

## Indhold



### Nyt fra EU

- Filgrastim (Neupogen) og pegfilgrastim (Neulasta) er forbundet med risiko for kapillærlækage-syndrom** side 2
- Bromocriptin (Parlodel®) anvendt til laktationshæmning skal revurderes** side 2
- Program for svangerskabsforebyggelse ved behandling med Erivedge** side 3
- Risiko for hypermagnesiæmi ved parenterale ernæringspræparater Numeta G13E og G16E** side 4
- Vær opmærksom på risikofaktorerne for blødning ved brug af de nye orale anti-koagulatia Eliquis®, Pradaxa® og Xarelto®** side 5
- Lariam® og neuropsykiatriske bivirkninger** side 5
- Brug af korttidsvirkende beta-agonister til obstetrisk indikation** side 6



### Nyt fra Sundhedsstyrelsen

- Udvikling af psykotiske eller maniske symptomer i forbindelse med behandling med metylphenidiat og atomoxetin** side 7
- Bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen fra 1. januar 2013 til 9. september 2013** side 8



Nyt fra EU

## Filgrastim (Neupogen) og pegfilgrastim (Neulasta) er forbundet med risiko for kapillærlækage-syndrom

Der er på globalt plan indberettet 38 tilfælde af kapillærlækage-syndrom (CLS) i forbindelse med behandling med pegfilgrastim og/eller filgrastim. Sundhedsstyrelsen har ikke fået indberettet nogen danske tilfælde. Indberetningerne omhandlede primært patienter i kemoterapi, men også en rask donor, der gennemgik mobilisering af perifere blodstamceller. Fire af disse patienter fik pegfilgrastim, mens 34 patienter fik filgrastim. Episoderne varierede i sværhedsgrad og hyppighed.

Kapillærlækage-syndrom er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration og kan være dødelig. Symptomerne indtræder ofte hurtigt.

### Hvad bør du som læge være opmærksom på:

- Patienter og raske donorer bør informeres om og overvåges for tegn og symptomer på kapillærlækage-syndrom, og symptomatisk behandling bør indledes straks, hvis symptomer opstår.
- Patienterne bør rådes til at søge læge, hvis de oplever symptomer på kapillærlækage-syndrom.

Produktresumeeet vil blive opdateret og der er sendt breve ud til relevante læger. Se brevet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [liste over DHPC'er, der er sendt ud](#).

### Indikation for Filgrastim (Neupogen) og pegfilgrastim (Neulasta)

Filgrastim (Neupogen) og pegfilgrastim (Neulasta) er rekombinante granulocyt kolonistimulerende faktorer (G-CSF), der bliver brugt til at stimulere proliferation og differentiering af granulocytter, især polymorfonukleære, i forskellige former for neutropeni forårsaget af kemoterapi. Filgrastim bruges også til at øge frigivelse af blodstamceller fra knoglemarven hos raske donorer.

## Bromocriptin (Parlodel®) anvendt til laktationshæmning skal revurderes

På baggrund af sjældne, men alvorlige kardiovaskulære, neurologiske og psykiatriske bivirkninger, der er set efter markedsføringen af dopaminreceptoragonisten bromocriptin (Parlodel®), har EMA startet en vurdering af fordele og risici, når bromocriptin anvendes til at hæmme laktation hos kvinder, der har født.

Bromocriptin er også godkendt til andre indikationer såsom parkinsonisme. Det er dog kun for anvendelsen til laktationshæmning, at forholdet mellem fordele og risici ved behandlingen skal revurderes, fordi bivirkningerne her skal ses i forhold til, at

laktationen naturligt vil ophøre efter en periode uden amning.

Læs mere om gennemgangen på EMA's hjemmeside: [Bromocriptine-containing medicines indicated in the prevention or suppression of physiological lactation post-partum](#)



Nyt fra EU

## Program for svangerskabsforebyggelse ved behandling med Erivedge

Erivedge kan forårsage fosterdød eller svære medfødte misdannelser, hvis det administreres til gravide kvinder. Erivedge må derfor ikke anvendes under graviditet.

Der er udviklet et program for svangerskabsforebyggelse i forbindelse med behandlingen med Erivedge. Programmet beskriver foranstaltninger, der skal tages før opstart og under behandlingen med Erivedge. Dette inkluderer blandt andet ordinations- og udleveringsbegrænsninger samt prævention og graviditetstest. Programmet for svangerskabsforebyggelse kan læses på [www.erivedge-ppp.dk](http://www.erivedge-ppp.dk).

### Hvad skal du som læge være opmærksom på:

- Erivedge har teratogen effekt. Det kan forårsage fosterdød eller svære medfødte misdannelser og må ikke anvendes under graviditet. Det er

vigtigt, at patienterne informeres om dette.

- Fertile kvinder skal anvende prævention under og efter behandling. Mænd skal også anvende prævention under og efter behandling, da Erivedge kan spores i sæd.
- Informér patienterne om, at Erivedge aldrig må videregives til andre, og at eventuelt ubrugte kapsler skal bortskaffes sikkert efter endt behandling (i overensstemmelse med lokale regler - fx ved aflevering til apoteket)
- Alle patienter, også ikke-fertile mænd og kvinder, skal have udleveret patientinformationsfolderen og huskekortet, der beskriver foranstaltningerne i programmet for svangerskabsforebyggelse, som skal følges

- Alle patienter skal udfylde og underskrive skema for at bekræfte, at de har modtaget rådgivning.

Der er sendt breve ud med informationen til relevante læger. Se brevet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [liste over DHPC'er, der er sendt ud](#).

### Indikation for Erivedge

Erivedge er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk, metastatisk basaltumorkarcinom eller lokalt fremskredent basaltumorkarcinom, hvor operation eller stråleterapi ikke er hensigtsmæssig.



