

ABSTRACT

BAGGRUND - Overvågning af lægemidler efter markedsføringen (post-marketing) er vigtigt for at reducere skade på patienter fra markedsførte lægemidler. Formodede orale bivirkninger (FOB) indberettes sjældent, og kun få FOB er opført i produktresuméerne for lægemidler.

FORMÅL - Struktureret søgning efter FOB i Lægemiddelstyrelsens database fra januar 2009 til juli 2019.

RESULTATER - 48 % af FOB blev kategoriseret som "alvorlige", hvor orofacial hævelse blev rapporteret 1.041 gange, medicinrelateret osteonekrose i kæben (MRONJ) 607 gange og para- eller hypæstesi 329 gange. 480 FOB i 343 tilfælde var relateret til biologiske eller biosimilære lægemidler, hvor 73 % påvirkede kæbeknoglen som MRONJ. Læger indberettede 38 %, borgere 30 % og tandlæger 6 % af FOB.

KONKLUSION - Sundhedspersoner havde et sporadisk indberetningsmønster, som syntes at være påvirket af den aktuelle debat i samfundet og faglige kredse samt af informationen i produktresuméerne for lægemidlerne. Resultaterne indikerer en vis stigning i indberetning af FOB i forbindelse med Gardasil 4, Septanest, Eltroxin og MRONJ. Generelt er der øget opmærksomhed vedrørende FOB, men der er risiko for fejlinformation, hvis indberetningerne ikke er systematiske, pålidelige og konsekvente. Alle sundhedspersoner bør uddannes i at identificere og indberette alle formodede bivirkninger.

EMNEORD Oral adverse drug reactions | pharmacosurveillance | pharmacovigilance | spontaneous reports



Korrespondanceansvarlig sidsteforfatter:
CAMILLA KRAGELUND
ckragelund1427@gmail.com

Dansk lægemiddel- overvågning: spontant indberettede formodede orale lægemiddelbivirkninger 2009-2019

BIRITA SOFIA ELLEFSEN, tandlæge, studielektor, ph.d., Institut for Odontologi og Oral Sundhed, Aarhus Universitet

KRISTINE RØN LARSEN, tandlæge, studielektor, ph.d., Odontologisk Institut, Københavns Universitet

JESPER REIBEL, professor emeritus, dr. et lic.odont., Odontologisk Institut, Københavns Universitet

CAMILLA KRAGELUND, tandlæge, ph.d., tilknyttet Malmö Universitet, Sverige

► Oprindelig publikation: Ellefsen BS, Larsen KR, Reibel J, Kragelund C. Danish post-marketing pharmacosurveillance of spontaneous Oral Adverse Drug Reactions 2009-2019. Oral Dis 2024; 30:1573-82.

[Online før print]

WHO S PROGRAM FOR INTERNATIONAL LÆGEMIDDELOVERVÅGNING blev oprettet i 1968 "for at sikre, at bevis for skade på patienter blev indsamlet fra så mange kilder som muligt". For at lette ensretning af terminologien definerede WHO i 2002 forskellige begreber relateret til bivirkninger af lægemidler: "En bivirkning er en reaktion på et lægemiddel, som er skadelig og utilsigtet, og som opstår ved doser, der normalt anvendes til mennesker". "En alvorlig bivirkning er enhver hændelse, der er dødelig, livstruende, permanent/signifikant invaliderende, kræver eller forlænger hospitalsindlæggelse, forårsager en medfødt anomali og kræver intervention for at forhindre permanent svækkelse eller skade". "En uventet bivirkning er en bivirkning, hvis art eller sværhedsgrad ikke stemmer overens med den nationale mærkning eller markedsføringstilladelse eller forventes ud fra produktresuméet for lægemidlet". Rapporten understregede også vigtigheden af lægemiddelovervågning på nationalt, regionalt og globalt niveau, og at "post-marketingovervågning og

rapportering af bivirkninger er nødvendig”, da ”mindst 30.000 mennesker skal behandles med et lægemiddel for at være sikker på, at man ikke overser mindst én patient med en bivirkning, som har en forekomst på 1 ud af 10.000 eksponerede individer. Derfor er post-marketingovervågning (overvågning af allerede markedsførte lægemidler) vigtig for at muliggøre fund af mindre almindelige, men nogle gange meget alvorlige bivirkninger” (1). I 2010 vedtog Europa-Parlamentet et direktiv angående lægemiddelovervågning og oprettelse af et fællesskabs kodeks for humanmedicinske lægemidler (2). Lægemiddelstyrelsen i Danmark følger EU-definitioner på humanmedicinske bivirkninger (Faktaboks).

