

Nyt Om Bivirkninger

Årgang 4 #6
27. juni 2013

Fordelene ved medicin til acnebehandling (Diane® Mite m.fl.) overstiger fortsat risiciene ved brug inden for indikationen

EU's bivirkningskomité (PRAC) har gennemgået sikkerheden ved medicin til acnebehandling, der indeholder cyproterone og østrogen (Diane® Mite m.fl.*).

Komiteen konkluderer, at fordelene ved denne type medicin fortsat overstiger risiciene, forudsat at den bliver brugt til den godkendte patientgruppe, og at risikoen for blodpropper minimeres.

Hvad skal du som læge være opmærksom på:

- Medicinen bør kun anvendes til behandling af moderat til svær acne relateret til androgen-sensitivitet og/eller hirsutisme hos kvinder i den fødedygtige alder.
- Medicinen bør kun anvendes til acnebehandling, når lokale hudmidler og tabletbehandling med antibiotika ikke har virket.
- Medicinen er ikke godkendt udelukkende til svangerskabsforebyggelse. Da medicinen virker som p-piller, må der ikke samtidig behandles med p-

piller, fordi kvinden udsættes for en større mængde østrogen og dermed får øget risiko for blodpropper.

Risikoen for blodpropper er lav og har, ligesom for p-piller, været kendt i mange år og er velbeskrevet i produktinformationen. Se produktresumeeet for Diane® Mite (revideres snarest): [Diane Mite, overtrukne tabletter.doc](#)

Baggrund for gennemgang af sikkerheden

Den europæiske gennemgang blev igangsat på baggrund af en anmodning fra de franske myndigheder, efter en national fransk analyse havde givet

anledning til bekymring om risikoen for blodpropper og et omfattende off-label brug, hvor medicinen udelukkende er anvendt som svangerskabsforebyggende middel.

Produktinformationen vil blive opdateret

Som følge af gennemgangen vil produktinformationen blive opdateret med ensartet indikationstekst samt opdaterede advarsler og anbefalinger.

Der er sendt lægebrev ud til relevante læger med informationen. Du kan se lægebrevet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Cyproterone \(Diane Mite\)](#).

Ny indikation for Diane® Mite

Behandling af moderat til svær acne relateret til androgensensitivitet (med eller uden seborré) og/eller hirsutisme hos kvinder i den fertile alder.

Til behandling af acne bør Diane® Mite først anvendes, når topikal behandling eller behandling med systemisk antibiotika har fejlet.

Da Diane® Mite også er et hormonalt kontraceptivum, bør det ikke anvendes i kombination med andre hormonale kontraceptiva.

* Der findes pr. januar 2013 følgende produkter med kombinationen af cyproteronacetat (2 mg) og ethinylestradiol (0,035 mg) på det danske marked: Diane® Mite, Dianova Mite, Femini® Mite, Vreya®, Zyrona og Cyproteronacetat/ethinylestradiol "ratiopharm".

EMA anbefaler restriktioner i brugen af retigabin (Trobalt®)

Den videnskabelige komité for lægemidler til mennesker (CHMP) under Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) anbefaler, at lægemidlet retigabin (Trobalt®) mod epilepsi kun anvendes til patienter, hvor anden antiepileptisk medicin ikke har tilstrækkelig effekt eller ikke tåles.

Bivirkninger set i kliniske langtidsforsøg

Den nye anbefaling skyldes, at der er observeret blå-grålig misfarvning/pigmentering af hud, læber og negle samt pigmentering i øjne, herunder retina, i kliniske langtidsforsøg. Forandringerne er set hos patienter, der har været behandlet med retigabin i lang tid, typisk mere end to år. Pigmentforandringerne i øjnene kan muligvis indebære en risiko for synsnedsættelse.

Hvad skal du som læge være opmærksom på:

- Følg de nye anbefalinger for Trobalt®. Det indebærer blandt andet, at Trobalt® kun skal bruges til patienter, hvor anden medicin

ikke har virket, og efter en nøje vurdering af fordele og risici, og at patienterne følges med regelmæssige øjenundersøgelser.

