

### **SUU alm. del spørgsmål 698**

Vil ministeren kommentere artiklen "Hvem skal Lægemiddelstyrelsen beskytte? Vil ministeren endvidere oplyse, hvor stor en overhyppighed af skader relateret til et bestemt lægemiddel, der skal til, før Lægemiddelstyrelsen bør informere den danske befolkning samt oplyse om, at der er relevante og lige så virksomme alternativer med langt ringere risikoprofil end lægemidler?"

Svar

Den omtalte artikel "Hvem skal Lægemiddelstyrelsen beskytte" i Ugeskrift for Læger vedrører risikoen for nerveskader ved anvendelse af articain som lokalbedøvelsesmiddel i forbindelse med tandbehandling.

Articain er et lokalbedøvelsesmiddel, der har været godkendt i Europa siden 1976, og som bruges i stor udstrækning over hele verden. Articain har været markedsført i Danmark siden år 2001. Der findes i dag 5 articainholdige lægemidler, som er markedsført på det danske marked – Septanest®, Septocaine®, Dentocaine®, Ubistesin® og Ubistesin Forte®.

Siden 2004 har der i Danmark verseret en faglig diskussion om, hvorvidt risikoen for nerveskader efter anvendelse af articain er større sammenlignet med andre markedsførte lokalbedøvelsesmidler. Der har været et markant højere antal bivirkningsindberetninger om nerveskader (paræstesi/hypæstesi) efter anvendelse af articain i Danmark set i forhold til resten af verden.

Det er velkendt, at articain – ligesom andre lokalbedøvelsesmidler – kan forårsage nerveskader i forbindelse med tandbehandling. Risikoen for nerveskader er beskrevet i de ovennævnte lægemidlers produktinformation, der er tilgængelig for tandlæger og offentligheden på Sundhedsstyrelsens hjemmesider. Produktresumeerne er tilgængelige på [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk), og offentliggjorte indlægssedler er tilgængelige på [www.indlaegssedel.dk](http://www.indlaegssedel.dk). Her kan man i øvrigt også få information om risikoen for nerveskader ved andre lokalbedøvelsesmidler. Produktinformationen indeholder oplysninger om kendte bivirkninger ved et lægemiddel. Denne produktinformation bliver løbende opdateret, hvis det viser sig, at der er nye eller ændrede risici ved lægemidlet.

Sundhedsstyrelsen (og tidligere Lægemiddelstyrelsen) har løbende foretaget vurdering af, om der er nye eller ændrede risici ved lokalbedøvelsesmidler, der indeholder articain.

Det fremgår af artiklen, at risikoen for nerveskader er langt højere ved articainholdige lægemidler sammenlignet med andre lokalbedøvelsesmidler, der indeholder lidocain, mepivacain eller prilocain, til tandbehandling.

Sundhedsstyrelsen (og tidligere Lægemiddelstyrelsen) har foretaget omfattende undersøgelser baseret på oplysninger om indberetninger om formodede bivirkninger på verdensplan, periodiske sikkerhedsopdateringer, resultater af studier og en gennemgang af litteraturen på området med inddragelse af udenlandske eksperter.

Det er styrelsens konklusion, at midlertidige nerveskader som følge af lokalbedøvelser forekommer sjældent, og at permanente nerveskader er ekstremt sjældent forekommende. Det gælder for alle fire typer lokalbedøvelsesmidler på det danske marked. Den injektionsmetode, der anvendes i Danmark, kan være en medvirkende årsag til nerveskader. Ifølge litteraturen og eksperter inden for området er det svært at lokalisere det eksakte sted for indførelse af nålen ved den anvendte bedøvelsesmetode, og der er risiko for at påføre patienten nerveskader med nålen. Det er derfor meget vigtigt, at tandlægerne fortsat implementerer almindelige risikominimerende tiltag i forbindelse med lokalbedøvelse, herunder at nålen udskiftes ved multiple injektioner, og at dosis ved almindelige dentale indgreb ikke overstiger den maksimale dosis, der er angivet i produktresumeeet.

Sundhedsstyrelsen har redegjort for det i et åbent brev til tandlægerne i Tandlægebladet 2012 nr. 11, og i De Offentlige Tandlægers nyhedsavis. Kopi af brevet er vedlagt. Styrelsen mener, at det var relevant at målrette informationen til tandlægerne, der ordinerer og anvender articain til patienterne. Resultatet af undersøgelserne har ikke vist, at der var ændringer i lægemidlets risikoprofil, der skulle kommunikeres direkte til offentligheden.

Sundhedsstyrelsen offentliggør anonymiserede oplysninger om indberettede formodede bivirkninger ved lægemidler på sin hjemmeside. Her kan man få information om indberettede bivirkninger i et fast format (Drug Analysis Prints), der opdateres en gang om måneden med oplysninger om nye indberetninger om formodede bivirkninger. Oplysningerne er offentliggjort efter aktivstoffer. Her kan sundhedspersoner og offentligheden bl.a. finde oplysninger om indberettede bivirkninger vedrørende articain, herunder antallet af indberetninger og de forskellige typer formodede bivirkninger. Det er dog vigtigt at understrege, at der er tale om formodede bivirkninger, og at det ikke er ensbetydende med, at der er en dokumenteret sammenhæng mellem anvendelse af lægemidlerne og indberettede bivirkninger.

