvor mange doser, der er udleveret. Flere vacciner bliver givet flere gange til samme person, som det fx er tilfældet i børnevaccinationsprogrammet, og ikke alle udleverede vacciner i 2012 er nødvendigvis anvendt i dette år.

Vacciner, der indgår i børnevaccinationsprogrammet

Blandt de vacciner, der er indberettet flest bivirkninger på, er de vacciner, der indgår i børnevaccinationsprogrammet. Det drejede sig om HPV-vaccinen (Gardasil®), Difteri – Tetanus – Kighoste – Polie – Hib (meningitis) – vaccinen (DiTekiPol/Act-Hib), vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) og pneumokokvaccine (Prevanar). HPV-vaccinen har det højeste antal indberetninger af alle vaccinerne.

Størstedelen af de indberettede bivirkninger var kendte, og omfattede bl.a. alment utilpashed, herunder svimmelhed, hovedpine og feber samt urticaria og reaktioner på injektionsstedet som kløe, rødme og granulomdannelse.

Med finansloven for 2012 blev det besluttet, at alle kvinder fra årgangene 1985-1992 kunne blive vaccineret mod livmoderhalskræft (HPV) i løbet af 2012 og 2013. Den gratis HPV-vaccine skal være givet i perioden 27. august 2012 og til udgangen af 2013. Dette kan forklare, at antallet af udleverede HPV-vacciner og antallet af bivirkningsindberetninger er øget siden 2011.

Fra den 1. april 2012 blev indført et midlertidigt tilbud om gratis vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) af unge voksne, som ikke har haft, og ikke tidligere er vaccineret mod, mæslinger. Tilbuddet omfattede personer over 18 år født i 1974 eller senere og varede indtil udgangen af 2012.

Hvert kvartal er der i 2012 holdt møde i Sundhedsstyrelsens vaccinationspanel, hvor der er repræsentanter fra forskellige enheder i Sundhedsstyrelsen og fra Statens Serum Institut. De formodede indberettede bivirkninger ved vacciner (primært de, der indgår i børnevaccinationsprogrammet) er blevet vurderet.

Vurderingen af de indberettede bivirkninger er beskrevet i nyhedsbrevet *Nyt Om Bivirkninger juni 2012* og *Nyt Om Bivirkninger oktober 2012*. Den samlede konklusion er, at det danske børnevaccinationsprogram stadig er sikkert.

Inflenzavacciner (sæsoninfluenza og Pandemrix®)

Når antallet af indberetninger vurderes for hver vaccine, er der modtaget tredje flest indberetninger på influenzavaccine. Sundhedsstyrelsen modtog 51 indberetninger på denne vaccine.

Størstedelen af indberetningerne omhandlede vaccination mod sæsoninfluenza. De oftest indberettede bivirkninger er kendte bivirkninger og omhandlede bl.a. influenzalignende symptomer, herunder ledsmerter, feber og træthed og reaktioner på administrationsstedet som hævelse, rødme og smerter.

Sundhedsstyrelsen modtog også i 2012 indberetninger på influenza A H1N1 vaccinen Pandemrix®. Vaccinen er ikke anvendt i 2011 og 2012 i Danmark, og indberetningerne omhandlede alle vaccinationer foretaget i 2009. De mulige bivirkninger er opstået i 2009-2010.

Bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler fordelt på regioner fra 2010 til 2012

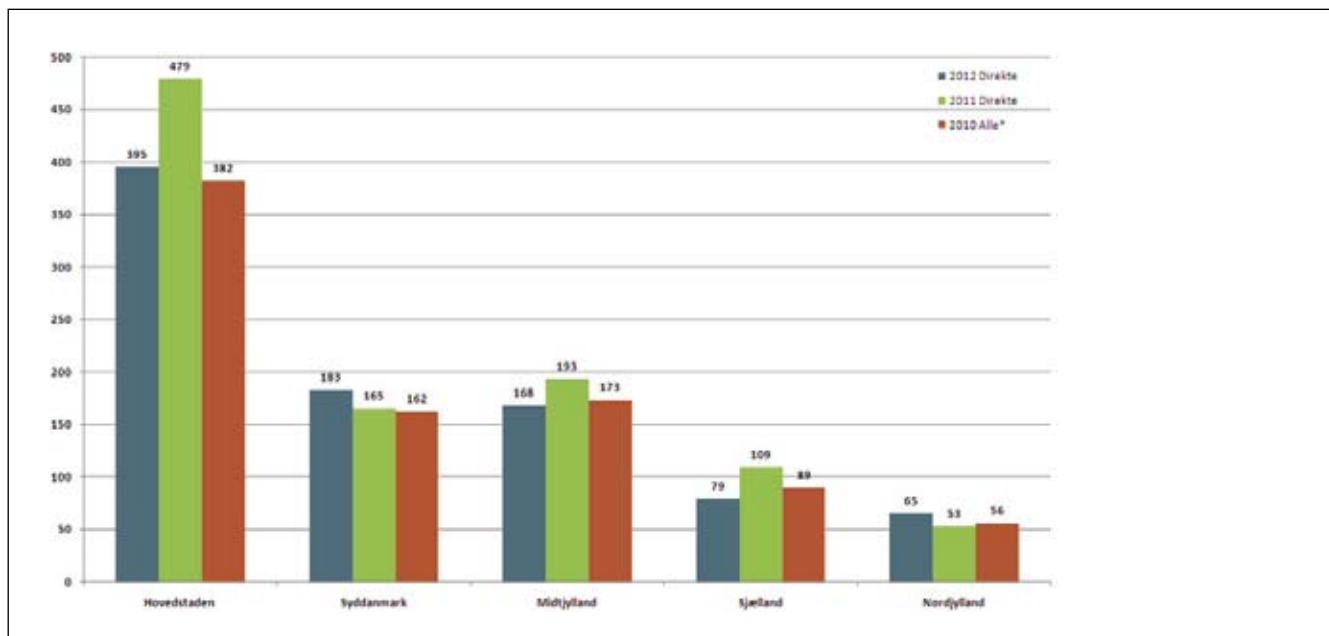
I 2012 modtog vi i Sundhedsstyrelsen i alt 1064 bivirkningsindberetninger fra regionernes hospitaler og psykiatri. Privathospitaler, klinikker og kommunale psykiatri-tilbud er ikke med i opgørelsen. For 2011 og 2012 er der skelnet mellem direkte og indirekte indberetninger. De direkte indberetninger kommer fra hospital/psykiatri, mens de indirekte er indberettet via et medicinalfirma.

Ud af de 1064 bivirkningsindberetninger i 2012 kommer 884 (84 %) direkte fra regionerne, mens vi har haft mulighed for at identificere 175 indberetninger fra medicinalfirmaerne. I forhold til 2011 er der et fald på 11 % i antal direkte indberetninger (i 2011 modtog vi 999 bivirkningsindberetninger fra hospitaler). Se figur G.

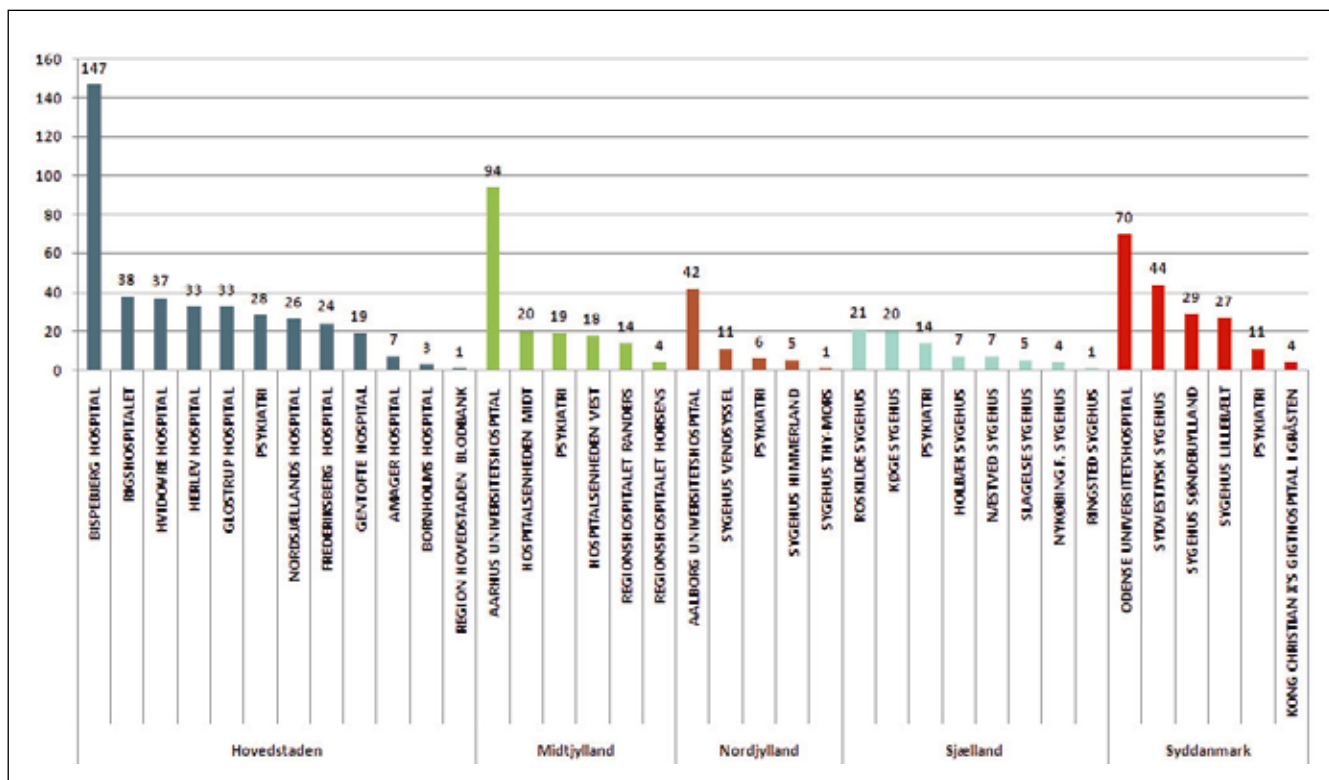
Det samlede antal indberetninger skal ses i forhold til det store forbrug af medicin, der er på hospitalerne – herunder et stort forbrug af ny medicin, hvor lægerne har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger. Set ud fra den betragtning er der stadig et stykke vej til, at antallet af indberetninger er der, hvor det er fagligt optimalt.