- Patienter, der i øjeblikket bliver behandlet, skal evalueres ved et kontrolbesøg (ikke akut). Balancen mellem fordele og risici skal reevalueres, og patienterne skal informeres om risikoen for pigmentering ved langtidsbehandling.
- En udvidet oftalmologisk undersøgelse (inklusive visus-undersøgelse, spaltelampe undersøgelse og oftalmoskopi i mydriasis) skal udføres ved behandlingens start og mindst hvert halve år herefter, mens behandlingen er i gang. Patienter, der allerede er i behandling med retigabin, skal have aftalt tid til en oftalmologisk undersøgelse.
- Hvis pigmentforandringer i net-hinden eller nedsat syn opdages, må behandling med Trobalt® kun fortsættes efter en grundig reevaluering af balancen mellem fordele og risici. Det samme gælder patienter, der udvikler misfarvning af negle, læber eller hud.

Patienter må ikke stoppe behandlingen med Trobalt® uden forudgående aftale med lægen. Ophør med behandlingen øger risikoen for epileptiske anfald.

Trobalt® blev i 2011 godkendt som tillægsbehandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne i alderen 18 år eller derover med epilepsi.

62 patienter var i behandling med Trobalt® i Danmark i 2012.

Der vil blive sendt lægebrev ud til relevante læger med informationen. Se udsendte lægebrev på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. [Liste over DHPC'er, der er sendt ud.](#)

Thiazider og hyponatriæmi – indberetninger til Region Hovedstadens bivirkningsmanager på Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Af Nanna Borup Johansen, Læge,
PhD, Klinisk Farmakologisk Afdeling,
Bispebjerg Hospital

Hyponatriæmi er en velkendt bivirkning ved behandling med thiazider, derfor bør elektrolyt-status, specielt serumkalium og – natrium, kontrolleres jævnligt. Alligevel er der flere patienter, der bliver indlagt med hyponatriæmi som formodet bivirkning til thiazid-behandlingen.

Mange i behandling med thiazider

Mange patienter er i behandling med thiazider – enten som monoterapi eller som kombinationsterapi med et andet antihypertensivum.

Ifølge oplysninger fra Statens Serum Institut var der 82.232 personer over 80 år og 220.759 personer mellem 65

og 79 år, der i 2012 indløste mindst én recept på et thiazid-diuretikum (tallene inkluderer også kombinationspræparater (fx en række antihypertensiva i kombination med thiazider).

Bivirkningsindberetninger om hyponatriæmi ved behandling med thiazider til Region Hovedstadens bivirkningsmanager

Siden bivirkningsmanageren på Klinisk Farmakologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital blev indført i oktober 2010 og i hele Region Hovedstaden i januar 2012, har der været 37 indberetninger med hyponatriæmi som formodet bivirkning ved behandling med et thiaziddiuretikum*. Heraf var 24 patienter i behandling med bendroflumethiazid 2,5 mg og kaliumchlorid 573 mg (Centyl med kaliumchlorid) overvejende 1 tablet dagligt, og 12 patienter var i behandling med et kombinationspræparat, der indeholder hydroklorthiazid.

Derudover var en af patienterne i behandling med både hydroklorthiazid og bendroflumethiazid.

Patienternes gennemsnitsalder var 77 år med et aldersspænd på 59-96 år. 73% af patienterne var kvinder.

Alvorlige tilfælde

I to af tilfældene var bivirkningen livstruende og forårsagede hos den ene patient faldtraume med efterfølgende rhabdomyolyse, og i det andet tilfælde blev patienten indlagt med universelle kramper. I de øvrige 35 tilfælde var hyponatriæmi medvirkende årsag til indlæggelse eller forlængelse af indlæggelse, hvilket betragtes som en alvorlig bivirkning.

*Er indberettet til Sundhedsstyrelsen.

Bivirkningsindberetninger til Sundhedsstyrelsen om hyponatriæmi ved behandling med thiazider

Sundhedsstyrelsens indberetninger om hyponatriæmi ved behandling med thiazider

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 98 indberetninger om hyponatriæmi som formodet bivirkning ved behandling med et thiazid-diuretikum* (den første indberetning om hyponatriæmi er modtaget i marts 1993 og den seneste i juni 2013). Heraf er 95 kategoriseret som alvorlige.