FAKTABOKS

Bivirkninger - EU-definitioner

Således defineres en bivirkning som ”en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel”, ”En alvorlig bivirkning er 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”, og ”En uventet bivirkning er en bivirkning, hvis art eller sværhedsgrad ikke stemmer overens med den nationale mærkning eller markedsføringstilladelse eller forventes ud fra produktresuméet for lægemidlet”.

Den danske lovgivning fastslår, at læger, tandlæger, jordemødre, behandlerfarmaceuter og dyrlæger i de første to år fra markedsføring er forpligtet til at indberette enhver formodet bivirkning og formodet eksponeringsreaktion hos patienter eller dyr, som de har i behandling eller har behandlet, samt alle formodede alvorlige eller uventede bivirkninger ved alle markedsførte lægemidler (3). Mærkning med et ”Sort Trekant-symbol” angiver, at et godkendt lægemiddel er underlagt supplerende overvågning (4) og blev implementeret i dansk lovgivning i 2013 (5). Andre sundhedspersoner, patienter, pårørende og dyreejere kan indberette formodede bivirkninger, hvilket er i overensstemmelse med det Europæiske direktiv fra 2001 (6). Formodede bivirkninger indberettet til lægemiddelstyrelsens system (Gult Kort-ordningen i Storbritannien) kaldes spontane bivirkninger. Alle spontane indberetninger om bivirkninger i Danmark er tilgængelige for sundhedspersoner og offentligheden som lægemiddelanalyseudskrifter, og bivirkningerne indsendes desuden til Det Europæiske Lægemiddelagentur database (Eudravigilance) til overvågning i Den Europæiske Union (7).

Mundtørhed og nedsat spytkirtelfunktion er de mest anerkendte formodede orale bivirkninger (FOB), og en nylig syste-

matisk gennemgang fandt, at 56 typer medicin havde væsentlig evidens for, og 50 forskellige lægemidler havde moderat evidens for påvirkning af spytkirtelfunktionen (8). Nedsat spytkirtelfunktion er forbundet med en række orale symptomer og sygdomme, fx caries, tandtab, påvirkning af mundslimhinden, dysfagi og taleproblemer, og påvirker patienternes livskvalitet (9), men der er meget lidt publiceret om den objektive indvirkning af specifik medicinassocieret spytkirteldysfunktion (10). FOB kan manifestere sig som immunologisk medierede FOB, herunder angioødem med risiko for øvre luftvejsobstruktion, hvilket kan være livstruende (11). Ligeledes kan medicinrelateret osteonekrose i kæben (MRONJ) være ”dødelig, livstruende, forårsage permanent/signifikant invaliditet, kræve eller forlænge hospitalsindlæggelse og altid kræve intervention for at forhindre permanent svækkelse eller skade” (12). Således er nogle FOB alvorlige bivirkninger (1).

Behandling med biologiske eller biosimilære midler som monoklonale antistoffer er stigende, og disse kan give anledning til immunologiske allergier i det orale område og MRONJ (13).

Formålet med denne deskriptive undersøgelse var at kortlægge FOB i Danmark i perioden fra januar 2009 til juli 2019 ved at beskrive de hyppigste indberettede lægemidler, formodede FOB og deres indberetningsmønstre. Efter en systematisk litteratursøgning den 27. juni 2022 i PUBMED (Appendiks S1 i den originale artikel), og efter vores bedste overbevisning, er dette den første undersøgelse af sin art.