Nyt fra EU

## Risiko for hypermagnesiæmi ved parenterale ernæringspræparater Numeta G13E og G16E

På grund af indberetninger om hypermagnesiæmi (uden kliniske symptomer) hos for tidligt fødte, tilbagekaldte producenten i foråret det parenterale ernæringspræparat Numeta G13E i EU. Numeta G13E er godkendt til parenteral ernæring til præmature nyfødte børn.

Myndighederne har nu gennemgået de tilgængelige data vedrørende risikoen for hypermagnesiæmi ved Numeta G13E og G16E fra kliniske studier, artikler og indberetninger.

### Numeta G13E suspenderet på grund af øget risiko for hypermagnesiæmi

Det konkluderes at administrering af Numeta G13E kan føre til en øget risiko for hypermagnesiæmi, især hos for tidligt fødte, hvor nyrerne endnu ikke er fuldt udviklede. Da symptomer på forhøjet magnesium samtidig kan være svære at identificere hos præma-

ture nyfødte, er der risiko for, at tilstanden ikke opdages, førend der opstår alvorlige komplikationer. Numeta G13E er derfor blevet suspenderet fra det europæiske marked.

### Fordelene ved Numeta G16E overstiger stadig risikoen

For Numeta G16E vurderes fordelene stadig at overstige risikoen. Der er en mulig risiko for hypermagnesiæmi, når Numeta G16E gives til børn 0-2 år, især børn med nedsat nyrefunktion og nyfødte, hvor moderen har været behandlet med magnesiumtilskud før fødslen.

### Hvad skal du som læge være opmærksom på:

- Serum magnesium bør monitoreres sammen med andre elektrolytter ved behandlingsstart samt med passende intervaller herefter

- Vær opmærksom på tegn på hypermagnesiæmi, som fx svaghed, respirationssvigt, hypotension og arrytmier. Hypermagnesiæmi kan også give uspecifikke symptomer som kvalme, opkast og rødmen. Kliniske symptomer ses i visse tilfælde først ved svær hypermagnesiæmi.

- Hvis serum magnesium er forhøjet, eller der ses kliniske tegn på hypermagnesiæmi, skal infusion med Numeta G16E stoppes eller infusionsraten reduceres, og der skal i stedet anvendes anden væske, ernæring og elektrolytter.

Læs mere om gennemgangen på EMA's hjemmeside: [Numeta G13%E and Numeta G16%E emulsion for infusion](#)



Nyt fra EU

## Vær opmærksom på risikofaktorerne for blødning ved brug af de nye orale antikoagulantia Eliquis®, Pradaxa® og Xarelto®

Igennem de seneste år er de orale antikoagulantia Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatranetexilat) og Xarelto® (rivaroxaban) blevet godkendt til indikationer, hvor K-vitamin-antagonister eller lavmolekylære hepariner (LMWH) er blevet anvendt i flere årtier. Kliniske studier og erfaringer har vist, at større blødningshændelser, herunder fatale, ikke er begrænset til K-vitamin-antagonister/LMWH, men også er en betydelig risiko ved brug af disse nye orale antikoagulantia.

Bivirkningsindberetninger indikerer desuden, at kendskabet til produktinformationen vedrørende håndtering af blødningsrisikoen er vigtig.

### Hvad bør du som læge være opmærksom på:

Tag hensyn til den anbefalede dosering, advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen for at minimere blødningsrisikoen. Dette omfatter:

- En nøje vurdering af fordele og risici hos patienter med læsioner, tilstande, og/eller behandling (såsom NSAID'er og trombocythæmmere), der øger risikoen for større blødning.

- Desuden anbefales klinisk overvågning af symptomer på blødninger i hele behandlingsperioden, især hos patienter med øget blødningsrisiko.

### Fælles kontraindikationer for Eliquis®, Pradaxa® og Xarelto®:

Eliquis®, Pradaxa® og Xarelto® har forskellige kontraindikationer, men følgende kontraindikationer er dog fælles for de tre:

- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en større blødning. Dette kan inkludere aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmærvs-skade, nylig hjerne-, rygmærvs- eller øjenoperation, nylig intrakraniell blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.

- Samtidig behandling med anden antikoagulant, fx heparin ufraktioneret (UFH), lavmolekylært (enoxaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), oral antikoagulantia (warfarin, m.fl.) undtagen under skift fra eller til lægemidlet, eller når UFH gives for at opretholde et åbent centralt kateter.

Se de respektive produktinformationer for Eliquis®, Pradaxa® og Xarelto® for information om yderligere kontraindikationer specifikt for hvert lægemiddel. Produktinformationerne indeholder også rådgivning om behandling, hvis der opstår blødningskomplikationer. Se [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)

På nuværende tidspunkt findes der ikke en specifik antidot for Eliquis®, Pradaxa® og Xarelto®.

Der er sendt breve ud til relevante læger med ovenstående information. Se brevene på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [liste over DHPC'er, der er sendt ud](#)



Nyt fra EU

## Lariam® og neuropsykiatriske bivirkninger

Der er risiko for alvorlige psykiatriske forstyrrelser ved brug af Lariam® (mefloquin). De hyppigste psykiatriske bivirkninger inkluderer abnorme drømme, søvnløshed, angst og depression. Der er også indberettet tilfælde af hallucinationer, psykose, selvmord, selvmordstanker og selvskadende handlinger i forbindelse med brug af Lariam®.

### Hvad skal du som læge være opmærksom på:

- Vær opmærksom på psykiske reaktioner ved brug af Lariam® som malaria-profylakse og erstat Lariam® med det samme, hvis psykiske reaktioner opstår.
- Brug ikke Lariam® som malaria-profylakse til patienter med aktiv eller tidligere psykiatrisk sygdom.

**Bemærk:** På grund af mefloquins lange halveringstid kan bivirkninger opstå og vare i op til flere måneder efter seponering.