Vær opmærksom på medicin, der har været på markedet i mange år

Det er vigtigt at være opmærksom på bivirkninger ved medicin, der har været på markedet i mange år, som

bliver brugt hyppigt, og som (tilsyneladende) har en kendt bivirkningsprofil – ligesom fx medicin med thiazider. Særligt hvis der er tale om alvorlige bivirkninger, er det vigtigt at indberette dem til Sundhedsstyrelsen.

På den måde kan bivirkningssignaler blive opfanget og bidrage til en mere komplet sikkerhedsprofil for medicinen. Typisk er medicin, inden godkendelse, testet på relativt raske personer, og typisk personer under 80 år, som ikke har flere sygdomme, og som ikke er i behandling med mange forskellige typer medicin samtidig.

Indberetning af bivirkninger til Sundhedsstyrelsen er derfor vigtigt for patientsikkerheden og for vores viden om medicin.

Du kan indberette bivirkninger til Sundhedsstyrelsen på:

www.meldenbivirkning.dk

* Alle sager, der refereres til i artiklen, stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Sundhedsstyrelsen.

Akut pankreatitis og hepatitis i forbindelse med behandling med vildagliptin (Galvus®) og linagliptin (Trajenta®) indberettet som mulige bivirkninger

Sundhedsstyrelsen modtog i april 2013 en bivirkningsindberetning om en ældre patient i behandling med Galvus® og Trajenta®, som udviklede akut pankreatitis og hepatitis*. Begge præparater er DPP-4 hæmmere. Patienten havde været i behandling i ca. en måned, før symptomerne opstod. Den aktuelle status er, at patienten er i bedring.

Sundhedsstyrelsen har tidligere modtaget to indberetninger om mulig udvikling af pankreatitis i forbindelse med behandling med vildagliptin og en indberetning i forbindelse med linagliptin. Der er ikke tidligere modtaget indberetninger om hepatitis i forbindelse med de to lægemidler.

Hvad skal du som læge være opmærksom på:

- Udvikling af pankreatitis er beskrevet i produktresumeeet for både vildagliptin og linagliptin. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer ved akut pankreatitis,

som er vedvarende svære abdominale smerter. Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør de lægemidler, der er mistænkt, seponeres.

- Leverdysfunktion (inklusive hepatitis) ved behandling med vildagliptin er beskrevet i produktresumeeet for dette lægemiddel. Patienterne er generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande, og leverfunktionstest normaliseres efter behandlingsophør. Leverfunktionstest skal udføres før initiering af behandlingen for at kende patientens baseline-værdi, og leverfunktionen skal monitoreres under behandlingen med tre måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Patienter, som udvikler forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres med en sekundær evaluering af leverfunktionen for at bekræfte resultatet. Herefter skal de følges med hyppige leverfunktionstest, indtil værdierne er normaliseret. Hvis en øgning i ASAT eller ALAT på 3 x øvre normal grænse varer ved, anbefales sepo-

nering af præparatet. Behandlingen bør ikke genoptages.

De europæiske lægemiddelmyndigheder er i gang med en undersøgelse

De Europæiske lægemiddelmyndigheder er i øjeblikket i gang med en nærmere undersøgelse af risikoen for bivirkninger relateret til pancreas ved behandling med medicin, der påvirker GLP-1 systemet (som fx vildagliptin og linagliptin) Læs mere i EMA's pressemeddelelse: [European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes.](#)

Indikation for vildagliptin og linagliptin

Anvendes til behandling af type 2-diabetes mellitus hos voksne.

* Alle sager, der refereres til i artiklen, stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Sundhedsstyrelsen.

Indberetninger om bivirkninger ved Gardasil® i perioden 2009-2012

Siden HPV-vaccinen Gardasil® blev en del af det danske børnevaccinationsprogram i 2009, har vi i Sundhedsstyrelsen løbende overvåget og vurderet indberetninger om mulige bivirkninger i forbindelse med vaccinen. Sideløbende har der været diskussion om balancen mellem vaccinsens fordele og risici. Vi har derfor her opgjort de indberetninger om mulige bivirkninger ved Gardasil®, som vi i Sundhedsstyrelsen har modtaget inden for de sidste fire år.