Tiltag for at øge indberetningen af bivirkninger fra hospitalerne

Flere regioner arbejder på at skabe øget fokus på indberetninger af bivirkninger. Region Hovedstaden har eksempelvis stor succes med at få hjælp til bivirkningsindberetninger via en bivirkningsmanager. Læs Region Hovedstadens bidrag til årsrapporten på side 16. Sundhedsstyrelsen har løbende fokus på at øge opmærksomheden omkring bivirkninger og indberetninger fra hospitalerne. Det sker blandt andet via kampagner og informationsindsatser. I 2012 har vi fx gennemført en foranalyse, som skal danne grundlag for en landsdækkende psykiatrikampagne med hospitalspsykiatrien som en af målgrupperne.



Figur G. Bivirkningsindberetninger fra danske hospitaler i 2012 fordelt på region.



Figur H.

* I 2010 er der ikke skelnet mellem direkte og indirekte indberetninger, og man kan derfor ikke umiddelbart sammenligne 2010 med de øvrige år.

Bivirkningsmanager hjælper Region Hovedstaden med at indberette bivirkninger

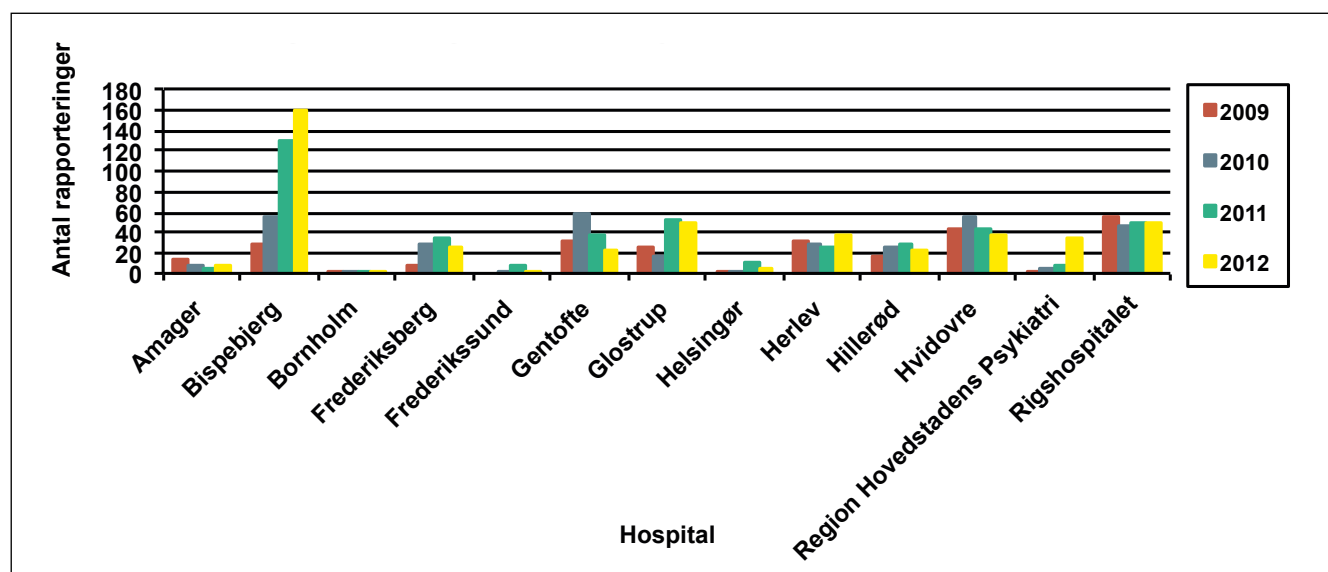
Bidrag fra Lægemiddelkomiteen i Region Hovedstaden

Med afsæt i den nationale handlingsplan på bivirkningsområdet introduceredes i 2011 en Bivirkningsmanagerfunktion på Klinisk Farmakologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital.

Funktionen blev varetaget af læger på Klinisk Farmakologisk Afdeling og har i den 1-årige projektperiode taget sig af bivirkningsindberetningen for fem medicinske afdelinger. Disse afdelinger er løbende blevet informeret om projektet og muligheden for at indberette bivirkninger via Bivirkningsmanageren. Formålet var at lette lægernes arbejde med den ofte tidskrævende bivirkningsindberetning og dermed øge antallet af indberetninger til Sundhedsstyrelsen.

Rent praktisk kunne lægerne på de fem afdelinger kontakte Bivirkningsmanageren per telefon eller fax. Bivirkningsmanageren skulle oplyses om patientens CPR-nummer, lægemiddel og bivirkning. Efterfølgende foretog Bivirkningsmanageren indberetningen på Sundhedsstyrelsens hjemmeside, idet oplysninger blev indhentet fra de elektroniske oplysninger registreret i OPUS, LABKA II, web1000 og EPM. Derved kunne lægernes tidsforbrug reduceres fra 30 til 3 minutter per indberetning. Desuden blev antallet af indberettede bivirkninger fra Bispebjerg Hospital femdoblet, hvilket tolkes som en direkte effekt af den servicefunktion, som Bivirkningsmanageren har udfyldt for de kliniske læger.

Funktionen, vil nu blive udvidet til hele Region Hovedstaden.



Figur 1.

Medicin under skærpet indberetningspligt og bivirkningsindberetninger i 2012

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 efter et lægemiddel er blevet markedsført. Herefter er læger og tandlæger kun forpligtet til at indberette alle alvorlige og/eller uventede bivirkninger.

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

I 2012 har der været 109 lægemidler på listen over skærpet indberetningspligt. Det er ikke alle de 109 lægemidler, der har været på listen hele året. Hvis et lægemiddel fx blev markedsført i marts 2010, så vil det være underlagt den skærpede indberetningspligt indtil marts 2012, altså ikke hele 2012.

Medicin med skærpet indberetningspligt og indberettede bivirkninger i 2012

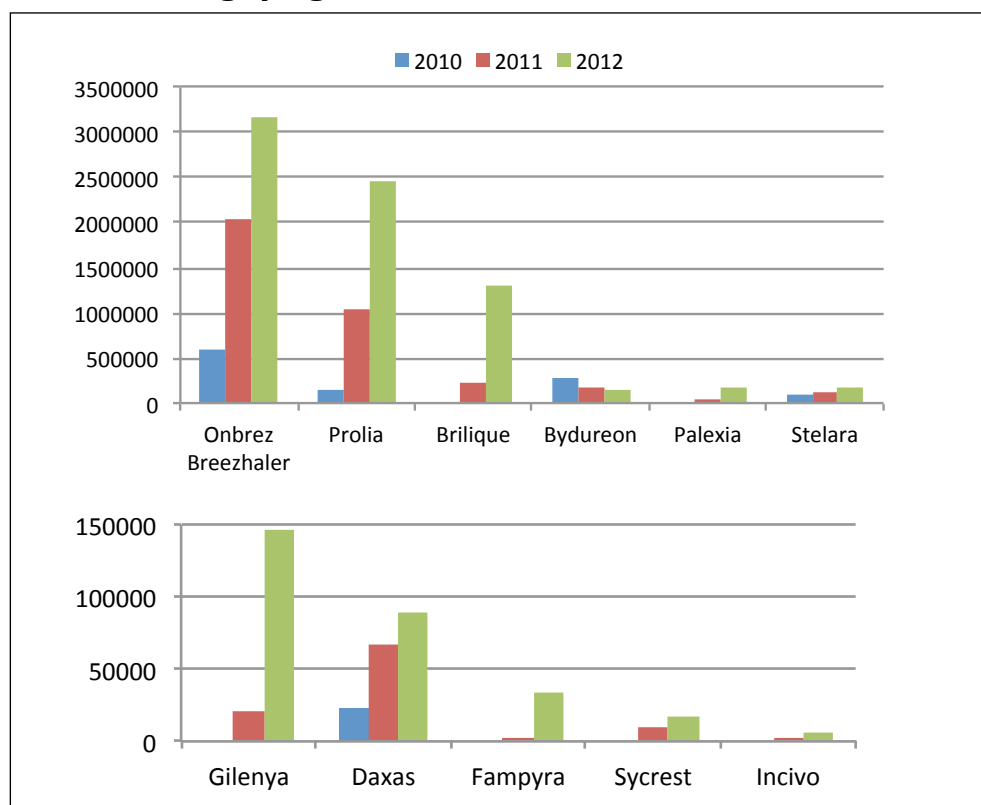
For 68 ud af de 109 lægemidler, der har været under skærpet indberetningspligt i 2012, modtog Sundhedsstyrelsen ikke nogen bivirkningsindberetninger. Det kan der være flere forklaringer på.

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 Sundhedsstyrelsen. Ligeledes kan en forklaring være, at der ikke er tilstrækkelig viden om, hvilken medicin der er underlagt skærpet indberetningspligt.

Effekt af den skærpede indberetningspligt

Af de 109 lægemidler, der har været underlagt den skærpede indberetningspligt, har vi her valgt at fremlægge yderligere data for 11 lægemidler. På figur J ses udviklingen af forbruget for disse 11 lægemidler. Forbruget er stigende, om end i forskellig grad, for alle bortset fra diabetesmidlet Bydureon. Nedenfor, i tabel 1, er antallet af bivirkningsindberetninger opgjort for de enkelte produkter.