Der er sendt breve ud til relevante læger med informationen. Se brevet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [liste over DHPC'er, der er sendt ud](#)

### Indikation for Lariam®

Behandling og profylakse af malaria forårsaget af stammer af *Plasmodium falciparum*, som er resistente over for andre malariamidler.

Sundhedsstyrelsen har modtaget 146 indberetninger vedrørende Lariam®. De mest indberettede bivirkninger er depression (32 tilfælde), angst (28 tilfælde) og mareridt (23 tilfælde).

Der bliver solgt 3-4.000 DDD af Lariam® årligt i Danmark.

Du kan indberette bivirkninger på [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## Brug af korttidsvirkende beta-agonister til obstetrisk indikation

Korttidsvirkende beta-agonister anvendes primært til astmabehandling, men kan også i højere doser anvendes til akut tokolyse (vehæmning) hos gravide. Det er kendt, at høje doser af beta-agonister indebærer en risiko for kardiovaskulære bivirkninger, og sikkerhed og effekt ved tokolytisk anvendelse er derfor blevet gennemgået af det europæiske lægemiddelagentur, EMA.

### Efter gennemgangen blev det konkluderet, at:

- Orale præparater og suppositorier ikke bør anvendes, da risikoen overstiger effekten ved tokolysebehandling.
- Tilgængelige data understøtter effekt af injektionsformer af beta-agonister til kortvarig tokolyse (op til 48 timer), når behandlingen forestås af specialister og under kontinuerligt overvågning af den gravide og

fostret, samt at øvrige retningslinjer i produktinformationen overholdes.

I Danmark er kun injektionsformen af salbutamol (Ventoline®) godkendt til tokolyse.

Læs mere om gennemgangen på EMA's hjemmeside: [Short-acting beta-agonists](#)



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

## Udvikling af psykotiske eller maniske symptomer i forbindelse med behandling med metylphenidiat og atomoxetin

Sundhedsstyrelsen har i juli måned 2013 modtaget to bivirkningsindberetninger om patienter, som i forbindelse med behandling med metylphenidiat og atomoxetin udviklede psykotiske eller maniske symptomer.

Den ene indberetning omhandlede en 16-årig patient diagnosticeret med ADHD, som havde været i behandling med Ritalin® og Strattera® gennem halvandet år. Patienten blev indlagt akut i agiteret tilstand og med synshallucinationer. Lægemidlerne blev seponeret, og symptomerne forsvandt.

Den anden indberetning omhandlede en 23-årig patient med diagnosticeret ADHD, som efter graviditet genoptog behandling med Ritalin®. Hun udviklede en mani 1-2 dage efter opstart af behandlingen, som derefter blev seponeret. Behandlingen blev genoptaget senere, men patienten udviklede de samme symptomer, hvorefter behandlingen blev endeligt seponeret. Patienten

havde tidligere haft en belastningsudløst psykose.

### Bivirkningsindberetninger vedrørende metylphenidiat og atomoxetin

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 40 indberetninger om patienter, som i forbindelse med behandling med metylphenidiat og/eller atomoxetin udviklede psykotiske eller maniske symptomer.

### Hvad bør du som læge være opmærksom på:

Fremkomst af psykotiske symptomer eller mani hos børn og unge uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen, kan skyldes behandling med metylphenidiat eller atomoxetin i normale doser.

- Hvis der forekommer psykotiske eller maniske symptomer hos patienter, bør en mulig årsagssammen-

hæng med metylphenidiat og/eller atomoxetin overvejes, og seponering af behandlingen kan være relevant.

### Indikation for atomoxetin og metylphenidiat

Atomoxetin er indiceret til behandling af ADHD hos børn på 6 år og ældre, hos unge og hos voksne, som en del af et omfattende behandlingsprogram. Methylphenidat anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD til børn over 6 år, når afhjælpende tiltag alene er utilstrækkelige. Methylphenidiat anvendes også til behandling af narkolepsi.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

## Bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen fra 1. januar 2013 til 9. september 2013

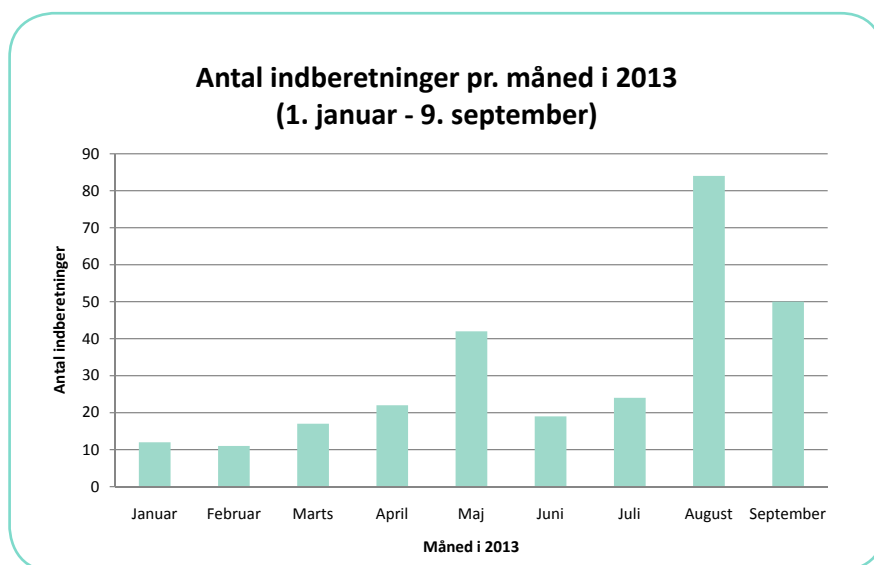
### HPV-vaccination – en del af det danske børnevaccinationsprogram

Gardasil® blev 1. januar 2009 en del af det danske børnevaccinationsprogram. Det betyder, at alle 12-årige piger siden januar 2009 har fået tilbudt vaccinen gratis. Allerede i oktober 2008 begyndte lægerne at vaccinere piger født i 1993, 1994 og 1995 som en del af et startprogram, der løb frem til årsskiftet 2009/2010. Herudover blev der indført gratis HPV-vaccination fra d. 27. august 2012 for alle unge kvinder født mellem 1985 og 1992 (tilbuddet ophører 31. december 2013).