Gardasil®	2009	2010	2011	2012	Totalt
Antal indberetninger	287	48	38	95	468
Antal alvorlige indberetninger	25	5	6	17	53
Antal bivirkninger	524	140	107	251	1022
Antal solgte doser	347.200	151.300	162.700	347.100	1.008.300

Tabel 1 Viser antal total indberetninger med bivirkninger efter Gardasilvaccination, antal indberetninger med alvorlige bivirkninger og antal bivirkninger totalt og endelig antallet af solgte doser per år i Danmark. (OBS! Vær opmærksom på når vi i Sundhedsstyrelsen modtager supplerende oplysninger, kan det medføre ændringer i kodningen og antallet af bivirkninger. Det betyder, at der kan være mindre forskel i kumulerede tal fra tidligere publikationer og ovennævnte).

I hovedtræk viser opgørelsen:

- At de hidtil indberettede bivirkninger om Gardasil® i Danmark er sammenlignelige med internationale erfaringer. Der er intet, der tyder på øget forekomst eller afvigelse af alvorlige bivirkninger i Danmark for Gardasil® i perioden 2009-2012.
- At Sundhedsstyrelsen i den fireårige periode har modtaget 53 bivirkningsindberetninger, der er klassificeret som alvorlige ud af i alt 468 indberetninger.
- At de hyppigst indberettede alvorlige bivirkninger er besvimelse/svimmelhed, almen utilpashed og anafylaksi.

Indføring i det danske børnevaccinationsprogram

Vaccinen blev 1. januar 2009 en del af det danske børnevaccinationsprogram. Det betyder, at alle 12-årige piger siden januar 2009 har fået tilbudt vaccinen. 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 2008/2009. Derudover blev der indført gratis HPV-vaccination fra d. 27. august 2012 for alle unge kvinder

født mellem 1985 og 1992 (tilbuddet ophørte 31. december 2013).

Siden vaccinen blev introduceret, er mulige bivirkninger blevet overvåget af Sundhedsstyrelsen. I denne opgørelse er sammenfattet de bivirkningsindberetninger, som Sundhedsstyrelsen har modtaget i perioden 1. januar 2009 - 31. december 2012. I opgørelsen indgår også voksne vaccinerede. Gennemsnitsalderen for vaccinerede i 2012, hvor der blev indberettet én alvorlig bivirkning, var 18 år (spredning fra 11 til 30 år).

Antal indberetninger, bivirkninger og solgte doser

Antal indberetninger og antal bivirkninger samt antal solgte doser i Danmark kan ses i tabel 1.

Som det fremgår af tabel 1, var der flest indberetninger i 2009 – det første år efter vaccinen blev indført. Dette hænger formentligt sammen med, at der var skærpet indberetningspligt de første to år. Hyppigheden af alvorlige indberetninger er derimod nogenlunde uændret over tid i forhold til antallet af solgte vacciner.

Som det også fremgår af tabellen, er der ofte flere bivirkninger for hver indberetning. I perioden er der kumuleret solgt over en million doser af vaccinen (der går tre doser til én vaccineret person).

Alvorlige bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen 1. januar 2009 - 31. december 2012

I perioden på de fire år har Sundhedsstyrelsen modtaget 53 bivirkningsindberetninger, der ifølge fælles-europæiske retningslinjer er blevet klassificeret som alvorlige¹. Der er til dato (1. juni 2013) ikke indberettet dødsfald i forbindelse med Gardasilvaccination til den danske bivirkningsdatabase.

Alle alvorlige indberetninger er beskrevet tidligere i Nyt Om Bivirkninger², hvorfor der i det følgende ikke gentages detaljeret evaluering af de enkelte indberetninger.

I tabel 2 er de alvorlige indberettede bivirkninger listet. Her fremgår det også, om bivirkningerne er kendte bivirkninger til Gardasil® og derfor nævnt i *Produktresumeeet for Gardasil®*.

Omkring halvdelen af indberetningerne beskriver uventede bivirkninger ved Gardasil®

Cirka halvdelen (27) af de indberettede alvorlige bivirkninger, beskriver bivirkninger, der er uventede, dvs. at de ikke står beskrevet i produktresumeeet for Gardasil®. I de tilfælde, hvor bivirkningerne er kendte, er det ikke nødvendigvis ensbetydende med, at bivirkningen skyldes vaccinen. Ligeledes kan nogle uventede bivirkninger være blevet vurderet som mulige bivirkninger forårsaget af vaccinen.