Forbrug på udvalgte lægemidler underlagt skærpet indberetningspligt



Figur J. På figuren ses udviklingen i forbrug på 11 lægemidler, der har været underlagt skærpet indberetningspligt i 2010, 2011 og 2012. Forbruget er angivet i Definerede Daglige Døgn doser (DDD). Der er stor forskel på forbruget imellem de ti lægemidler, derfor er de delt op i to grafer med forskellige skalaer.

De bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med disse 11 lægemidler, tyder på en effekt af den skærpede indberetningspligt. Der er en klar overvægt af milde bivirkninger. Det er kendetegnende for denne gruppe af 11 lægemidler, at de gives til meget syge mennesker.

Handelsnavn	Virksomhed	Markedsfø- ringsdato	Indikation	Bivirknings- indberetninger*
Onbrez	Novartis	22-02-2010	KOL**	33
Prolia	Amgen	28-06-2010	Osteoporosis	79
Brilique	AstraZeneca	24-01-2011	Tromboseforebyggelse	34
Bydureon	Eli Lilli	17-10-2011	Type-II diabetes	16
Palexia Depot	Grünenthal	27-12-2010	Kroniske smerter	44
Stelara	Janssen-Cilag	17-05-2010	Psoriasis	16
Gilenya	Novartis	02-05-2011	Sklerose	38
Daxas	Nycomed	20-09-2010	KOL**	30
Fampyra	Biogen Idec	03-10-2011	Sklerose	5
Sycrest	N.V. Organon	04-04-2011	Mani	10
Incivo	Janssen-Cilag	31-10-2011	Kronisk Hepatitis C	10

Tabel 1. Tabellen viser antallet af *bivirkningsindberetninger modtaget fra markedsfø-
ringsdato til og med 2012. **KOL – Kronisk obstruktiv lungesygdom. Tallene ovenfor er i sig selv ikke anledning til kommuni-
kation mellem Sundhedsstyrelsen og Virksomhed.

Den skærpede indberetningspligt bruges som værktøj, når Sundhedsstyrelsen overvåger bivirkningsindberetninger. Når vi vurderer signaler, der vedrører nyligt markedsført medicin, er vi særligt opmærksomme på nye og ikke tidligere beskrevne bivirkninger. På Sundhedsstyrelsens 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 fælles europæisk ordning er på vej

I den nye Europæiske lovgivning om lægemiddelsikkerhed ligger der et krav om en fælles europæisk skærpet indberetningspligt, kaldet Additional Monitoring. Det ligger ikke fast, hvornår denne fælles opgave skal begynde, eller hvordan den vil påvirke den danske skærpede indberetningspligt, men Sundhedsstyrelsen forventer, at dette falder på plads inden udgangen af 2013.

Ny EU-lovgivning for overvågning af medicinsikkerhed

I juli 2012 trådte en ny lovgivning på området for lægemiddelovervågning i kraft i EU. Sundhedsstyrelsen har, blandt andet på grund af Danmarks EU formandskab, været tæt involveret i arbejdet med at indføre den nye lovgivning.

Styrket patientsikkerhed

Formålet med den nye lovgivning er at styrke patientsikkerheden ved at forbedre det nuværende system til overvågning af sikkerheden ved medicin i Europa.

Lovgivningen skal overordnet set sikre:

- Solidt videnskabeligt og internationalt baserede beslutninger ud fra en risiko-baseret tilgang
- Høj grad af gennemsigtighed og information til offentligheden samt involvering af patienter
- Rationelle processer og samarbejde så ressourcerne udnyttes bedst og der undgås dobbeltarbejde

Den nye stærkere overvågning understøttes blandt andet af oprettelsen af en ny bivirkningskomité (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee– PRAC) i EU.

Den nye lovgivning styrker i høj grad samarbejdet mellem EU-landene, så ressourcer og erfaringer udnyttes bedst muligt gennem arbejdsdeling på en række centrale områder. Her fungerer den nye bivirkningskomité som fælles forum for at sikre ensartet høj kvalitet og risikobaseret tilgang i arbejdet.

Udvidet bivirkningsdefinition

Definitionen på en bivirkning er blevet udvidet i den nye lovgivning, så man også har fokus på mulige skadelige effekter af medicin, når anvendelsen af medicinen sker uden for den godkendte indikation fx ved misbrug, overdosering eller medicineringsfejl.

Samtidig vil alle indberetninger om formodede bivirkninger opstået i EU fremover blive samlet i en fælles database, så den samlede viden om risici ved medicinen kan udnyttes endnu bedre.

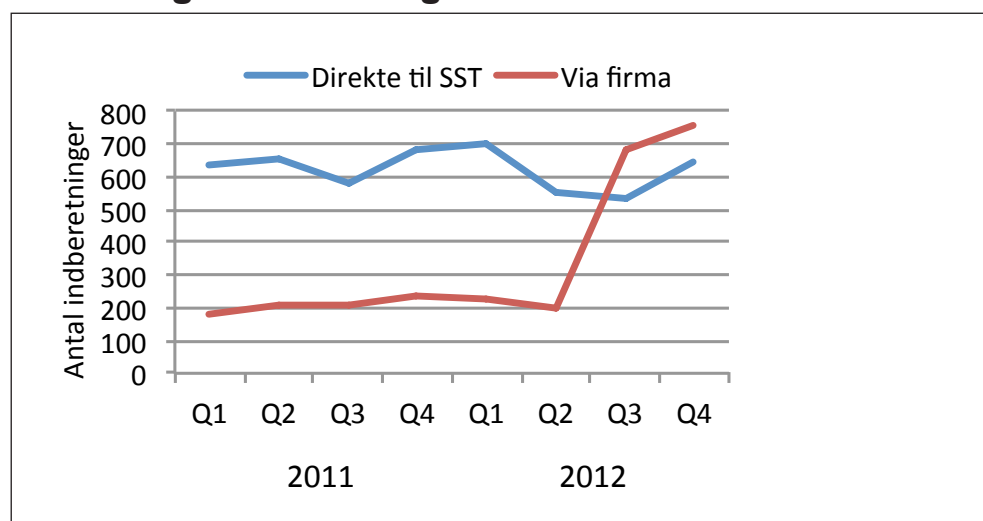
På en række områder sikrer den nye lovgivning, at alle EU-lande får samme høje standard i forhold til åbenhed og inddragelse af patienterne, som i lang tid allerede har været gældende i Danmark. Således gives der nu ret til, at borgere i alle EU-lande kan indberette mistanke om medicinbivirkninger, samt at produktinformation for medicin skal være offentligt tilgængelig. I Danmark har borgere kunnet indberette formodede bivirkninger siden 2003.

Vi kan allerede nu se en effekt af den ændrede lovgivning

Som vist på [side 5](#) har flere virksomheder indberettet bivirkninger vedrørende borgere i 2012 end i de foregående år. Denne udvikling kan ses som en direkte udvikling af den ændrede lovgivning.

På grafen nedenfor ses udviklingen af bivirkningsindberetninger. Den blå kurve beskriver bivirkninger indberettet direkte til styrelsen. Den røde kurve beskriver de bivirkninger, der er indberettet via et lægemiddelfirma.

EU lovgivning har indflydelse på danske bivirkningsindberetninger



Figur K. Udvikling af indberettede bivirkninger fordelt på kvartaler i 2011 og 2012.

Springet i antallet af bivirkningsindberetninger, der kommer via et firma, sker samtidig med, at den nye lovgivning træder i kraft. Det viser, at firmaerne reagerer på den nye bivirkningsdefinition. Denne udvikling vil vi kunne analysere i 2013, når vi kan se data fra et helt år med den nye bivirkningsdefinition.

De bivirkningsindberetninger, styrelsen nu modtager, har før lovgivningsændringen været – og vil også fremadrettet være – en del af det grundlag, sikkerheden omkring et lægemiddel bliver vurderet ud fra.

Lægers forpligtelser til at indberette formodede bivirkninger ved lægemidler er stort set uændrede, bortset fra at indberetningspligten ikke gælder for formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl. Læger og tandlæger kan, men de skal ikke, indberette denne type bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. Information om indberetningspligt kan findes på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Læs mere om den ny bivirkningsdefinition i [Nyt Om Bivirkninger september 2012](#).

Sundhedsstyrelsens arbejde med bivirkningssignaler i 2012

Sundhedsstyrelsen har i 2012 taget nye metoder i brug til at opdage og overvåge nye bivirkningssignaler ved medicin. Man taler om et signal, når man opdager en ny mulig kausal sammenhæng mellem en hændelse (oftest en bivirkning) og en medicin. Et signal kan også være et nyt aspekt af en kendt sammenhæng. Herudover har Sundhedsstyrelsen også fokus på korrekt anvendelse af medicin i klinisk praksis. Det vil eksempelvis sige, om en type medicin bliver ordineret til de rigtige patienter, og at kendte forholdsregler om brug af medicinen bliver overholdt, så det ikke giver gener og bivirkninger for patienterne. Bivirkningsindberetninger er også vigtige i dette arbejde.

Hvordan opstår bivirkningssignaler?

Bivirkningssignaler kan opstå fra mange forskellige kilder eksempelvis fra bivirkningsindberetninger, periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR), overvågningsprogrammer, litteraturen, kliniske og epidemiologiske studier, andre myndigheder eller medierne. Vurdering af signaler er en kompleks og tidskrævende proces, og derfor bliver signalerne prioriteret ud fra en klinisk vurdering og mulig konsekvens for folkesundheden. Enkelte signaler kan der handles på umiddelbart, mens man i andre tilfælde ofte må afvente mere information eller igangsætte andre former for analyser, eksempelvis registerstudier, der efter noget tid kan af- eller bekræfte et muligt bivirkningssignal, inden vi går videre med det. Vi arbejder også med tværgående analyser af bivirkningsdata, overvågning og monitoreringsprogrammer, der har til formål at opdage nye bivirkningssignaler på eksempelvis specifik medicin eller hos grupper af patienter.