Siden HPV-vaccinationen blev en del af det danske børnevaccinationsprogram, har Sundhedsstyrelsen løbende overvåget og vurderet indberetninger om formodede bivirkninger ved brug af vaccinen. Sundhedsstyrelsen opgjorde tidligere i år de indberetninger om mulige bivirkninger ved Gardasil®, som vi havde modtaget i perioden 1. januar 2009 til 31. december 2012. Se [Nyt Om Bivirkninger 27. juni 2013](#).

### Bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen modtaget fra 1. januar til 9. september 2013

HPV-vaccinen har i løbet af sommeren 2013 fået stor medieomtale i Danmark, og der har siden været tiltagende opmærksomhed på mulige bivirkninger. Den øgede opmærksomhed kan også ses i den samlede indberetningsstatistik for bivirkninger ved HPV-vaccinen,



Figur 1: Det samlede antal bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen, som Sundhedsstyrelsen har modtaget fra 1. januar 2013 til og med 9. september 2013.

hvor der er set en stigning i antallet af indberetninger vedrørende både alvorlige<sup>1</sup> og ikke alvorlige bivirkninger (figur 1). Indberetningerne udgør en vigtig del af overvågningen, som det fremgår af denne opgørelse. Hovedparten af de indberettede bivirkninger er allerede kendte bivirkninger, der er beskrevet i vaccinnens produktresumé. I hovedtræk viser opgørelsen, at:

- Sundhedsstyrelsen har modtaget flere indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger ved HPV-vaccinen i perioden fra 1. januar til 9. september 2013 sammenlignet med de sidste fire år.

- De fleste indberetninger vedrører ikke-alvorlige, kendte bivirkninger.
- De hyppigst indberettede formodede alvorlige bivirkninger er besvimelse eller svimmelhed, hovedpine og almen utilpashed, evt. ledsaget af andre mere uspecifikke symptomer.
- Der er i perioden modtaget fire indberetninger, der beskriver diagnosen Postural Orthostatic Tachycardi Syndrom (POTS). Det er en ny type formodet bivirkning for HPV-vaccinen.

<sup>1</sup> Ved en alvorlig bivirkning forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade, jf. § 3, stk. 4 i bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.



Sundhedsstyrelsen vurderer fortsat, at fordelene ved vaccinen opvejer risiciene.

Som led i Sundhedsstyrelsens rutinemæssige overvågningsarbejde har vi på baggrund af de seneste bivirkningsindberetninger, der vedrører POTS og tilsvarende symptomer i forbindelse med HPV-vaccination, anmodet Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, om at undersøge dette som en mulig ny-identificeret bivirkning.

I det følgende er alle bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen (Gardasil®/Silgard® og Cervarix®)<sup>2</sup>, som Sundhedsstyrelsen har modtaget i perioden 1. januar 2013 til og med 9. september 2013, inkluderet. I Danmark er det dog altovervejende Gardasil®, der bliver brugt, hvilket også afspejler sig ved, at alle indberetninger, der er kategoriseret som alvorlige, vedrører enten Gardasil® eller blot HPV-vaccinen uspecifikt.

**Antal indberetninger, bivirkninger og solgte doser**

Tabel 1 viser antal indberetninger og antal bivirkninger, Sundhedsstyrelsen har modtaget siden 2009. Af tabellen fremgår også antal solgte doser i Danmark.

Som det fremgår, er der ofte flere formodede bivirkninger for hver indberetning.

I perioden er der solgt over 1,3 millioner doser af vaccinen, som skal gives i alt tre gange for at få den ønskede forebyggelse.

**Indberetninger om formodede bivirkninger modtaget i 2013**

Sundhedsstyrelsen har i perioden fra den 1. januar til 9. september 2013 modtaget i alt 281 indberetninger herunder 80 indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger ved

HPV-vaccine	2009	2010	2011	2012	2013 til 9/9	Total
Antal indberetninger	287	48	38	95	281	749
Heraf antal alvorlige indberetninger	25	5	6	17	80	133
Antal bivirkninger	524	140	107	251	1538	2560
Antal solgte doser (til 31/7 2013)	347.690	151.476	163.374	349.730	379.830	1.392.101

Tabel 1 Antallet af indberetninger efter HPV-vaccination, antal indberetninger med alvorlige bivirkninger og antal bivirkninger totalt, modtaget til og med 9. september 2013 og endeligt antallet af solgte doser per år i Danmark til og med 31. juli 2013. Vær opmærksom på, at når Sundhedsstyrelsen modtager supplerende oplysninger, kan det medføre ændringer. Det betyder, at der kan være mindre forskelle i kumulerede tal fra tidligere publikationer og ovennævnte.

HPV-vacciner. De enkelte formodede alvorlige bivirkninger er nærmere beskrevet i tabel 3 nedenfor.

Sundhedsstyrelsen har ikke modtaget indberetninger om dødsfald blandt HPV-vaccinerede, men antallet og andelen af indberetninger, som er blevet kategoriseret som mulige alvorlige bivirkninger, er markant højere i 2013 end i de foregående fire år – se tabel 1.