I sidste kolonne i tabel 2 fremgår Sundhedsstyrelsens resultat af kausalitetsvurderingerne. En sammenhæng

med vaccinen og bivirkningen kan her vurderes til enten at være mulig, mindre sandsynlig eller "ikke muligt at vurdere" ud fra de foreliggende oplysninger.

Udover besvimelse/svimmelhed og almen utilpashed er anafylaksi den hyppigst indberettede alvorlige bivirkning med i alt fem indberetninger. Denne bivirkning fremgår af produktresumeeet for Gardasil® med hyppigheden "ikke kendt". Der er fire indberetninger af idiopatisk thrombocytopenisk purpura (ITP). Denne lidelse forekommer normalt hos syv ud af 100.000 personer hvert år i Danmark (ifølge www.sundhed.dk). Der er tre tilfælde af fascialisparese,

men da dette er en relativ hyppig lidelse (ca. 15-30 per 100.000 ifølge www.sundhed.dk), skønnes tre tilfælde ud af 1.000.000 solgte doser ikke som et højt tal.

Der er ingen ophobning af andre lidelser. Nogle af de uventede indberettede bivirkninger er sjældne lidelser, som sandsynligvis er tilfældigt sammenfaldende med vaccinationerne (eksempelvis kræftformen rhabdomyosarkom, der er en kræftform, der typisk ses hos børn). Der er indberetninger af forskellige neurologiske lidelser og autoimmune tilstande, men der kan umiddelbart ikke ses noget mønster i disse.

Organsystem	Mulige bivirkning(er)	Antal	Beskrevet som mulig bivirkning i produktresumeeet	Resultat af kausalitetsvurdering Mulig/mindre sandsynlig sammenhæng
Kræft	Rhabdomyosarcom	1	Nej	Mindre sandsynlig
Hæmatologiske lidelser	Idiopatisk thrombocytopenisk purpura	4	Ja	1 mindre sandsynlig/ 3 mulige
	Aplastisk anæmi	1	Nej	Mindre sandsynlig
Allergiske reaktioner	Anafylaksi, (tolket som anafylaksi)	5	Ja	Mulig

Tabel 2

1 En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der 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.

2 Se opgørelser over børnevaccinationer og bivirkninger i følgende numre af Nyt Om Bivirkninger: *Marts 2013, oktober 2012, juni 2012, marts 2012, december 2011, oktober 2011 og april 2011.*

v

	En allergisk reaktion indenfor de første timer efter vaccination, der blev samtidigt givet en anden vaccine	1	Ja	Mulig
	Opblussen af nældefeber efter 2. og 3. vaccination	1	Ja	Mulig
Generelle symptomer	Hyperventilation	1	Ja	Mulig
	Besvimelse	1	Ja	Mulig
	Hyperventilation/kvalme/presyncope/feber	1	Ja	Mulig
	Besvimelse/svimmelhed/kvalme/feber	1	Ja	Mulig
	Besvimelse efter 15 minutter (2. vaccination). Efterfølgende hovedpine og midlertidig lammelse af det ene ben.	1	Ja for besvimelse/ Nej for lammelse af ben	Mulig
	Hævede glandler	1	Ja	Mulig
	Svimmelhed	1	Ja	Mulig
	Vasovagalt tilfælde efter vaccination med Gardasil og Priorix, hovedpine, kvalme, svimmelhed	1	Ja	Mulig
	Svimmelhed, muskel- og ledsmerter, muskelkramper og kraftsløshed	1	Ja for svimmelhed/ Nej for kraftsløshed	Mindre sandsynligt
	Tolv-årig pige vaccineret med Priorix og Gardasil. Dagen efter besvimer pigen, 3 dage efter vaccinationen udvikles morbilliformt udslæt, og der var hævede glandler.	1	Ja	Mulig, dog udslæt formentlig efter Priorix
	svimmelhed, udtalt træthed, hovedpine og let temperaturforhøjelse	1	Ja	Muligt
Overvejende neurologiske symptomer	trækninger i arme og ben, rysten, talebesvær, problemer med finmotorik, hovedpine	1	Nej	Mindre sandsynligt
	• Sovende fornemmelse i hænder og fødder	1	Nej	Mulig – som følge af hyperventilation
	Føleforstyrrelser i hænder og fødder efter 1. vaccination (vaccineres med 2. vaccine uden problemer)	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Fascialisparese 3 måneder efter 2. vaccine	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Fascialisparese 2-3 dage efter vaccination; paresen kom igen 2 gange senere spontant.	1	Nej	Mindre sandsynligt