Når vi opdager et nyt muligt klinisk relevant bivirkningssignal, skal signalet først valideres og bekræftes. Det vil sige at undersøge de umiddelbart tilgængelige oplysninger om signalet for at sikre, at der er tilstrækkelig bevis til at bekræfte det. Hvis det er tilfældet, bliver signalet analyseret nærmere, og der bliver lavet en grundig vurdering, inden der eventuelt træffes beslutning om at skride til handling. I dette omfattende arbejde indgår både bivirkningsindberetninger, informationer fra litteratur, studier og andre relevante data.

Danske og internationale signaler

Et signal kan både vedrøre udelukkende danske forhold, eksempelvis hvis det handler om en specifik dansk behandlingspraksis, eller det kan have mere international karakter. Hvis det sidste er tilfældet, sender Sundhedsstyrelsen besked om signalet videre via EU-systemet. Sundhedsstyrelsen vil altid formidle information om vigtige signaler på Sundhedsstyrelsens egen hjemmeside eller i nyhedsbrevet *Nyt Om Bivirkninger*. Et muligt signal kan f.eks. også være velkendt og lukkes igen uden at skride til handling, eller Sundhedsstyrelsen kan afvente mere (ny) viden, inden der arbejdes videre med det.

Ligesom Sundhedsstyrelsen kan sende signaler videre til andre lande, modtager vi også selv signaler fra andre lande, som vi er ansvarlige for at arbejde videre med. På den måde indgår Sundhedsstyrelsen i det internationale arbejde med at overvåge bivirkninger på globalt plan.

Overvågning af signaler i den danske og europæiske bivirkningsdatabase

En del af Sundhedsstyrelsens arbejde er rutinemæssigt at overvåge data fra bivirkningsindberetninger i både den danske og europæiske bivirkningsdatabase og analysere data med henblik på at opdage nye bivirkningssignaler. Dette arbejde er både baseret på

avanceret teknologi og statistiske analysemetoder og manuel overvågning i den daglige håndtering af bivirkningsindberetninger.

Sundhedsstyrelsen har i 2012 fået et nyt it-system, der gør det muligt at lave avanceret statistisk databehandling på de danske bivirkningsdata. Systemet kan sammenligne store mængder af data og hjælpe med at udpege medicin, hvor risikoprofilen ser anderledes ud end forventet. Eksempelvis hvis en bivirkning optræder hyppigere for en bestemt medicin sammenlignet med anden medicin. Herudover overvåges alle indberetninger på særligt alvorlige bivirkninger (som er defineret af Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA), indberetninger vedrørende fostre og børn samt indberetninger vedrørende dødsfald. Hver uge laver systemet en liste over mulige nye signaler på baggrund af alle disse kriterier, og alle signaler på listen bliver screenet hver uge. Hver uge screenes op til 300 mulige danske bivirkningssignaler. Det samme signal kan komme frem flere gange, og det vil blive screenet hver gang.

Som følge af den nye lovgivning for lægemiddelovervågning, der trådte i kraft i 2012, skal Sundhedsstyrelsen også overvåge den europæiske bivirkningsdatabase (Eudravigilance) for bivirkningssignaler på en række lægemiddelstoffer på nationalt godkendt medicin, som Danmark har fået ansvar for. Andre medlemslande i EU overvåger så andre lægemiddelstoffer, og tilsammen dækker overvågningen de fleste nationalt godkendte lægemiddelstoffer i Europa. Danmark har i øjeblikket ansvaret for at overvåge 111 forskellige stoffer. Hvis andre medlemslande har opdaget signaler på disse lægemiddelstoffer, er vi også forpligtet til at vurdere disse. Hver måned udarbejder EMA en liste med mulige signaler for alle lægemiddelstoffer. Kriterierne for denne liste er sammenlignelige med kriterierne, der anvendes på de danske bivirkningsdata.

Signaler i 2012

I 2012 har Sundhedsstyrelsen opdaget og overvåget en række forskellige bivirkningssignaler. En del af dem er nævnt i listen nedenfor.

Medicin	Signal	Handling / formidling
Dabigatran	Alvorlige blødninger relateret til mave-tarmkanalen ved for høje doser af dabigatran (Pradaxa) til patienter over 80 år.	Monitoreringsprogram. Artikel i Nyt Om Bivirkninger. Nyhed på www.lmst.dk
Finasterid	Potentiel risiko for abnormiteter hos drengefostre, hvis gravide udsættes for finasterid, der kan absorberes gennem huden. Signal på baggrund af indberetninger fra apoteker, der har bemærket, at der udskrives recepter på finasterid 5 mg tabletter med doseringen 1/4 eller 1/5 tablet daglig.	Artikel i Nyt Om Bivirkninger.
Fluoxetin og sertralin	Væksthæmning hos børn i behandling med SSRI'erne fluoxetin og sertralin.	Artikel i Nyt Om Bivirkninger.
Loperamid	Risiko for dødsfald ved misbrug af loperamid.	Signalet er lukket efter nærmere analyse.

Metformin	Sjældent men alvorlig risiko for laktatacidose hos diabetespatienter i behandling med metformin ved type-2 diabetes.	Artikel i Nyt Om Bivirkninger.
Monoaminoxidasehæmmere	Alvorlige bivirkninger (besvimelse og bevidstløshed) ved samtidig behandling med MAO-hæmmer og andre antidepressiva.	Artikel i Nyt Om Bivirkninger.
Nitrofurantoin	Pulmonære bivirkninger, som er en kendt men sjældent forekommende bivirkning. Nitrofurantoin er ikke godkendt til profylaktisk brug, men hvis nitrofurantoin anvendes profylaktisk, er der risiko for, at bivirkningen vil forekomme hyppigere.	Artikel i Nyt Om Bivirkninger. Planlagt analyse af ordinationsmønster i Danmark.
Promethazin	Bekymring om øget brug af promethazin til indikationen søvnløshed og risiko for øget forekomst af bivirkninger.	Overvågning af salg på recept og i håndkøb.
Roflumiblast	Øget risiko for psykiatriske bivirkninger hos KOL-patienter med psykisk lidelse. Særligt fokus på selvmordsadfærd og selvskaade.	Lægemedelforbrugsanalyse. Artikel i Nyt Om Bivirkninger. Planlagt registerstudie.
SSRI	Mulig sammenhæng mellem brugen af SSRI og udviklingen af autisme.	Epidemiologisk studie (afventer publicering).
SSRI	Mulig øget forekomst af misdannelser hos nyfødte efter moderens behandling med antidepressiv medicin (SSRI) under graviditet.	Registerstudie. Nyhed på Sundhedsstyrelsens hjemmeside .

Offentliggørelse af bivirkningsdata fra den danske bivirkningsdatabase

Som et led i handlingsplanen for styrket lægemiddelovervågning 2011-2013 skal Sundhedsstyrelsen foretage intern behandling af indberettede bivirkningsdata til brug for offentliggørelse af samlede oversigter over bivirkningsdata i anonymiseret form. Disse oversigter blev offentliggjort i løbet af juni og juli 2012.

Hvad indeholder oversigterne?

Oversigterne indeholder en sammenstilling af oplysninger om indberettede bivirkninger i anonymiseret form fordelt på aktive lægemiddelstoffer.

Hver oversigt indeholder en liste over formodede bivirkninger, der er indberettet i Danmark, for et bestemt aktivt stof. Listen indeholder oplysninger om de forskellige typer af formodede bivirkninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen, og antallet af formodede bivirkninger.

I oversigterne er bivirkningerne fordelt efter system- og organklasse. Det indebærer, at formodede bivirkninger, der fx vedrører ørelidelser, er grupperet sammen. Her vil det være muligt at se flere detaljer om indberetningerne, fx om symptomer i det indre øre og tinnitus.

Bivirkningsoversigterne er gemt i et pdf-format, som kan downloades fra [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#). Her findes også de forbehold som knytter sig til anvendelsen af bivirkningsoversigterne.

Oversigter over vacciner

Opgørelser over bivirkningsindberetninger vedrørende vacciner er ikke tilgængelige online. Den nuværende tekniske løsning giver ikke mulighed for at få et troværdigt overblik over antallet og fordelingen af bivirkningsindberetninger, der relaterer til vacciner. Derfor stiller Sundhedsstyrelsen individuelt genererede bivirkningsoversigter for vacciner til rådighed på forespørgsel.

Hvad bruges oversigterne til?

Bivirkningsoversigterne kan først og fremmest give læseren et overblik over de formodede bivirkninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen. Oversigterne fungerer som opdaterede referencedokumenter internt i styrelsen og som del af vores kommunikation.

Informationen i bivirkningsoversigterne kan være et hjælpemiddel til at identificere mulige sikkerhedsmæssige problemer ved et lægemiddel. Det kan fx være nyttigt for en læge, som har en mistanke om en bivirkning, at kunne se, om der tidligere er indberettet en tilsvarende bivirkning til Sundhedsstyrelsen.

Bivirkningsoversigter i 2012

I 2012 har de sider på Sundhedsstyrelsens hjemmeside, der relaterer til bivirkningsoversigterne, været vist knap 7000 gange. Det vides ikke, hvor mange gange oversigterne er blevet hentet ned. I året, der er gået, har Sundhedsstyrelsen modtaget knap ti henvendelser vedrørende oversigterne. Siden offentliggørelsen midt i 2012 er oversigterne blevet

opdateret månedvis. Denne opdateringsfrekvens fortsættes i 2013. Per 2. januar findes der 1729 lægemiddeloversigter. Det er antallet af aktive stoffer, som Sundhedsstyrelsen har modtaget bivirkningsindberetninger på. Af det totale antal oversigter er 724 blevet opdateret siden udgivelsen. Bivirkningsoversigterne er således dynamiske og forandrer sig i takt med, at Sundhedsstyrelsen modtager indberetninger og bivirkninger ved brug af lægemidler i Danmark.