Der findes ikke "ligeså virksomme alternativer med langt ringere risikoprofil end lægemidler" til lokalbedøvelse ved tandbehandling. I den konkrete sag er det som nævnt styrelsens vurdering, at midlertidige nerveskader som følge af anvendelse af lægemidler til lokalbedøvelse forekommer sjældent, og at permanente nerveskader forekommer ekstremt sjældent. Det gælder for alle fire markedsførte lokalbedøvelsesmidler (articain, lidocain, mepivacain eller prilocain). Der er tale om receptpligtige lægemidler, der kun kan anvendes efter konkret ordination af en tandlæge, med en ensartet sikkerhedsprofil. Selve bedøvelsesmetoden kan som nævnt være en medvirkende årsag til nerveskader, og det er vigtigt, at tandlægerne tager de nødvendige forholdsregler med henblik på at reducere risikoen for nerveskader. Derfor har Sundhedsstyrelsen kommunikeret direkte til tandlægerne i den konkrete sag.

I artiklen kritiseres det, at Lægemiddelstyrelsen anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om en periodisk sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR), og der stilles spørgsmålstejn ved, om nogen har tillid til, at virksomheden har vilje til at foretage en uvildig undersøgelse af lægemidlets risikoprofil.

Det er korrekt, at Lægemiddelstyrelsen anmodede Spécialites Septodont om at indsende en ekstraordinær PSUR, der skulle indgå som en del af styrelsens samlede vurdering af risikoen for nerveskader ved articain. Spécialites Septodont er indehaver af markedsføringstilladelsen til Septanest® og Septocain®. Denne PSUR skulle bl.a. indeholde en gennemgang af alle formodede bivirkninger på verdensplan, en præsentation af sikkerhedsundersøgelser og relevant litteratur offentliggjort i den aktuelle periode. Rapporten kan ikke stå alene, og styrelsen har foretaget selvstændige undersøgelser, herunder en større litteraturgennemgang, og inddraget eksterne eksperter med henblik på at vurdere spørgsmålet om risikoprofilen for articain.

I artiklen gør forfatteren opmærksom på, at Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase indeholder mere end 300 rapporterede lægemiddelbivirkninger ved anvendelse af lokalbedøvelse hos tandlæger.

Sundhedsstyrelsen skal hertil bemærke, at bivirkningsdatabasen indeholder indberetninger om formodede bivirkninger ved lægemidler. En indberetning om en formodet bivirkning er ikke ensbetydende med, at der er en dokumenteret sammenhæng mellem det anvendte lægemiddel og den indberettede bivirkning. Der kan være andre årsager til en indtrådt skade/komplikation. Indberetninger om formodede bivirkninger kan indeholde signaler om nye eller ændrede risici ved et lægemiddel, der skal undersøges nærmere.

Sundhedsstyrelsen benytter flere forskellige metoder til at identificere og overvåge nye bivirkningssignaler ved medicin. Der er tale om et signal, når man finder en ny, mulig kausal sammenhæng mellem en hændelse (en mulig bivirkning) og et lægemiddel. Et signal kan også være et nyt aspekt vedrørende en kendt sammenhæng, fx at en kendt bivirkning tilsyneladende forekommer hyppigere end først antaget. 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 ved brug af medicinen bliver overholdt, så den ikke giver gener og bivirkninger for patienterne. Bivirkningsindberetninger er også vigtige i dette arbejde.

Bivirkningssignaler kan komme fra forskellige kilder, fx bivirkningsindberetninger, PSUR, overvågningsprogrammer, litteraturen, kliniske og epidemiologiske studier, information fra andre myndigheder eller medier. Vurdering af signaler er en kompleks og tidskrævende proces. Derfor bliver signaler generelt prioriteret ud fra en klinisk vurdering og mulige konsekvenser for patientsikkerheden og folkesundheden. Enkelte signaler kan der handles på umiddelbart, mens man i andre tilfælde må afvente flere oplysninger eller igangsætte undersøgelser, fx registerstudier, der kan bekræfte eller afkræfte et muligt bivirkningssignal, inden styrelsen går videre med det. Sundhedsstyrelsen arbejder også med

tværgående analyser af bivirkningsdata, overvågning og monitoreringsprogrammer, der har til formål at opdage nye bivirkningssignaler vedrørende bestemte typer medicin eller hos bestemte patientgrupper.

En del af Sundhedsstyrelsens arbejde er rutinemæssigt at overvåge data fra bivirkningsindberetninger i den danske og europæiske bivirkningsdatabase og analysere data med henblik på at opdage nye bivirkningssignaler. Dette arbejde er både baseret på IT-teknologi, statistiske analysemetoder og manuel overvågning i forbindelse med den daglige håndtering af bivirkningsindberetninger. Overvågning af bivirkningsdata i den europæiske bivirkningsdatabase foregår i samarbejde med Det Europæiske Lægemiddelagentur og myndighederne i de andre medlemsstater. Hver måned udarbejder det Europæiske Lægemiddelagentur en liste med mulige signaler for alle aktive lægemiddelstoffer. Kriterierne for denne liste er sammenlignelige med de kriterier, der anvendes i forhold til danske bivirkningsdata.

Sundhedsstyrelsen vil fortsat følge udviklingen vedrørende sikkerheden ved articain og andre lokalbedøvelsesmidler.