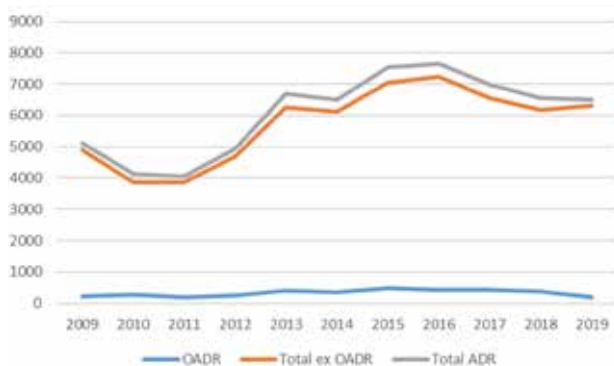
MATERIALE OG METODE

En struktureret søgning efter spontane rapporter om FOB i perioden fra 1. januar 2009 til 31. juli 2019 blev udført i Lægemiddelstyrelsens database for bivirkninger (Sentinel), baseret på relevante lister over orale eller dentale MedDRA-termer for FOB (MedDRA [Medical Dictionary for Regulatory Activities] version 22.0). Først på ”High level group term” efterfulgt af ”High level term” og til sidst på ”Preferred term” for at identificere mangler på hvert niveau af hierarkiet (14). Endelig blev termer, der ikke var inkluderet, her Sjögrens syndrom og lupus erythematosus, tilføjet manuelt. Der blev ikke inkluderet teratogene defekter. De unikke søgetermer er opført i Tabel S1 i den originale artikel. Hver spontane rapport repræsenterer en unik sag, som kan være relateret til flere termer, der beskriver multiple FOB.

Resultaterne blev valideret gennem en intern kvalitetskontrol i Lægemiddelstyrelsen. En tilknyttet medarbejder udførte en validering af datahåndteringen og udvælgelsen af dataanalyser for at afdække potentielle forskelle i forhold til resultaterne af den oprindelige søgning. Eventuelle forskelle blev diskuteret, og der blev opnået enighed, hvorefter dataene blev justeret.

Betegnelsen af indberetningerne blev udført i henhold til MedDRA-termer. Lægemiddelstyrelsen har en procedure for kodning af den indberettede bivirkning med MedDRA-termer, som er præcist beskrevet i den spontane indberetning uden nogen fortolkning. Hvis en patient har gennemgået en operation som følge af den indberettede reaktion, bliver operationen ▶

Formodede orale bivirkninger



OADR: Oral Adverse Drug Reaction; ADR: Adverse Drug Reaction.

* Only seven months were included in 2019

Fig. 1. Antal spontane bivirkninger og orale bivirkninger fra 2009 til 2019*.

Fig. 1. Number of spontaneous adverse drug reactions and oral adverse drug reaction from 2009 to 2019*.

også kodet, da den beskriver sværhedsgraden af reaktionen, fx kæbeoperation.

Søgekriterierne for biologiske og biosimilære lægemidler var baseret på lister fra Lægemiddelstyrelsen (15,16) og Lægemiddelindustriforeningen (Lif) (17).

Det samlede antal indberettede bivirkninger i Danmark fra 2009-2019 blev kvantificeret i en yderligere søgning udført af Lægemiddelstyrelsen for at estimere andelen af FOB. Alle resultater blev angivet i tal, hvor præcisionsniveauet var fem eller flere, hvor mindre end fem indberetninger ikke blev angivet i faktiske tal, men som mindre end fem (< 5). Produktresuméerne for de hyppigst

indberettede lægemidler og formodede FOB blev undersøgt for graden af uoverensstemmelse med de spontane indberetninger.