Bivirkningsindberetninger fra medicinbrugere og pårørende i Danmark

Siden 2003 har det været muligt for medicinbrugere og pårørende at indberette bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. Styrelsen har gennemgået de bivirkningsindberetninger, der er modtaget i årene 2003-2011 med det formål at klarlægge, hvorledes indberetninger fra medicinbrugere adskiller sig fra indberetninger fra sundhedsprofessionelle, og hvordan de dermed bidrager til at forbedre patientsikkerheden.

Medicinbrugere og pårørende har i perioden indberettet 18,6 % af indberetningerne, og de sidste fire år har indberetningerne fra medicinbrugere og pårørende udgjort mere end 20 % af alle indberetninger, der er modtaget i Sundhedsstyrelsen.

Forskelle mellem indberetninger fra medicinbrugere/pårørende og sundhedsprofessionelle

Der er forskel mellem præparatgrupper, der hyppigst er indberettet bivirkninger på. For medicinbrugere er det thyreoideaterapi, for læger vacciner, for andre sundhedspersoner immunsupprimerende midler og for farmaceuter midler mod astma og KOL.

I nogle tilfælde indberetter medicinbrugere bivirkninger, som ikke indberettes af sundhedsprofessionelle. Medicinbrugere har eksempelvis indberettet, at der skete en ændring af smagssansen ved behandling med præparater med det aktive indholdsstof simvastatin. Her er det vigtigt at pointere, at der ikke nødvendigvis er en sammenhæng mellem bivirkningen og medicinen, blot fordi indberetningen er i styrelsens bivirkningsdatabase.

Konklusionen fra analysen er klar. Medicinbrugere og deres pårørende spiller en central rolle i forhold til at gøre medicin mere sikker og effektiv. Analysen viser, at indberetninger fra medicinbrugere og pårørende bidrager væsentligt både i kvantitet og kvalitet til de samlede indberetninger af bivirkninger. Indberetningerne fra medicinbrugerne er generelt veldokumenterede med vigtig information, som er med til at forbedre patientsikkerheden.

Medicinbrugere indberetter lang tid efter bivirkningens opståen

Analysen viser dog også, at det har taget relativt lang tid for medicinbrugerne at få indberettet bivirkningerne. Det kan skyldes, at medicinbrugeren ikke er opmærksom på, at tilstanden kan skyldes en bivirkning, eller ikke umiddelbart kender til muligheden for at indberette bivirkninger. Den forsinkede indberetning kan være med til at forsinke styrelsens analyser og kan være problematisk, idet faktuelle omstændigheder huskes bedst lige efter, bivirkningen er opstået.

Sundhedsstyrelsen har efter denne analyse igangsat en elektronisk spørgeskemaundersøgelse med henblik på at få klarlagt, hvad der motiverer medicinbrugere og pårørende til at indberette bivirkninger. Resultaterne herfra skal anvendes til at hjælpe styrelsen med at se hvor og hvordan, der skal sættes ind, så der i fremtiden er flere medicinbrugere og pårørende, der vil indberette formodede bivirkninger til den medicin, de indtager. Resultaterne af undersøgelsen vil foreligge sidst på sommeren 2013.

Se *Bivirkningsindberetninger fra medicinbrugere og pårørende i Danmark – og sammenligning med indberetninger fra sundhedsprofessionelle.*

Kampagner 2012 – fokus på at melde bivirkninger

I 2012 lancerede vi en bivirkningskampagne rettet mod sundhedspersonale i plejesektoren. Vi gik også i gang med en kampagne over for medicinbrugere, som også indeholder en opfølgende indsats over for plejepersonalet, og så påbegyndte vi foranalysen til en bivirkningsindsats på psykiatriområdet. Fælles for alle kampagnerne er, at de har fokus på at melde bivirkninger til Sundhedsstyrelsen, og de er alle en del af ministerens handlingsplan for bedre overvågning af medicin.

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

Kort om kampagnen

Sundhedsstyrelsen gennemførte i foråret og sommeren 2012 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 Sundhedsstyrelsen.

Kampagnen blev evalueret via en række telefoninterviews med ledere og medarbejdere på forskellige plejecentre i perioden august-oktober 2012.

Resultatet – større bevågenhed, øget dialog og mere opmærksomhed på bivirkninger

Kampagnen bestod af forskellige materialer, blandt andet flyers til social- og sundhedshjælpere, pjecer til sygeplejersker og social- og sundhedsassistenter og undervisningsmateriale til brug på afdelingsmøder. Overordnet set blev materialet godt modtaget, og det førte til dialog og diskussion om håndteringen af bivirkninger i dagligdagen.

Evalueringen viser, at det er væsentligt at have fokus på den eksisterende kommandovej på det enkelte plejecenter og plejehjem i forbindelse med indberetning af bivirkninger. De færreste social- og sundhedshjælpere og assistenter føler sig rustede til selv at indberette bivirkninger, men bringer derimod deres observationer videre til sygeplejersken, som kontakter lægen.

Kampagnen har først og fremmest resulteret i en større bevågenhed omkring bivirkninger samt øget dialog og opmærksomhed på området. Den har været med til at sætte bivirkninger på dagsordenen og bidraget til diskussion af roller og kommandoveje blandt plejepersonalet.

I foråret 2013 følger vi op med endnu en indsats rettet mod plejepersonale i landets kommuner. Indsatsen er en del af en landsdækkende kampagne under navnet "Ikke alle reagerer ens", og den vil i forhold til plejepersonalet tage afsæt i erfaringerne fra "Reager på bivirkninger – og hjælp med at gøre medicin mere sikker for alle".

Ikke alle reagerer ens – en informationsindsats over for medicinbrugere, specifikke patientgrupper og sundhedspersonale i plejesektoren

Kampagnen i korte træk

I 2012 gik vi i gang med forberedelserne til en kommende kampagne, der lanceres i foråret 2013. Den følger op på de seneste års informationsindsatser på bivirkningsområdet, og er rettet mod nogle af de samme målgrupper; medicinbrugere, specifikke patientgrupper og sundhedspersonale i plejesektoren. Formålet er at gøre målgrupperne opmærksomme på bivirkninger og muligheden for at indberette dem til Sundhedsstyrelsen.

Budskabet – vi reagerer forskelligt på medicin

Indsatsen vil blive gennemført via detailhandlen og kommunerne, og materialerne vil blandt andet bestå af plakater, badges, pjecer og film til apotekernes infoskærme og til undervisningsbrug på plejecentre og plejehjem.

Kampagnens hovedbudskaber er, at menneskers forskellighed også kommer til udtryk i forhold til brug af medicin. Nogle får bivirkninger, mens andre ikke gør, og derfor er den enkelte persons erfaring vigtig for Sundhedsstyrelsens overvågning af sikkerheden ved medicin.

Læs mere om kampagnen *Ikke alle reagerer ens – når du melder en bivirkning, hjælper du os alle sammen*.

Informationsindsats i psykiatrien

I efteråret 2012 indledte vi forarbejdet til en målrettet indsats for at få fokus på bivirkninger i psykiatrien, der er et behandlingsområde, vi kun modtager få bivirkningsindberetninger fra. Den samlede indsats består af en foranalyse, et pilotprojekt i Region Nordjylland og en landsdækkende kampagne, som vil blive lanceret i løbet af 2013.

Målgrupperne for kampagnen er både pårørende, medicinbrugere, patientforeninger og ansatte i hospitals- og socialpsykiatrien.

Med udgangspunkt i foranalysens resultater vil det videre arbejde med kampagnen både have fokus på at sætte bivirkninger på dagsordenen helt generelt, på at styrke de eksisterende kommandoveje blandt personalet, og på helt konkret at øge antallet af indberetninger fra psykiatrien.

Fokusområder i 2012

Sundhedsstyrelsen har haft fokus på flere store områder inden for medicinsk behandling og sikkerhed i 2012.

Fokus på forbrug og sikkerhed ved p-piller

P-piller er en effektiv og betydningsfuld form for prævention i Danmark og giver en stor fordel både for den enkelte kvinde og for samfundet som helhed.

Risiko for blodpropper ved brug af p-piller har været kendt længe, men giver stadig anledning til bekymring og overvejelser om den optimale anvendelse af denne præventionsform.

Sundhedsstyrelsen foretog i begyndelsen af året en gennemgang af den vigtigste litteratur om p-piller og risikoen for blodpropper samt de nyeste data om forbrug og indberettede bivirkninger i Danmark.

Gennemgangen bekræftede, at den enkelte kvindes risiko for blodpropper ved brug af p-piller generelt er lav, samt at de ældre typer af p-piller – de såkaldte 1. og 2. generations p-piller – medfører den laveste risiko.

Analysen af forbruget viste imidlertid, at danske kvinder oftest brugte p-piller af 3. generationstypen, og at det også oftest var den type p-piller, lægerne skrev ud til kvinder, som ikke havde taget p-piller før.

Produktinformationen, som findes i p-pille-pakkerne i dag, indeholder allerede den nyeste viden om sikkerheden ved medicinen.

Rapporten gav anledning til at fremhæve anbefalinger til læger om, at p-piller af 2. generation så vidt muligt bør være 1. valg, samt at undersøge risikofaktorer for blodpropper hos kvinder, før de udskriver p-piller første gang og med jævne mellemrum under behandlingen.

Læs *P-piller – Forbrug og risiko for blodpropper*.