>

v

	Fascialisparese (ansigtslammelse) hos en 12 årig pige opstået samme aften som 1. Gardasilvaccine og Priorix vaccine er givet	1	Nej	Mindre sandsynligt
	En 12-årig pige vaccineres med Gardasil og udvikler 73 og 83 dage efter vaccinationen tonisk-kloniske kramper. EEG er forenelig med idiopatisk generaliseret epilepsi	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Grand mal anfald minutter efter vaccination	1	Ja	Muligt
	Monosymptomatisk Chorea Minor 35 dage efter vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Inflammation af rygmarven, der afficerer muskelstyrken og følesans 1 måned efter 1. vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Opticusneuritis 3 uger efter 3. Gardasilvaccine	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Guillain-Barre	1	Ja	Muligt, da enkelte tilfælde er beskrevet
Luftvejslidelser	Astma	1	Nej astma (dog er akut bronkospasme nævnt)	Mindre sandsynligt
	Hoste og sammensnøring af luftveje et stykke tid efter vaccination	1	Akut bronkospasme nævnt, ikke hoste	Mindre sandsynligt
Formodede autoimmune lidelser	Henoch Schönlein purpura	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Intermitterende perioder of arthritis	1	Ja (arthalgier)	Muligt
	Gravid kvinde vaccineres og udvikler colitis ulcerosa en måned efter sidste Gardasilvaccination. Alopecia areata udvikles 5 mdr efter denne. Barnet bliver født med halsfistel (se nedenfor)	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Erythema nodosum (patienten lider af Juvenil Idiopatisk Arthritis) ca. en måned efter 2. vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
Infektion	Meningitis	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Påvirket følesans i højre side af ansigtet og øvre arm dagen efter vaccination. Lumbalpunktur viste tegn på meningitis.	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Et tilfælde af herpes zoster (helvedesild) efter vaccination med MFR og Gardasil 28 dage efter vaccinationerne	1	Nej	Mindre sandsynligt

>

Lever/mave	En uløst effekt på leveren efter anden vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Diarrhea og leverpåvirkning	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Svær mavepine 2 dage efter vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
Misdannelse	Vaccineret gravid kvinde føder barn med halsfistel	1	Nej	Mindre sandsynligt
Psykiatriske diagnoser	Efter vaccination med Priorix og Gardasil udviklet psykose	1	Nej	Mindre sandsynligt
	Depression efter 1. vaccination	1	Nej	Mindre sandsynligt
Abort	Gravid kvinde aborterer sv. t. uge 6. Vaccineret omkring 1 uges graviditet	1	Nej	Mindre sandsynligt
Diverse	43-årig kvinde vaccineret med Gardasil og udvikler en dag efter problemer med stemmen og bevægeligheden af stemmelæberne	1	Nej	Mindre sandsynligt

Ikke alvorlige bivirkninger

Af ikke alvorlige bivirkninger er de hyppigste; almen ubehag, svimmelhed, rødme og irritation omkring indstikstedet, som er kendte bivirkninger, der står beskrevet i produktresumeeet for Gardasil®.

Opsamling

Der er i den fireårige periode fem indberetninger, som er blevet klassificerede som alvorlige, hvor symptomerne tolkes som anafylaksi (i det ene tilfælde kan man ud fra den behandelende læges beskrivelse dog mistænke vasovagalt tilfælde, men da behandelende læge har opfattet symptomerne som anafylaksi, bibeholdes denne tolkning). Alle vaccinerede var i habitualtilstand døgnet efter. Tilfældene er spredt over tid, og der er ingen mistanke til specielle batch. Anafylaksi/anafylaktiske reaktioner er nævnt i produktresumeeet som mulig bivirkning med ukendt hyppighed. Der er indberettet seks tilfælde af besvimelse og flere tilfælde af presyncope (nærbesvimelse).