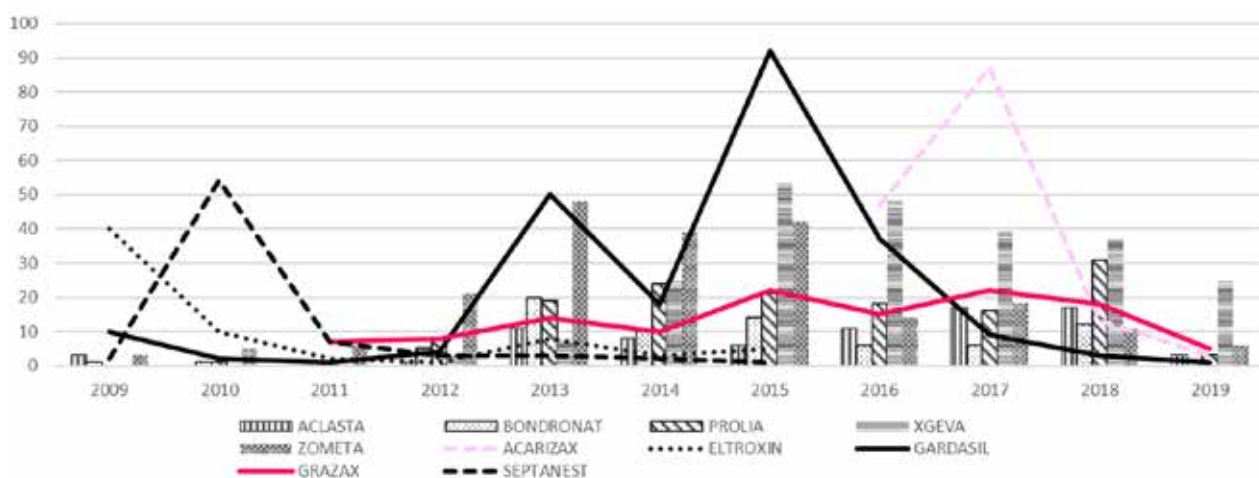
RESULTATER

6.109 FOB blev indberettet i 3.650 unikke tilfælde. Derudover involverede 70 % (4.278) af FOB kvinder, 28 % mænd, og i 16 indberetninger var der ingen kønsspecifikation. Medianalderen for kvinder var 54 år (interval 0-98) og for mænd 57 år (interval 0-92). Alder var ikke angivet for 459 personer. FOB blev indberettet i forbindelse med 1.303 unikke handelsnavne. Antallet af årlige indberetninger varierede fra det laveste i 2011 med 182 til det højeste med 488 indberetninger i 2015. Fra 2013 til 2018 var der mere end 350 indberetninger årligt. Det lave antal FOB i 2019 afspejler, at søgningen kun omfattede de første syv måneder af 2019. Raten af FOB pr. 100.000 var i gennemsnit 5,8/år. Det samlede antal indberetninger om alle formodede bivirkninger i samme periode var 66.673 med et årligt gennemsnit på 6.061. Det laveste antal indberetninger var 3.861 i 2010, og det højeste var 7.226 i 2016. Raten for alle formodede bivirkninger pr. 100.000 var i gennemsnit 106,6/år (Fig. 1). FOB udgjorde årligt ca. 5 % af alle indberettede formodede bivirkninger.

De hyppigst indberettede præparater og formodede orale bivirkninger

De 10 oftest indberettede handelsnavne er angivet i Tabel 1 sammen med de hyppigst indberettede FOB (23 % af alle FOB). Xgeva (denosumab), Gardasil (Human Papilloma Virus-vaccine) og Zometa (zoledronsyre) blev indberettet mere end 200 gange. Acarizax (allergenekstrakt markeret med et sort trekantsymbol (4)), Prolia (denosumab) og Grazax (allergenekstrakt) blev indberettet mere end 100 gange.

De 10 hyppigst indberettede handelsnavne



* Only seven months were included in 2019

Acarizax ▼ Black Triangle symbol: mandatory reporting of all suspected adverse drug reactions

Fig. 2. Det årlige antal spontane indberetninger af de 10 hyppigste handelsnavne.

Fig. 2. The yearly number of spontaneous reports of the top-10 most frequent trade names.

Lægemidlerne kunne inddeles i tre hovedkategorier baseret på indikation. Den første kategori, som udgjorde størstedelen af indberetningerne, vedrørte behandling af osteoporose, knoglemetastaser og andre osteolytiske tilstande, dvs. denosumab, zoledronsyre og alendronat. Den anden kategori var FOB i relation til immunterapi, hvor størstedelen af FOB var sammenlignelige med immunologiske symptomer. Den sidste kategori var behandling af psykiatriske sygdomme eller tilstande, hvor FOB var forbundet med mundtørhed og caries. En komplet liste over FOB i relation til behandlingsindikation er angivet i Tabel S2 i den originale artikel.

Årligt antal indberetninger for hver af top 10-lægemidlerne er illustreret i Fig. 2.

Antallet af de hyppigst indberettede orale lægemiddelbivirkninger er kategoriseret i Tabel 2. Et stort antal forskellige

Klinisk relevans

Orale bivirkninger kan være vanskelige at identificere, da lignende manifestationer kan forekomme uden relation til medicin. Derfor er det vigtigt, at tandlæger bliver uddannet og trænet i at diagnosticere formodede bivirkninger og trykke ved at indberette disse, også selvom de skyldes et lægemiddel, som tandlægen ikke selv har ordineret. Tandlæger har ligesom læger, jordemødre, behandlerfarmaceuter og dyrlæger pligt til at indberette bivirkninger ved lægemidler hos mennesker og dyr, hvor det gælder alle formodede bivirkninger ved nyligt markedsførte lægemidler (de første to år på markedet), samt alle alvorlige og uventede bivirkninger ved ethvert markedsført lægemiddel.