Det er dog ikke alle bivirkningerne, som er opstået i 2013. Tabellen nedenfor viser, hvilket år der var debut af alvorlige bivirkninger, som er blevet indberettet i 2013. I syv af indberetningerne er starttidspunktet ikke angivet. For nogle kvinder ligger starttidspunktet forud for indførelsen af rutinevaccinationerne, hvilket kan hænge sammen med, at enkelte kvinder deltog i studier vedrørende HPV- vaccinen.

**Alder ved symptomdebut**

HPV-vaccinen er den første vaccine, der udover at være en del af det danske børnevaccinationsprogram også gives til en aldersgruppe ud over børnealderen.

Bivirkning opstået år	Antal indberetninger
2004	1
2005	1
2006	1
2007	2
2008	2
2009	9
2010	6
2011	2
2012	22
2013	27
Ukendt årstal	7

Tabel 2: Årstal for debut af de 80 alvorlige bivirkninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen i 2013.

Som det fremgår af figur 2, er der mange af indberetningerne, der omhandler voksne kvinder, hvoraf en del er uden for vaccinationsprogrammets målgruppe.

Figur 2 viser, at der særligt blandt kvinder i 20-års alderen er en ophobning af indberetninger. Der blev i august

<sup>2</sup> Gardasil® og Silgard® er identiske vacciner fra samme vaccineproducent.

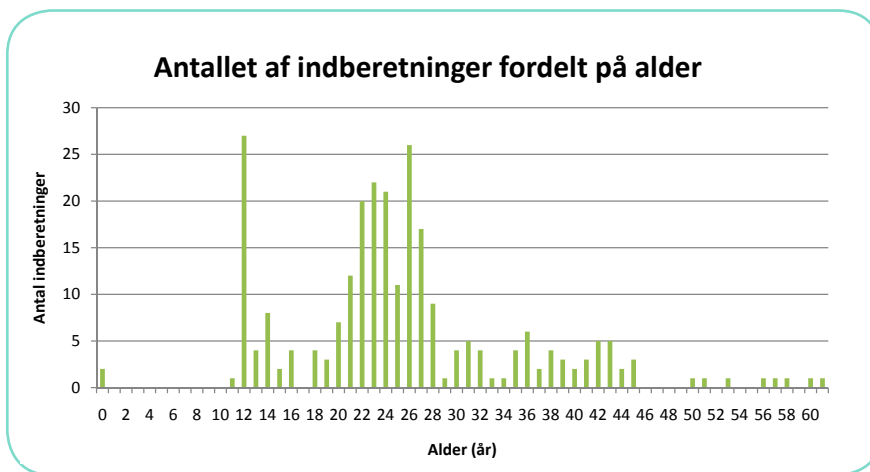
2012 indført et midlertidigt tilbud om HPV-vaccination til kvinder fra fødselsårgangene 1985-1992 (dvs. 20-27-årige i 2012). Tilbuddet gælder indtil udgangen af 2013. Antallet af indberetninger om formodede bivirkninger hos kvinder i 20-års alderen skal sammenholdes med antallet af vaccinationer i denne gruppe.

Statens Serum Institut oplyser, at der i perioden 2012 til juni 2013 er givet i alt ca. 366.000 HPV-vaccinationer til kvinder i 20-års alderen. Der er i samme periode modtaget i alt 167 bivirkningsindberetninger hos denne gruppe vaccinerede kvinder<sup>3</sup>. Disse indberettede formodede bivirkninger er fortrinsvis ikke alvorlige bivirkninger (i lighed med andre aldersgrupper). De hyppigste formodede ikke alvorlige bivirkninger er hovedpine, svimmelhed og kvalme. De formodede alvorlige bivirkninger, der er indberettet fra denne aldersgruppe, skiller sig ikke sikkert ud fra dem, der ses i andre aldersgrupper.

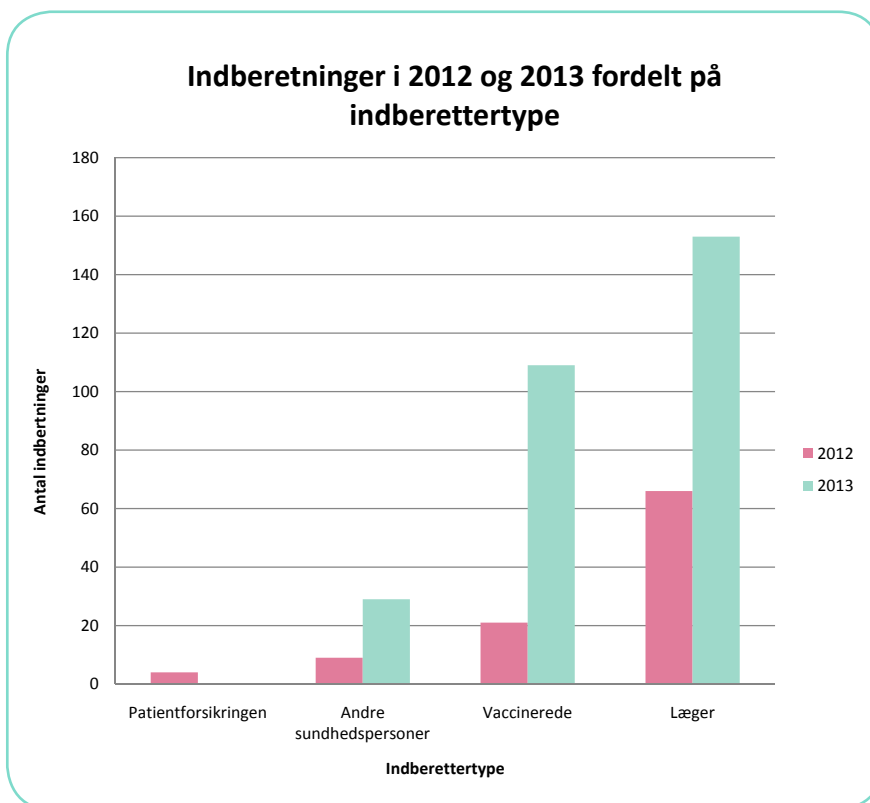
Ifølge det danske børnevaccinationsprogram anbefales HPV-vaccination til 12-årige piger. Der er derfor ikke overraskende flest indberetninger omhandlende 12-årige.