Der er et indberettet tilfælde af den i produktresumeeet nævnte sjældne bivirkning med besvimelse og umiddelbart efterfølgende tonisk-kloniske kramper. Pigen blev dagen efter udskrevet velbefindende.

Sammenligning med indberetninger fra USA

Sammenligner man indberettede alvorlige bivirkninger i Danmark med indberetninger fra USA, er mønstret nogenlunde det samme (Memorandum: Gardasil: Utilization and Safety Review for the Pediatric Advisory Committee Meeting May 7-8, 2012 by Andrea Sutherland Department of Health and Human Services, USA). I USA er der, ligesom i Danmark, mange indberetninger med besvimelser, forholdsvis flere børn med kramper og færre med anafylaksi.

Studie med svenske og danske kvinder

Der er blandt de indberettede alvorlige bivirkninger et antal forskellige autoimmune og neurologiske tilstande

dog uden noget mønster. Om vaccinen generelt skulle kunne forårsage sådanne lidelser, kan ikke afgøres ud fra de enkelte indberetninger, men Arnheim-Dahlström L, Pasternak B e; Svanström H et al. har præsenteret et abstrakt, hvor forfatterne følger 954.182 svenske og danske kvinder (10-18 år), heraf var 301.366 af dem HPV-vaccineret, og resten var det ikke. Grupperne blev via patientregistre sammenlignet med henblik på autoimmune, neurologiske lidelser og tromboemboliske lidelser, og der blev ikke fundet øget forekomst blandt de vaccinerede kvinder for nogen af de anførte lidelser. For coeliaki, fascialisparese og epilepsi var forekomsten lavere hos de vaccinerede, måske fordi kvinder med risiko for disse lidelser havde afstået fra vaccination.

Selvom dette studie afkræfter en sammenhæng mellem vaccinen og de ovenfor nævnte lidelser, og der ikke i indberetningerne er noget signal, er fortsat overvågning vigtig. Specielt fordi flere voksne kvinder nu bliver

vaccineret, og der kan være andre forhold, der gør sig gældende for disse.

Vigtigt at mulige bivirkninger indberettes

Indberetningerne kan give viden om nye mulige signaler om bivirkninger. Det er derfor vigtigt, at lægerne fortsat er opmærksomme på at indberette mulige bivirkninger, også hos de voksne kvinder.

De danske indberetninger danner desuden sammen med indberetninger fra alle andre lande baggrund for periodi-

ske sikkerhedsopdateringer, som udarbejdes af firmaet for at give en samlet bivirkningsovervågning og opfange mere sjældne bivirkninger.

De hidtil indberettede bivirkninger i Danmark er sammenlignelige med internationale erfaringer, og der er intet, der tyder på øget forekomst/afvigelse af alvorlige bivirkninger i Danmark for Gardasil® i perioden 2009-2012 i forhold til tidligere beskrevet.

Indberet bivirkninger til Sundhedsstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk

Indikation for Gardasil®

Gardasil® er en vaccine, der kan anvendes fra 9 års alderen 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.

Ny rapport fra Sundhedsstyrelsen om forbrug og bivirkninger af immunmodulerende biologiske lægemidler

Sundhedsstyrelsen har netop udarbejdet en rapport om forbrug og bivirkninger af immunmodulerende biologiske lægemidler, som er godkendt til behandling af reumatologiske, gastroenterologiske og dermatologiske sygdomme.

Rapporten indeholder en analyse af forbruget af lægemidlerne og de formodede bivirkninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen til og med 2011. Derudover indeholder rapporten en gennemgang af de nyeste publikationer på området.

Rapportens hovedkonklusioner:

- Der er fortsat et stigende forbrug af de immunmodulerende biologiske lægemidler – særligt inden for det reumatologiske område
- Det er primært kendte alvorlige bivirkninger til lægemidlerne, der bliver indberettet
- Lægemidlerne er gennemgående veltolererede med få bivirkninger
- Det er specielt atypiske infektioner, der bør være opmærksomhed på
- Grundig screening af patienterne forud for behandlingen kan reducere risikoen for bivirkninger.

Læs hele rapporten på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Rapport om forbrug og bivirkninger af immunmodulerende biologiske lægemidler](#).

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