Formodede orale bivirkninger i forhold til handelsnavn

Trade name	Active substance	Major indication(s)	Oral adverse drug reactions	Number of reports**
XGEVA	Denosumab	Bone metastases/osteoporosis/ osteolytic pathologies		238
			OSTEONECROSIS OF JAW	176
			JAW OPERATION	26
			ORAL PAIN	8
			ORAL CAVITY FISTULA	6
GARDASIL*	Human papilloma virus vaccine	Immunization		227
			DRY MOUTH	78
			SWELLING FACE	23
			TOOTHACHE	19
			ORAL MUCOSAL BLISTERING	17
			PARAESTHESIA ORAL	8
			SWOLLEN TONGUE	6
			GINGIVITIS	5
			LIP SWELLING	5
ZOMETA	Zoledronic acid	Bone metastases		213
			OSTEONECROSIS OF JAW	125
			JAW OPERATION	29
			MOUTH SWELLING	9
			GINGIVITIS	8
			ORAL CAVITY FISTULA	8
			ORAL PAIN	7
			ORAL MUCOSAL ERYTHEMA	5
ACARIZAX ▼	Allergen extract	Allergy/asthma		150
			ORAL PRURITUS	63
			MOUTH SWELLING	23
			LIP SWELLING	10
			TONGUE PRURITUS	8
			SWOLLEN TONGUE	6

Tabel 1 fortsættes næste side ►

Fortsat fra forrige side

Trade name	Active substance	Major indication(s)	Oral adverse drug reactions	Number of reports**
PROLIA	Denosumab	Osteoporosis/bone metastases		142
			OSTEONECROSIS OF JAW	81
			JAW OPERATION	15
			TOOTHACHE	8
GRAZAX	Allergen extract	Allergy		121
			ORAL PRURITUS	23
			MOUTH SWELLING	15
			LIP SWELLING	12
			SWOLLEN TONGUE	10
			STOMATITIS	7
			SALIVARY GLAND ENLARGEMENT	5
			ORAL DISCOMFORT	5
ACLASTA	Zoledron acid	Bone metastases		77
			OSTEONECROSIS OF JAW	38
			JAW OPERATION	7
BONDRONAT	Ibandronic acid	Bone metastases/other osteolytic pathology		76
			OSTEONECROSIS OF JAW	44
			JAW OPERATION	12
			GINGIVITIS	6
ELTROXIN	Levothyroxine	Hypothyroidism		75
			DRY MOUTH	20
			SWELLING FACE	6
			ORAL DISCOMFORT	5
SEPTANEST	Adrenalin, Articain	Local analgetic		72
			HYPOAESTHESIA ORAL	31
			PARAESTHESIA ORAL	23
			ORAL DYSAESTHESIA	10

* Seven reports on Gardasil 9

** One case can be associated with several OADR, only OADR with 5 or more reports are included in the table

▼ Black Triangle symbol: mandatory reporting of all suspected adverse drug reactions

Table 1. Top 10 hyppigste formodede orale bivirkning (FOB) for de top10 hyppigst indberettede handelsnavne.

Table 1. The top-10 most frequent oral adverse drug reactions (OADRs) for the 10 most frequent reported trade names.

lægemidler blev indberettet for alle FOB-kategorier, men for nogle kategorier blev visse lægemidler indberettet med høj frekvens. "Orofacial hævelse" (hævelse i ansigt, tunge, læbe og mund), "mundtørhed" og "ONJ" (osteonekrose i kæben) var de hyppigst indberettede FOB. For flere detaljer, se Tabel S3 i den originale artikel.

Indberetningsmønster

Langt størstedelen af FOB blev indberettet af læger (38 %) efterfulgt af borgere (30 %), og det årlige indberetningsmønster mellem 2009-2018 er illustreret i Figur 3. Det årlige antal spontant indberettede FOB fra 2009 til 2019 baseret på indberetterens baggrund er også illustreret i Fig. 3. De 30 hyppigst indberettede lægemidler i forbindelse med FOB sorteret efter indberetterens baggrund, dvs. alle sundhedspersoner, borgere

og advokater (Tabel S4 i den originale artikel), afspejler resultaterne i Tabel 1 og 3.