Som en opfølgning på rapporten lavede Sundhedsstyrelsen en opfølgning i september 2012.

Denne opgørelse af forbruget viste, at læger og patienter har fulgt anbefalingerne: Forbruget af 2. generations p-piller er steget betydeligt siden starten af 2012. Samtidig er forbruget af de nye typer p-piller med størst risiko for blodpropper faldet tilsvarende (3. og 4. generation).

Dette er en positiv udvikling, men det er fortsat vigtigt, at lægerne er opmærksomme på at forebygge blodpropper samt opdage dem tidligt i forløbet.

Læs *Forbrug af p-piller og risiko for blodpropper (opdatering)*.

Langtidsbehandling med bisfosfonater

Sundhedsstyrelsen udgav i januar 2012 en rapport om langtidsbehandling af osteoporosepatienter med bisfosfonater. Rapporten gav en gennemgang af behandlingsmønstre og evidens for formodede bivirkninger ved længerevarende behandling med bisfosfonater.

Hovedkonklusionerne i rapporten var, at stadig flere osteoporosepatienter (osteoporose er også kendt som knogleskørhed) bliver sat i behandling med bisfosfonater, og ofte er der tale om længevarende behandling over mange år.

Der findes imidlertid kun meget begrænset viden om langtidsbehandling med bisfosfonater til osteoporosepatienter, men der er de seneste år blevet indberettet bivirkninger, der har givet nye signaler om mulige langtidsbivirkninger.

Indtil der er mere afklaring af langtidseffekten, er det vigtigt at være opmærksom på symptomer hos patienter i behandling med bisfosfonater, der kan signalere mulige langtidsbivirkninger, samt at vurdere muligheden for at holde pause eller stoppe behandlingen hos nogle patienter med lav risiko for frakturer.

Læs [Langtidsbehandling af osteoporosepatienter med bisfosfonater](#).

Forbrug og bivirkninger ved behandling med statiner

I oktober 2012 udgav Sundhedsstyrelsen en gennemgang af forbrugsmønstre og sikkerhed ved statiner.

Rapporten viste, at forbruget af medicin mod forhøjet kolesterol er steget i de senere år, og at statiner nu er blandt de mest solgte i Danmark.

Antallet af indberettede bivirkninger ved medicinen er steget i takt med forbruget, og bivirkningerne er i visse tilfælde alvorlige, selv om de er velkendte og beskrevet i den information, som følger med medicinen.

Sundhedsstyrelsen konkluderede i gennemgangen, at høje doser af statiner bør forbeholdes høj-risiko patienter, og at man generelt bør være opmærksom på risikoen for interaktioner med anden medicin.

I det hele taget bør man vurdere de forventede fordele ved statinerne over for risikoen for bivirkninger for den enkelte patient, inden de starter behandling – især i forhold til primær forebyggende behandling.

Læs [Viden om forbrug og bivirkninger ved behandling med statiner](#).

Overvågning af bivirkninger hos børn med autoimmune sygdomme i biologisk behandling

I løbet af de seneste år er biologisk medicin i større udstrækning blevet godkendt og brugt til behandling af børn.

Sundhedsstyrelsen publicerede i slutningen af 2012 en rapport, der havde som fokus at afdække, hvordan man opsamler bivirkninger hos den lille gruppe af børn, som får behandling med biologisk medicin. Det drejer sig blandt andet om børn med svære gigt- og bindevævssygdomme, kronisk tarmbetændelse (Crohns sygdom) og hudsygdommen psoriasis.

Kun få indberetninger vedrørende børn i behandling med biologisk medicin

Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase indeholder kun få formodede bivirkninger vedrørende børn i behandling med biologisk medicin. Det er i sig selv ikke problematisk og kan være et udtryk for, at medicinen er sikker og veltolereret.

En lille spørgeskemaundersøgelse i forbindelse med rapporten viste imidlertid enkelte eksempler på bivirkninger, som forældre og pårørende ikke havde indberettet. Årsagen kunne være, at de ikke oplevede bivirkningerne som alvorlige, men det kunne også skyldes, at mange ikke ved, at de selv kan indberette bivirkninger til Sundhedsstyrelsen.

Rapporten viste, at forældre og pårørende til børn i behandling med biologisk medicin havde en meget stor viden om og indsigt i børnenes sygdom. Ofte havde de også mere fokus på bivirkninger ved medicin end læger, fordi de oplevede bivirkningerne i hverdagen.

Samarbejde med andre databaser om indberetning

Ud over Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase er der etableret en række kliniske databaser, fx DANBIO, Dermbio og DCCD, som registrerer bivirkninger.

Rapporten viste, at erfaringsudvekslingen mellem de forskellige databaser fungerer godt, og at nogle af informationerne automatisk bliver sendt videre til Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase. På baggrund af rapporten vil Sundhedsstyrelsen kigge nærmere på muligheden for yderligere at lette adgangen til data om bivirkninger.

Læs *Overvågning af bivirkninger hos børn med autoimmune sygdomme i biologisk behandling*.

Proaktiv overvågning af blodfortyndende lægemidler – et samarbejde med Lægefaglige eksperter fra Forskningens Hus ved Aalborg Universitetshospital

I 2011 indledte Sundhedsstyrelsen et samarbejde med Region Nordjylland, Forskningens Hus ved Aalborg Universitetshospital om en proaktiv overvågning af en gruppe af blodfortyndende lægemidler, der i løbet af 2011 og 2012 blev markedsført med ny indikation til forebyggelse af blodpropper hos patienter med atrieflimren.

Baggrund for samarbejdet

Baggrunden for det proaktive samarbejde var, at vi så tidligt som muligt fra markedsføringstidspunktet kunne opfange nye potentielle farer ved brug af medicinen og se på kendte og nye årsagssammenhænge mellem medicinen og bivirkninger. Når ny medicin markedsføres eller får ny indikation, kan vi fx observere flere alvorlige bivirkninger end forventet, da populationen, der anvender medicinen efter markedsføring, ikke nødvendigvis ligner den population, der indgik i de forudgående kliniske studier.

Vi fandt det yderst vigtigt, at følge denne gruppe af lægemidler, fordi behandling med blodfortyndende medicin er en af de mest risikofyldte medicinske behandlingsformer. Overbehandling med medicinen kan øge risikoen for blødninger, mens en underbehandling kan øge risikoen for blodpropper. Desuden kunne den nye behandling erstatte en ældre velkendt medicinsk behandling med warfarin, som i 2011 blev anvendt af ca. 87.000 personer i Danmark, og som 7,5 % af den ældre population over 65 år blev behandlet med.

Resultater fra samarbejdet i 2012

I alt tre blodfortyndende lægemidler fik den nye indikation forebyggelse af blodpropper hos patienter med atrieflimren. Pradaxa® (dabigatranetexilat) var det første af de tre, der blev markedsført med den nye indikation i august 2011. Herefter fulgte Xarelto® (rivaroxaban) i februar 2012, og sidst på året Eliquis® (apixaban) i december 2012, markedsført med samme nye indikation.

I samarbejdet fulgte vi udviklingen i forbruget ud fra receptindløsninger på apoteket registreret i Lægemiddelstatistikregisteret. Vi gennemgik bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen. Data formidlede vi i statusrapporter publiceret på Sundhedsstyrelsens hjemmeside, og vi igangsatte analyser samt et sammenligningsstudie.

I august 2012, et år efter markedsføring af Pradaxa®, havde Pradaxa® flest brugere af de tre lægemidler med ca. 9000 brugere. I samme periode modtog Sundhedsstyrelsen 106 bivirkningsindberetninger vedrørende brug af Pradaxa® for atrieflimren. Af disse var 71 kategoriseret som alvorlige, og i otte tilfælde døde patienten. To ud af tre alvorlige indberetninger omhandlede blødninger, og syv af dødsfaldene var relateret til blødningsepisoden. Tidligt i overvågningsforløbet opfangede vi, at især dødsfaldene vedrørte patienter i en høj alder – over 79 år. Det skærpede vores fokus på denne population, og med en hurtig adgang til data fra Lægemiddelstatistikregisteret var det muligt at se nærmere på ordinationen til denne patientpopulation.

Fire måneder efter markedsføring af Pradaxa® med den nye indikation havde 10 % af ældre over 79 år fået udskrevet Pradaxa-kapsler i for høje doser i forhold til rekommanderet dosis ifølge medicinens produktresumé. Via Sundhedsstyrelsens hjemmeside og promedicin.dk anbefalede vi lægerne at følge dosis-rekommandationen og tage hensyn til patientens alder. En opfølgende analyse viste, at der i løbet af 2012 var et markant fald i andelen af ældre over 79 år, der fik udskrevet for høje doser.

Udover den skærpede fokus på ældre patienter har samarbejdet også givet os mulighed for løbende at se på medicinens bivirkningsprofil, og ved at sammenkøre flere nationale sundhedsregistre har det været muligt at sammenligne alvorlige hospitalskrævende bivirkninger og medicinens forebyggende effekt på blodpropper med brugen af warfarin. De første data har vist, at præparaterne kan sidestilles med hensyn til effekt og bivirkninger, og resultaterne af denne undersøgelse forventes offentliggjort i 2013 i et videnskabeligt tidsskrift.

Det videre samarbejde i 2013

I 2013 vil samarbejdet fortsætte, og vi vil følge eventuelle ændringer i forbruget af de tre blodfortyndende lægemidler samt indberettede bivirkninger. Det har endnu ikke været muligt at følge Eliquis®, da det først for nyligt er blevet markedsført. Vi fortsætter derfor samarbejdet om de tre lægemidler, og i 2013 vil vi se nærmere på patientpopulationen, der får ordineret medicinen.