Figur 3 viser antallet af indberetninger fordelt på indberettertype i hhv. 2012 og 2013<sup>4</sup>. Heraf fremgår det, at det stigende antal indberetninger kommer fra såvel de vaccinerede (eller deres pårørende) som fra læger.

I 2012 indberettede vaccinerede (eller deres pårørende) udelukkende ikke-alvorlige bivirkninger. I 2013 er 37 af de 109 indberetninger fra vaccinerede klassificeret som alvorlige.



Figur 2: Antal indberetninger modtaget i 2013 frem til 9. september 2013 fordelt på alder. Herudover er der 18 indberetninger, hvor alder ikke er angivet.



Figur 3: Antal indberetninger i 2012 og 2013 fordelt på indberettertype

3 Derudover har vi modtaget en række indberetninger, hvor kvindens alder og/eller vaccinationstidspunktet er ukendt.

4 Der er nogle få af indberetningerne (5 i 2012 og 10 i 2013), hvor indberetningen både er kommet fra en vaccineret (eller dennes pårørende) og fra en læge. Disse er i figuren talt med to gange, hvorfor totalen overstiger det modtagne antal indberetninger.

**Indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger modtaget i 2013**

Alle alvorlige bivirkninger, som Sundhedsstyrelsen har modtaget i perioden 1. januar - 9. september 2013, fremgår af tabel 3. Her fremgår det også, om de indberettede bivirkninger er kendte, det vil sige bivirkninger, der er beskrevet i produktresumeerne for HPV-vaccinerne.

Sundhedsstyrelsens vurdering af de formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen fremgår af sidste kolonne i tabel 3. En mulig sammenhæng mellem vaccinen og bivirkningen vurderes på følgende måde:

- Mulig
- Mindre sandsynlig
- Ikke muligt at vurdere ud fra de foreliggende oplysninger.

De indberetninger, hvor der mangler vigtige oplysninger som f.eks. diagnose, er kategoriseret som "ikke muligt at vurdere". I disse tilfælde søges de manglende oplysninger indhentet.

Der er som tidligere nævnt sket en stigning i antallet af indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger

de seneste måneder – og de fleste af disse fremgår ikke af produktresumeeet.

Flere indberetninger beskriver uspecifikke symptomer som hovedpine, svimmelhed med eller uden paræstesier, træthed m.m. De fleste indberetninger er udredt af egen læge, på et hospital eller af praktiserende speciallæger, men uden en endelig diagnose er stillet. Det er meget vanskeligt at vurdere en eventuel årsagssammenhæng (kausalitet), når der ikke foreligger nogen egentlig diagnose.

Der er indberettet flere forskellige diagnoser. Siden sidste opgørelse er der fire kvinder/piger, som har fået påvist Postural Orthostatic Tachycardi Syndrom (POTS). POTS er en udelukelsesdiagnose, der bekræftes ved en vippelejetest, hvor hjerterefrekvensen ændrer sig hurtigt. Årsagsmekanismerne ved POTS er uafklarede, men tilstanden er beskrevet efter f.eks. hurtig vækst i teenagealderen, efter infektionssygdomme eller efter voldsomme traumer som biluheld m.v. Kernesymptomet ved POTS er øget hjerterefrekvens ved skift fra liggende til oprejst stilling.

To kvinder har fået diagnosticeret præmaligne tilstande. Hos den ene skete dette ganske kort tid efter vaccinationen, og den anden kvinde havde fået konstateret HPV-infektion før vaccination.

To kvinder får migræneanfald i umiddelbar tilslutning til vaccinen og oplever efterfølgende hyppigere migræne.

Der er to tilfælde af myastenia gravis, hvor diagnosen er stillet over et år efter vaccination.

Tre kvinder oplever isolerede paræstesier efter vaccination.

To kvinder har fået diagnosticeret multipel sclerose.

En kvinde har oplevet anafylaksi.

Nogle af de indberettede alvorlige bivirkninger er sjældne lidelser, som sandsynligvis er tilfældigt sammenfaldende med vaccination. Med hensyn til de indberettede neurologiske lidelser og autoimmune tilstande kan der umiddelbart ikke ses noget mønster. Mange af indberetningerne omhandler voksne kvinder, hvor disse tilstande er hyppigere end hos børn.

Organsystem	Mulig bivirkning(er)	Antal	Beskrevet som mulig bivirkning i produktresumeeet	Resultat af kausalitetsvurdering
Kræft/præmalign tilstand	Vulvar dysplasi	1	Nej	Mindre sandsynlig
	Endometrial dysplasi, konstateret 20 dage efter 1. vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
Hæmatologiske lidelser	Idiopatisk thrombocytopenisk purpura	1	Ja	Mulig
Allergiske reaktioner	Anafylaksi	1	Ja	Ja Mulig
	Hævelse i hals	1	Ja (allergisk reaktion)	Mulig
Generelle symptomer	Indberetninger med længerevarende symptomer varierende fra svimmelhed, hovedpine, paræstesier, hjertebanken, svingende puls, træthed m.m.	25	Nej	Ikke mulige at kausalitetsvurdere sufficient uden diagnose