Alvorligheden af FOB

2.948 FOB blev kategoriseret som "alvorlige", hvilket udgør 48 % af alle FOB. Flere FOB forekommer i små tal; detaljer kan findes i Tabel S3 i den originale artikel. FOB blev indberettet for 24 afdøde patienter. Databasen giver dog ingen oplysninger om dødsårsagen (Tabel S5 i den originale artikel).

Biologiske og biosimilære lægemidler

480 FOB i 343 tilfælde var relateret til biologiske eller biosimilære lægemidler. Den første rapport om Xgeva og Prolia var fra 2012 (præparaterne blev introduceret på det danske marked i henholdsvis 2011 og 2010). Hovedindikationer for behandling

FOB efter hyppighed

Oral adverse reaction	Trade name	Active substance	Number of spontaneous reports**
ORO-FACIAL SWELLING			1.041
	ACARIZAX ▼	Allergen house dust mite allergy	39
	GRAZAX	Allergen grass allergy	35
	GARDASIL	Human papilloma virus vaccine	31
	CORODIL	Enalapril	18
DRY MOUTH			689
	GARDASIL	Human papilloma virus vaccine	76
	VESICARE	Solifenacin	13
	NORITREN	Nortriptylin	10
	CYMBALTA	Duloxetine	10
OSTEONECROSIS OF JAW (ONJ)			607
	XGEVA	Denosumab	176
	ZOMETA	Zoledronic acid	59
	PROLIA	Denosumab	41
	ACLASTA	Zoledronic acid	38
ELTROXIN	ALENDRONAT "ARROW"	Alendronate	30
	ALENDRONAT "SANDOZ"	Alendronate	24
	ALENDRONAT "BLUEFISH"	Alendronate	19
	ZOLEDRONSYRE HOSPIRA	Zoledronic acid	17
	ALENDRONAT "TEVA"	Alendronate	17
DYSAESTHESIA, ORAL			329
	SEPTANEST	Adrenalin, Articain	54
	XYLOCAIN-ADRENALIN	Xylocain, Adrenalin	22
BONDRONAT	CITANEST DENTAL OCTAPRESSIN	Citanest, Octapressin	17
	SCANDONEST-ADRENALIN	Adrenalin, Mepivacain	16
DENTAL CARIES			160
STOMATITIS			153
	STIVARGA	Regorafenib	13
	SUNITINIB MALATE	Sunitinib	10
ORAL PRURITUS			152
	ACARIZAX ▼	Allergen house dust mite allergy	63
	GRAZAX	Allergen grass allergy	22
ORAL PAIN			124
ORAL MUCOSAL BLISTERING			122
	GARDASIL	Human papilloma virus vaccine	17
TOOTHACHE			116

**Included oral adverse reactions with 10 or more reports

▼ Black Triangle symbol: mandatory reporting of all suspected adverse drug reactions

Table 2. 1 faldende rækkefølge, antal af de hyppigste formodede orale bivirkninger (FOB) i relation til indberettede handelsnavn og aktive lægemiddelstof.