Daxas® og øget risiko for psykiske bivirkninger

I 2011 lavede Sundhedsstyrelsen en indledende lægemiddelforbrugsanalyse på medicinen Daxas® (roflumiblast)¹, som blev fulgt op med en opdateret og udvidet analyse i 2012. En lægemiddelforbrugsanalyse kan blandt andet beskrive, hvordan et lægemiddel bliver ordineret til en patientgruppe, og man kan delvist undersøge aspekter af sammenhængen mellem anbefalet brug og anvendelse i klinisk praksis. Dette har været et af formålene med Daxas-analysen. Analysen bygger udelukkende på danske data fra Lægemiddelstatistikregistret og Bivirkningsdatabasen.

Bivirkninger og risikostyringsprogram

Daxas® er pålagt et såkaldt risikostyringsprogram, som beskriver en række ekstra aktiviteter ud over den sædvanlige overvågning af medicinens sikkerhed, der skal gennemføres af hensyn til sikker og effektiv brug af medicinen. Årsagen til kravet om risikostyringsprogram er, at der i de kliniske studier er set særlig alvorlige bivirkninger, som kræver ekstra overvågning. Daxas® er forbundet med øget risiko for psykiske bivirkninger, eksempelvis angst, søvnløshed, nervøsitet og depression. Sjældne tilfælde af selvmord og selvmordsrelaterede tanker er set i både kliniske studier og efterfølgende i bivirkningsindberetninger. De mest almindelige bivirkninger er nedsat appetit, væggtab, kvalme, abdominalsmerter, diarré, søvnløshed og hovedpine.

Siden Daxas® blev godkendt i 2010, har Sundhedsstyrelsen modtaget 32 bivirkningsindberetninger med tilsammen 68 bivirkninger – heraf et dødsfald. Hovedparten af indberetningerne (71 %) omhandler bivirkninger vedrørende mave/tarm, væggtab eller nedsat appetit. Næsthøypigst er psykiske bivirkninger (25 %) og bivirkninger vedrørende nervesystemet (25 %). Selvom de indberettede bivirkninger er dem, vi også forventede at se flest af, tager vi de psykiske bivirkninger særligt alvorligt. Eksempler på psykiske bivirkninger er angst, depression/depressive symptomer, søvnløshed, mareridt, selvmordsforsøg og selvmord.

I løbet af det første halve år efter markedsføringen modtog Sundhedsstyrelsen to alvorlige indberetninger om henholdsvis selvmord og selvmordsforsøg hos to patienter inden for relativt kort tid efter deres opstart af behandling med Daxas®. Disse særlig alvorlige risici er kendt, og Sundhedsstyrelsen kan ikke udelukke en sammenhæng mellem hændelserne og Daxas®. Medicinen er ikke anbefalet til patienter med en tidligere depression og heraf afledte selvmordstanker. Det er en del af risikostyringsprogrammet, at de ordinerende læger modtager en pakke med blandt andet undervisningsmateriale, der skal oplyse lægen om anvendelse, bivirkninger og forholdsregler ved brug af medicinen.

¹ Daxas® er godkendt til behandling af svær og meget svær kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL).

Ny viden om selvmordstanker og selvmordsadfærd

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har i slutningen af 2012 på baggrund af bivirkningsindberetninger konkluderet, at en mulig sammenhæng mellem medicinen og selvmordstanker eller selvmordsadfærd ikke kan udelukkes, og at selvmordstanker også kan opstå inden for uger eller måneder hos patienter uden tidligere forekomst af depression. Tidligere forekomst af psykiske problemer som eksempelvis angst, panikanfald, anoreksi, alkoholisme med mere kan være risikofaktorer med hensyn til bivirkninger vedrørende selvmordstanker.

Lægemiddelforbrugsanalyse

Den første analyse af Daxas® blev afsluttet i oktober 2011 og omfattede de første 563 Daxas-patienter. Den anden analyse løb frem til udgangen af oktober 2012 og omfattede alle 959 patienter, der var startet behandling siden markedsføring i september 2010, og som indløste mindst en recept i perioden. Tilsammen har patienterne indløst 3767 ordinationer på Daxas®, og det er disse ordinationer, der ligger til grund for analysen.

Gennemsnitsalderen ved første receptindløsning er 70 år, og hovedparten (87 %) af patienterne er over 60 år. Der er flest kvinder blandt patienterne (53 %) i alle aldersgrupper op til 79 år, hvorefter der er omtrent lige mange kvinder og mænd over 80 år. Blandt de 32 bivirkningsindberetninger på Daxas, som Sundhedsstyrelsen har modtaget, vedrører hovedparten patienter over 60 år, og i denne gruppe er der lige mange indberetninger fra kvinder og mænd. Samlet set er der en lille overvægt af bivirkningsindberetninger fra kvinder. Ifølge produktresuméet for Daxas er der forskelle i de farmakokinetiske egenskaber for blandt andet ældre og kvinder, men dette giver ikke anledning til øget risiko og behov for dosisjustering hos disse grupper.

Den første analyse lagde især vægt på at undersøge, om kontraindikationer og forholdsregler ved behandling med Daxas® blev overholdt. Analysen gav et klart signal om, at en stor del af patienterne med sikkerhed har haft psykiske lidelser, idet et stort antal patienter også var i behandling for depression, selvom der er særlige forholdsregler i forbindelse med behandling af netop denne patientgruppe. Analysen kunne ikke sige noget om risikoprofilen hos de patienter, der havde været i behandling med medicin mod depression, eller om lægen var bekendt med den øgede risiko for psykiatriske bivirkninger hos disse patienter.

På baggrund af analysens resultat, og da Sundhedsstyrelsen på det tidspunkt havde modtaget to bivirkningsindberetninger om selvmord og selvmordsforsøg og en række flere vedrørende andre psykiske bivirkninger, orienterede vi lægerne om signalet i *Nyt Om Bivirkninger i december 2011*. Foruden dette signal konkluderede analysen samlet set, at de ordinerende læger tog hensyn til de øvrige beskrevne kontraindikationer og forholdsregler, som det var muligt at analysere ved at se på samtidig behandling med anden medicin.

I den første analyse havde 29 % af patienterne været i forudgående behandling med medicin mod depression i op til 6 måneder før opstart af behandling med Daxas®, og 26 % havde enten fortsat denne behandling, eller var startet behandling efter første ordination

af Daxas®. En stor del (77 %) af de patienter, der havde været i forudgående behandling for depression fortsatte altså denne behandling efter start af behandling med Daxas®. På baggrund af resultaterne og signalet fra den første analyse, blev det besluttet, at den anden analyse skulle fokusere på de psykiske bivirkninger. Den første analyse var afgrænset til at se på medicin mod depression, som var en enkelt markør for diagnosen depression. Den anden analyse blev udvidet til også at se på antipsykotisk medicin samt rygeafvænningsmidlerne Champix® og Zyban®, der begge kan give psykiske bivirkninger, herunder selvmordstanker og selvmordsadfærd. Derudover blev analysen udvidet til at omfatte behandling med anden medicin i en periode på 2 år før første ordination af Daxas®. Opfølgingsperioden efter opstart af behandling med Daxas® var længst (2 år og 2 måneder) for de første Daxas-patienter, mens de patienter, der først har fået Daxas® i oktober 2012, ikke havde en opfølgingsperiode. Analysen ligger derved mest vægt på den forudgående periode og behandling med anden medicin før start af behandling med Daxas®.

De særlige forholdsregler ved ordination af Daxas® omfatter også samtidig behandling med andre lægemidler, der kan give psykiske bivirkninger, der muligvis kan forstærkes af Daxas®. Resultaterne af analysen af rygeafvænningsmidlerne gav ikke anledning til et signal, da kun få patienter havde fået enten Champix® (6 %) eller Zyban® (2 %) før opstart af behandling med Daxas®, mens kun ni patienter havde fået Champix®, og ingen havde fået Zyban® efter opstart af behandling med Daxas®.

Analysen af forudgående behandling med antipsykotisk medicin viste, at under 3 % af patienterne havde fået antipsykotisk medicin før opstart af behandling med Daxas®. Det ser derfor ikke ud til, at der er samme signal for antipsykotisk medicin alene som for medicin mod depression. Når vi så samlet på både antipsykotisk medicin og medicin mod depression, viste den nyeste analyse, at 32 % af patienterne havde indløst en recept på disse typer medicin i perioden op til 6 måneder før første receptindløsning på Daxas® sammenlignet med 29 % i den første analyse. Når vi så længere tilbage, steg antallet til 35 % og 38 % for henholdsvis perioderne 1 år og 2 år før første receptindløsning på Daxas®.

Den nyeste analyse bekræfter herved resultaterne og signalet fra den første analyse, og Sundhedsstyrelsen vil stadig bede lægerne om at være opmærksomme på psykiske symptomer hos disse patienter og nøje vurdere fordele og ulemper ved behandling med Daxas® hos patienter med forudgående psykiske lidelser.

Hyppigst indberettede grupper af bivirkninger	Antal indberetninger/ bivirkninger	Bivirkninger (antal)
Bivirkninger vedr. mave/tarm, vægttab og nedsat appetit	23/31	Abdominal discomfort (1), Abdominal pain (2) , Abdominal pain upper (2) , Diarrhoea (5) , Dyspepsia (1), Dysphagia (1), Flatulence (1), Gastrointestinal disorder (1), Haematemesis (1), Nausea (8) , Rectal haemorrhage (1), Swollen tongue (2), Weight decreased (2) , Decreased appetite (3)
Psykiatriske bivirkninger	9/16	Agitation (1), Anxiety (2), Completed suicide (1), Depressed mood (1), Depression (2), Depressive symptom (2), Insomnia (2) , Mania (1), Mood swings (1), Nightmare (1), Restlessness (1), Suicide attempt (1)
Bivirkninger vedr. nervesystemet	9/13	Depressed level of consciousness (1), Dizziness (3), Dysarthria (1), Headache (5) , Tremor (3)

Tabel 2. Hyppigst indberettede bivirkninger ved Daxas®.