	Næsten alle udredt i varierende grad via egen læge/neurolog/hospital uden at diagnose er stillet.			
POTS	Alle med langvarige symptomer – diagnosen er konfirmeret ved vippelejetest	4	Nej	Mulig
Andre uden diagnose	Svimmel, humørsvingning, leverproblemer mm., er i Lamictalbehandling	1	Nej	Ikke muligt at vurdere
	Bensmerter, udeblevet menstruation, vægtøgning	1	Nej	Ikke muligt at vurdere
	Akne, uregelmæssige menstruationer, infertilitet	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Kortvarig lammelse af hånd 3-4 dage efter vaccination, svaghed i ben	1	Nej	Ikke muligt at vurdere
	10 dage før 2. vaccination utilpas, forværres efter vaccination og indlægges med smerter, udslæt, hævede lymfeknuder	1	Nej	Ikke muligt at vurdere
	Overvejende neurologiske symptomer	Besvimelse i forbindelse med vaccination	1	Ja
	Kraftigt epilepsitilfælde samme dag som vaccinen (ikke haft anfald i lang tid) og efterfølgende forværring af epilepsi	1	Nej	Mulig
	Rolandisk epilepsi 5 dage efter vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Hypersomnia 14 dage efter vaccination – ikke narcolepsi	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Kvinder kendt med migræne, hvor der i forbindelse med vaccination bliver udløst med kraftige anfald	2	Nej	Mulig
	Udvikling af migræne 3-4 mdr. efter vaccine	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Kronisk hovedpine	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Svær hovedpine og føleforstyrrelser 4,5 mdr efter sidste Gardasilvaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
	TCl 14 dage efter vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Paræstesier i arm efter vaccination – (følges af paræstesier i underekstremiteterne)	1	Smerter kendt ikke paræstesier	Mulig
	Parastæstesier begge femora	1	Nej	Ikke muligt at vurdere
	Paræstesier i ansigt arme og ben – er også i Valdoxanbehandling, som har paræstesi som mulig bivirkning	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Multipel Sclerose, pseudo attaque (Uhthoffs fænomen) 4-5 timer efter vaccination Symptomer varer en måned. Tidligere også haft Guillan Barre syndrom	1	Nej	Mulig
	Multipel Sclerose – meget få oplysninger	1	Nej	Ikke muligt at vurdere
	Multipel Sclerose 6 dage efter 2. vaccine	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Transversel myelitis 1 uge efter vaccinationen	1	Nej	Mulig

>

	Nedsat følelse i ben og sovende fornemmelse. MR viser myelitis. Opstår ca. 3 år efter Gardasilvaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt.
	Nerveskade på tungen- (akut paralyse af N hypoglossus dxt) 2 uger efter vaccination	1	Nej	Mulig
	Neuromyelitis optica	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Ca 1 mdr efter 2. Gardasilvaccination kraftig vertigo, hovedpine, fotofobi og fonofobi. Udredt uden fund af årsag	1	Nej	Mindre sandsynligt
Luftvejslidelser	Forværring i astma 1 måned efter Gardasil	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Første gangs astma 17 dage efter 2. Gardasil	1	Nej	Mindre sandsynligt
Formodede autoimmune lidelser	Interstitiel nephritis			
	Havde dog også influenzasymptomer forinden nyresygdom	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Colitis Ulcerosa med diverse følgesymptomer	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Iritis	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Schönlein-Henochs purpura	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Chilblain Lupus Erythromatosus ca 2 mdr efter vaccinatoin	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Myastenia Gravis	2	Nej	Mindre sandsynligt
	Ledaffektion kom umiddelbart efter vaccination	1	Ja	Mulig
	Bindevævssygdom uden navn – få oplysninger	1	Nej	Ikke muligt at vurdere
	Retinal Vasculitis ca. 4 mdr. efter vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Pemfigus vulgaris 1 mdr efter vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
Infektion	Klinisk meningitis 3 uger efter vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Højfebrilia samme dag som vaccination	1	Ja	Mulig
Misdannelse	Acrani, diaphragmahernie, hypoplastisk binyre og hypoplastiske lunger – prov abort uge 19. Vaccineret med 1. Gardasil sv.t. GA 1-2 uger.	1	Nej	Mindre sandsynligt
Præmatur fødsel	Sv.t. GA 25 vaccineret sv.t. uge 4, tidligere conisatio	1	Nej	Mindre sandsynligt
Abort	Spontan abort uge 3-4, uge 6 og dødt foster uge 13	3	Nej	Mindre sandsynligt

Tabel 3 Oversigt over de enkelte alvorlige indberetninger og konklusion på kausalitetsvurderingen. Da der er tale om en oversigt, fremgår ikke alle kliniske oplysninger, der ligger til grund for vurderingerne.

### Indberetninger om ikke- alvorlige formodede bivirkninger modtaget i 2013

Der er modtaget i alt 201 indberetninger om ikke-alvorlige formodede bivirkninger i perioden fra 1. januar til 9. september 2013. De hyppigst indberettede formodede ikke-alvorlige bivirkninger er hovedpine (9 %), svimmelhed (7 %), lokale gener ved injektionssted (rødme, smerter, hævelse) (6 %), kvalme (5 %), træthed (5 %), paræstesier (3 %), feber (3 %), smerter i ekstremitet (3 %), muskelsmerter (3 %) og influenzalignende symptomer (2 %). Alle disse symptomer, bortset fra paræstesier, er kendte bivirkninger, der er nævnt i produktresumeeet.

### Sundhedsstyrelsens samlede vurdering

Vaccinen opfylder sit formål, nemlig at være et væsentligt led i forebyggelsen af livmoderhalskræft. Vaccinen kan i sjældne tilfælde have alvorlige bivirkninger, men Sundhedsstyrelsen vurderer på nuværende tidspunkt – som myndighederne i resten af Europa – at fordelene ved vaccinen overstiger ulemperne<sup>5</sup>.

Som led i Sundhedsstyrelsens rutinemæssige overvågningsarbejde har vi på baggrund af de seneste bivirkningsindberetninger, der vedrører POTS og tilsvarende symptomer i forbindelse med HPV-vaccination, anmodet EMA om at undersøge dette som en nyidentificeret mulig bivirkning.