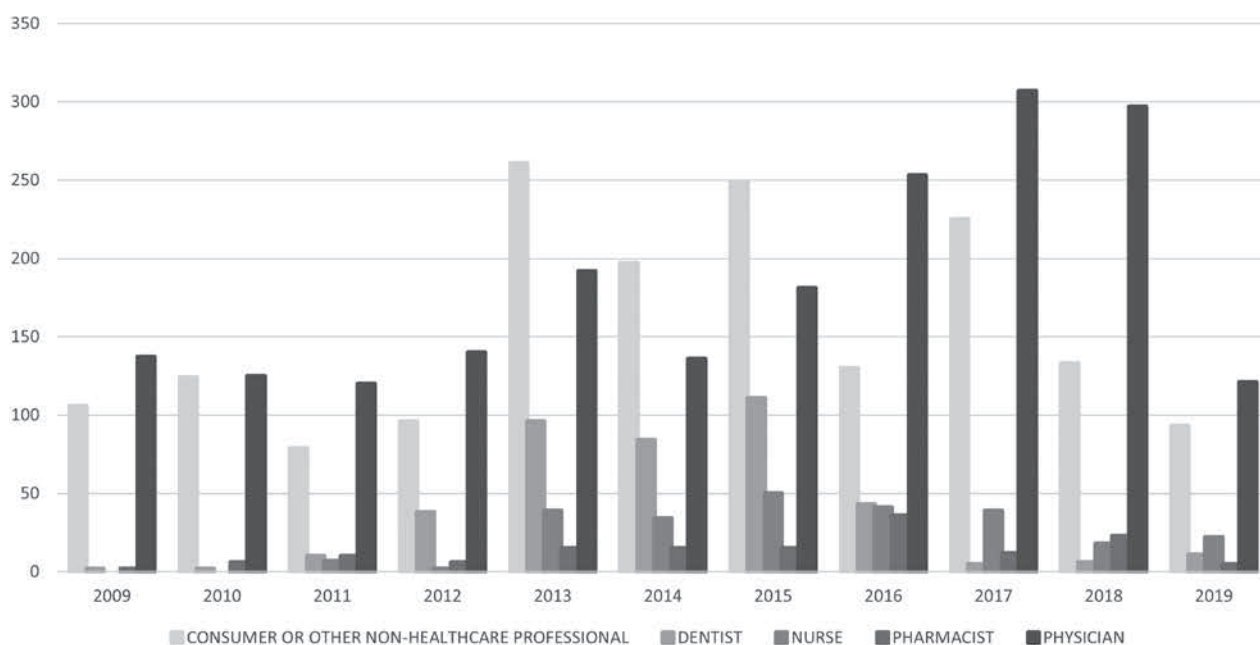
Table 2. 2. In descending order, the numbers of the most frequently reported oral adverse drug reactions in relation to trade and active substance.

med biologiske eller biosimilære lægemidler er kategoriseret som kræft og metastaser (44 %), knoglesygdomme (34 %), autoimmune og inflammatoriske sygdomme (9 %) eller reumatiske sygdomme (6 %; Tabel S6 i den originale artikel). Syv af de biologiske eller biosimilære midler er markeret med et sort trekantsymbol (4). Kæberne (73 %) var det væv med flest indberetninger

i forbindelse med biologiske eller biosimilære lægemidler, hvor denosumab var det absolut mest dominerende aktive stof (97 %). FOB i relation til biologiske eller biosimilære lægemidler i andre væv er angivet i Tabel S7 i den originale artikel.

De spontane indberetninger i relation til de hyppigst indberettede handelsnavne (Tabel 1 og 3) blev sammenlignet ▶

Indberetninger efter baggrund



* Only seven months were included in 2019

Fig. 3. Det årlige antal spontane rapporter baseret på reporterens baggrund fra 2009 til 2019*.

Fig. 3. The yearly number of spontaneous report based on reporter's background from 2009 to 2019*.

med oplysningerne om FOB i produktresuméerne. I produktresuméet for Eltroxin og Gardasil var der ingen orale bivirkninger nævnt.

For de resterende handelsnavne blev de hyppigst indberettede FOB nævnt i produktresuméerne for lægemidlerne, selvom de for det meste var angivet som en hændelse, der forekommer meget sjældent eller med ukendt prævalens. Produktresuméerne for Zometa, Bondronat og Aclasta angav sjældne tilfælde af ONJ fra rapporter efter markedsføring, og prævalensen af ONJ blev angivet som sjældent (0,01 %-0,1 %) for Zometa, meget sjældent (< 0,01 %) for Bondronat og ikke angivet for Aclasta. "Tandcaries" blev ikke nævnt i nogen af de undersøgte produktresuméer.

DISKUSSION

Dette er den første kendte undersøgelse, der inkluderer alle spontane indberetninger om formodede FOB i en national lægemiddelovervågningsdatabase. FOB udgør ca. 5 % af alle bivirkninger indberettet fra 2009 til 2019 i Danmark. Af indberettede FOB blev 48 % kategoriseret som "alvorlige", hvilket kan afspejle det juridiske krav om indberetning af alle "alvorlige" bivirkninger, og størstedelen af FOB var opført i lægemidlers produktresuméer. "Orofaciale hævelser" var den hyppigst indberettede FOB og udgjorde 17 % af alle rapporter.

Nyregistrerede lægemidler samt mange biologiske og biosimilære lægemidler er underlagt obligatorisk indberetning, hvilket betyder, at alle mistænkte bivirkninger uanset alvorlighedsgrad skal indberettes (3).