Det internationale samarbejde på bivirkningsområdet i 2012

Året 2012 bød på markante forandringer, når det gælder internationalt samarbejde om vurdering og overvågning af bivirkninger (pharmacovigilance). I juli måned trådte en ny omfattende europæisk lovgivning i kraft (*se side 20-21*). Det nye lovgrundlag styrker det internationale samarbejde på bivirkningsområdet og anses for at være den største ændring i europæisk lægemiddelhistorie siden etableringen af det europæiske lægemiddelagentur (EMA) i 1995.

Ny europæisk bivirkningskomité

I overensstemmelse med den nye lovgivning blev en ny europæisk bivirkningskomité, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), etableret, og det første møde fandt sted i Bruxelles i juli måned. Samtidig blev den europæiske arbejdsgruppe Pharmacovigilance Working Party nedlagt.

Hvert EU medlemsland har to repræsentanter i PRAC. Komiteen har primært ansvaret for overvågning af lægemidlers sikkerhed *efter* påbegyndt markedsføring. PRAC holder møde fire dage hver måned (august undtaget). Dagsordener og referater fra møderne er offentligt tilgængelige på EMA's hjemmeside.

Sundhedsstyrelsen står i spidsen for en lang række opgaver i PRAC. Styrelsen (herunder den tidligere Lægemiddelstyrelse) har gennem mange år prioriteret det europæiske samarbejde højt. Sundhedsstyrelsen har, på vegne af EU, forestået vurderingen af kvalitet, effekt og sikkerhed ved en lang række nye lægemidler forud for udstedelse af markedsføringstilladelsen. Efter påbegyndt markedsføring har styrelsen det overordnede ansvar for den fortsatte vurdering af sikkerheden for disse lægemidler og for fremlæggelse af sagerne i PRAC.

Ændringer i forbindelse med den nye lovgivning

Den nye lovgivning medfører forbedrede procedurer, klar ansvarsfordeling, konsekvent arbejdsdeling og bedre prioritering af arbejdsopgaverne. Alle disse tiltag sikrer tilsammen en bedre udnyttelse af ressourcerne.

Som eksempler på andre ændringer kan nævnes

- Ny bivirkningsdefinition
- Styrkelse af arbejdet med nye signaler
- Indførelse af integreret benefit/risk vurdering
- Skærpet opmærksomhed af bivirkninger ved nye lægemidler
- Forbedret kommunikation
- Inddragelse af læger og patienter

Den nye bivirkningsdefinition omfatter ikke kun bivirkninger opstået ved brug af lægemidlet inden for den godkendte indikation, men også bivirkninger opstået i andre sammenhænge, herunder ved misbrug og medicineringsfejl.

Opdagelse af nye, ikke hidtil erkendte bivirkninger, ved søgninger efter signaler i bivirkningsdatabasen, er en meget vigtig del af overvågningen. Loven udstikker klare regler for, hvordan arbejdet med signaler skal ske fremover, herunder hvilke forpligtelser myndigheder og lægemiddelindustrien har.

Hidtil har pharmacovigilance været begrænset til kun at omfatte vurdering af risikoen ved lægemidler. Med den nye lovgivning er vurdering af lægemidlets effekt også omfattet, nemlig i de situationer hvor der er behov for at foretage en vurdering af balancen mellem fordele (benefit) og ulemper (risk) ved lægemidlet.

Det er fx tilfældet ved vurderingen af de sikkerhedsopdateringer, som indehaveren af markedsføringstilladelsen løbende skal indsende til myndighederne. Hver opdatering skal fremover indeholde et afsnit, hvor producenten analyserer benefit/risk balancen – på baggrund af kendskabet til lægemidlets effekt og den nyeste viden om lægemidlets bivirkninger.

Vores viden om nye lægemidlers bivirkninger stammer fra de kliniske forsøg, der udgør grundlaget for udstedelsen af en tilladelse til markedsføring. Efter påbegyndt markedsføring er det vigtigt, at læger og patienter er særligt opmærksomme på bivirkninger ved det nye lægemiddel – da sjældne alvorlige bivirkninger oftest ikke opdages i de kliniske forsøg. Derfor er der med den nye lovgivning indført en særlig mærkning af nye lægemidler (en sort trekant + en tekst), således at læger og patienter bliver gjort opmærksomme på, at der er tale om et nyt lægemiddel, og at de bør/kan indberette eventuelle bivirkninger til Sundhedsstyrelsen.

Større åbenhed med den nye lovgivning

Den nye lovgivning baner i det hele taget vejen for større åbenhed og mere og bedre information om lægemidlers bivirkninger. Internetsider og webportaler vil gradvist blive udbygget og forbedret. EMA kan arrangere offentlige høringer i konkrete bivirkningssager, og EMA skal fremover koordinere udsendelse af information om bivirkninger i EU. Derved sikres, at alle EU borgere får samme vigtige information rettidigt.

Da systemet for overvågning af bivirkninger blev etableret i 1960'erne og fremefter, var læger og patienter ikke en del af netværket. Det er de i dag og bliver det endnu mere i fremtiden. Både læger og patienter bliver repræsenteret i PRAC, og patienter kan selvstændigt indberette bivirkninger til myndighederne. I Danmark blev det muligt i 2003. Fremover får alle patienter i EU denne mulighed.

PRAC er kommet godt fra start

Siden starten i juli 2012 har PRAC i det første halvår vurderet et meget stort antal signaler, sikkerhedsopdateringer, risikostyringsprogrammer og epidemiologiske forskningsprotokoller. Sideløbende er der investeret mange ressourcer i implementeringen af den nye lovgivning og i udvikling af nye samarbejdsformer.

PRAC har endvidere initieret en fornyet gennemgang af sikkerheden ved fx smertestil-lende midler (codein, diclofenac), p-piller og acnemidler m.m. Dette arbejde forventes afsluttet i løbet af 2013.

Sundhedsstyrelsen har det overordnede ansvar for gennemgangen af sikkerheden ved diclofenac, hvori indgår flere danske undersøgelser (Gislason et al 2006, 2008; Fosbøl et al 2006, 2009; Scherning Olsen et al 2011). Gennemgangen af p-piller fokuserer på risikoen for blodpropper. Også i dette tilfælde indgår flere danske undersøgelser (Lidegaard et al 2011, 2012).

Bivirkningsarbejdet i 2013

I 2013 skal Sundhedsstyrelsen afslutte Bivirkningshandlingsplan II. Denne handlingsplan satte fokus på forbedret IT, styrket samarbejde, styrket faglig viden og udnyttelse af bivirkningsdata og styrket ny viden om bivirkningsdata. Vi har i regi af denne plan haft gang i en række initiativer. Lige nu arbejder vi målrettet på at etablere en bivirknings-webservice, så lægerne, uanset om de er i praksis eller på hospitalerne, direkte kan indberette bivirkninger med brug af alle tilgængelige stamdata – så skemaet så at sige udfylder sig selv maksimalt. Derved bliver det endnu lettere at indberette. Vi regner med at have dette på plads i efteråret 2013.

Internationalt samarbejde har stor betydning

Det internationale samarbejde om lægemiddelovervågning i Det Europæiske Lægemiddelagentur fylder rigtig meget i vores daglige arbejde. Gennemførelsen af den nye lovgivning i sommeren 2012 og den ny europæiske bivirkningskomite er blevet det helt centrale sted for drøftelserne af spørgsmål om lægemiddelsikkerhed. Danmark har nu to medlemmer af komiteen, og der bruges rigtig mange af vores ressourcer på at deltage i de faglige vurderinger. Vi kan se, at også de øvrige EU-lande gør en ekstra indsats, og vi vil i 2013 fortsat fortælle om resultaterne af dette arbejde i Nyt Om Bivirkninger.

Fokus på indberetning af bivirkninger

I 2013 vil der igen blive sat fokus på indberetning af bivirkninger. Vi vil især henvende os til forbrugerne, patientforeningerne og plejepersonalet. Indsatsens budskab vil koncentrere sig om, at mennesker er forskellige, at vi reagerer forskelligt på medicin, og at nogle oplever bivirkninger. Vi vil slå på, at det netop er din erfaring, der er vigtig for overvågningen af medicinen, og at man er med til at hjælpe andre medicinbrugere, når man melder en bivirkning til Sundhedsstyrelsen. Alle kan melde en bivirkning, og hvis man oplever bivirkninger, kan man tale med sin læge, som kan vurdere, om behandlingen evt. skal ændres.

Et andet område, vi i 2013 vil have særlig fokus på, er anvendelsen af psykofarmaka. Her vil vi gennem registeranalyser overvåge efterlevelsen af de råd og anbefalinger, som Sundhedsstyrelsen har givet om disse lægemidler. Dette vil blive gjort på en sådan måde, at den enkelte region kan holde fokus på, at disse lægemidler anvendes på den rette måde.

Antallet af indberettede bivirkninger fra den psykiatriske behandling er forsvindende lille. Derfor vil vi i 2013 gennemføre en indsats, så indberetningerne fra dette vigtige område kan blive mere retvisende. Hensigten er at oplyse om muligheden/pligten og vigtigheden af at indberette bivirkninger fra psykiatrien. Det er hensigten at gøre indsatsen landsdækkende efter et pilotprojekt gennemført i samarbejde med Region Nordjylland.

Rådet for Lægemiddelovervågning – de første opgaver

Arbejdet i det nye Råd for Lægemiddelovervågning går for alvor i gang i 2013. En af rådets første opgaver bliver at udarbejde et oplæg til Bivirkningshandlingsplan III – hvor rådet skal komme med forslag til fortsatte forbedringer af vores arbejde. Vi glæder os meget til samarbejdet og til at gennemføre de ønsker om forbedringer og fornyelser, som rådet måtte komme med.