### Særligt vedrørende studier om HPV-vaccination

Der er blandt de indberettede formodede alvorlige bivirkninger et antal for-

skellige autoimmune og neurologiske sygdomme. Der er dog ikke et mønster i indberetningerne. Det kan ikke ud fra de enkelte indberetninger afgøres, om vaccinen kan forårsage sådanne lidelser, og der er ikke dokumentation for en sådan sammenhæng i studier og videnskabelig litteratur.

Arnheim-Dahlstrøm Let al. har præsenteret et resume af et studie<sup>6</sup>, hvor forfatterne følger 954.182 svenske og danske kvinder (10-18 år). Heraf var 301.366 piger blevet HPV-vaccineret, og resten var ikke. De to grupper blev via patientregistre sammenlignet med hensyn til forekomst af autoimmune, neurologiske lidelser og tromboemboliske lidelser. Der blev ikke fundet øget forekomst af disse lidelser hos de vaccinerede kvinder. For så vidt angår coeliaki, facialisparesse og epilepsi var forekomsten lavere hos de vaccinerede sammenlignet med gruppen af ikke-vaccinerede kvinder. Det kan ikke udelukkes, at kvinder med risiko for disse lidelser afstod fra vaccination.

I et nyt studie, der netop er offentliggjort<sup>7</sup>, finder Grimaldi-Bensouda L et al. ikke øget hyppighed af autoimmune lidelser efter HPV vaccination.

Selvom disse studier ikke påviser en sammenhæng mellem vaccinen og autoimmune lidelser, er fortsat overvågning vigtig. I den forbindelse er det også vigtigt at have fokus på, at flere voksne kvinder nu bliver vaccineret, og at der kan være særlige forhold, der gør sig gældende for de voksne. Vi vil fortsat følge udviklingen og vurdere, om der kan være en sammenhæng mellem vaccination og forekomst af autoimmune lidelser.

### Indikation for Gardasil®

Gardasil® er en vaccine, der kan anvendes fra 9-årsalderen til forebyggelse af:

- Præmaligne, genitale læsioner (cervikale, vulvale og vaginale) og cervixcancer kausalt relateret til visse onkogene typer af human papillomavirus (HPV).
- Kondylomer (condyloma acuminata) kausalt relateret til specifikke HPV-typer.

### Særligt vedrørende POTS

Tilstanden POTS kan ses hos begge køn, men forekommer hyppigst hos kvinder i alderen mellem 15 og 50 år. Hyppigheden kendes ikke præcist, men i USA skønnes en halv million kvinder at lide af POTS, hvilket svarer til, at ca. 7000-8000 kvinder i Danmark skulle kunne have tilstanden.

Tal fra Landspatientregisteret viser, at der i perioden 2006-2012 har været 96 indlæggelser af patienter, der har haft diagnosen POTS.

Indtil maj 2013 var der på verdensplan kun indberettet 24 tilfælde af POTS efter vaccination med Gardasil/Silgard®, hvilket skal sammenholdes med 170 millioner solgte doser af vaccinen globalt (svarende til ca. 60 millioner vaccinerede).

5 Fordelene ved vaccination er beskrevet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside; <http://www.sst.dk/stophpv>

6 Arnheim-Dahlstrøm, L. et al. Occurrence of adverse events after quadrivalent HPV vaccination in Denmark and Sweden, Karolinska Institutet, Stockholm and Statens Seruminstitut, Copenhagen, EUROGIN, 2012, Prague, Czech Republic, 8-11th July 2012 (abstract)

7 Grimaldi-Bensouda L et al., Autoimmune Disorders and Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Young Females. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Montreal, Canada, August 25-28, 2013 (abstract)

Udover de fire danske indberetninger fra 2013, der beskriver diagnosen POTS, er der yderligere en kvinde, der efterfølgende har fået påvist POTS i år, men som ikke indgår i tabellen, da denne indberetning er modtaget før 2013. Da man ikke kender den præcise incidens og prævalens af sygdommen, er det vanskeligt at afgøre, om der er overhyppighed hos HPV-vaccinerede, men mange af kvinderne/pigerne oplever, at symptomerne er kommet kort tid efter vaccinationen.

For de i alt fem, der har fået påvist POTS, er symptomerne opstået fra 1-30 dage efter hhv. anden eller tredje HPV-vaccination.

Såfremt man får konstateret POTS eller har symptomer på POTS (f.eks. for høj hjertefrekvens og besvimelser), skal man søge læge med henblik på behandling.

Indberetningerne kan give viden om nye mulige signaler om bivirkninger. Det er endnu uklart, om der er en kausal sammenhæng mellem POTS og HPV-vaccinen, eller om det blot er tilfældige sammentræf mellem vaccinen

og en relativ almindelig lidelse, som debuterer i netop den aldersgruppe der vaccineres.

Sundhedsstyrelsen har fokus på denne problemstilling og vil senere orientere om resultaterne af den fælles europæiske undersøgelse af problemstillingen hos EMA.

### **Vigtigt at indberette mulige bivirkninger**

Det er vigtigt, at læger og patienter fortsat er opmærksomme på at indberette mulige bivirkninger ved HPV-vacciner.

De danske indberetninger indgår som en del af grundlaget for den samlede europæiske vurdering af sikkerheden ved HPV-vaccinerne.

Alle kan indberette bivirkninger til Sundhedsstyrelsen på [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

Næste samlede opgørelse af bivirkninger ved HPV-vaccinen vil ske pr. 1. januar 2014 med offentliggørelse sidste torsdag i januar 2014.

Alle sager, der refereres til i artiklerne i Nyt Om Bivirkninger, stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilance-databasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Sundhedsstyrelsen.

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