"Tandcaries" var ikke nævnt i nogen af de undersøgte produktresuméer, selvom et stort antal lægemidler ser ud til at have en øget odds ratio for indberetning i forbindelse med tandcaries (18). MRONJ var den FOB, der hyppigst blev indberettet i forbindelse med biologiske eller biosimilære lægemidler, men FOB, der involverede alle orale væv, blev indberettet i relation til disse lægemidler. Der er foretaget tilføjelser til nogle lægemidlers produktresuméer i forbindelse med MRONJ som følge af spontant rapporterede bivirkninger efter markedsføring.

Biologiske og biosimilære lægemidler

301 af de rapporterede FOB for biologiske lægemidler ser ud til at være relateret til MRONJ, hvoraf 97 % var forbundet med denosumab. De resterende rapporter var relateret til en række forskellige lægemidler og mange forskellige FOB, hvoraf størstedelen stemte overens med informationen i produktresuméerne for mange af de biologiske og biosimilære lægemidler. Indikationer for behandling med biologiske og biosimilære lægemidler er kræft og metastaser, knoglesygdomme, autoimmune og inflammatoriske sygdomme samt reumatiske sygdomme, hvor klinikere bør være opmærksomme på FOB for at undgå underrapportering.

MRONJ

MRONJ (medicinrelateret osteonekrose i kæben) udgjorde langt størstedelen af de formodede FOB i forbindelse med behandling af osteoporose, knoglemetastaser og andre osteoly-

FOB - indberetters baggrund

Reporter's background	Most frequent OADR	Number of reports**
Physician		1.551
	OSTEONECROSIS OF JAW	191
	DRY MOUTH	173
	SWELLING FACE	151
	LIP SWELLING	145
	SWOLLEN TONGUE	109
	ORAL PRURITUS	71
	MOUTH SWELLING	59
	STOMATITIS	57
	PARAESTHESIA ORAL	52
	JAW OPERATION	49
Citizen		1290
	DRY MOUTH	385
	SWELLING FACE	128
	LIP SWELLING	57
	STOMATITIS	47
	DENTAL CARIES	46
	ORAL DISCOMFORT	43
	TOOTHACHE	42
	ORAL MUCOSAL BLISTERING	39
	SWOLLEN TONGUE	37
	PARAESTHESIA ORAL	36
Other health care professional		416
	OSTEONECROSIS OF JAW	88
	HYPOAESTHESIA ORAL	86
	PARAESTHESIA ORAL	21
	DRY MOUTH	20
	SWELLING FACE	18
	ORAL PRURITUS	13
	STOMATITIS	12
	DENTAL CARIES	11
	LIP SWELLING	11
	SWOLLEN TONGUE	9
Dentist		267
	OSTEONECROSIS OF JAW	141
	JAW OPERATION	54
	GINGIVITIS	12
	PARAESTHESIA ORAL	9
	DRY MOUTH	6
	DENTAL FISTULA	5
Nurse		193
	OSTEONECROSIS OF JAW	140
	MOUTH SWELLING	10
	JAW OPERATION	7
Pharmacist		116
	LIP SWELLING	16
	SWOLLEN TONGUE	12
	DRY MOUTH	12
	SWELLING FACE	11
	ORAL DISCOMFORT	11

**Included OADR with 5 or more reports

Table 3. De hyppigste indberettede formodede orale bivirkninger i forhold til indberetters baggrund.

Table 3. The most frequent reported OADR based on reporter's background.

tiske sygdomme og var relateret til fem af de 10 mest rapporterede handelsnavne.

Der kan være flere årsager til ONJ (osteonekrose i kæben), men i de senere år har klinikere fokuseret på sammenhængen med antiresorptive midler såsom bisfosfonater og biologiske midler som denosumab, hvilket har ført til definitionen af MRONJ. Sundhedspersoner har øget deres opmærksomhed på MRONJ, og udfordringerne er for nylig blevet gennemgået af en gruppe europæiske eksperter (12). I nogle studier anses MRONJ for at være ret sjælden (19); dog rapporterede en gennemgang af 47 studier en incidens, der varierede fra 0 % til 27,5 % af bisfosfonat-relateret ONJ efter intravenøs administration (20). I den aktuelle undersøgelse vedrørte 6 % af ONJ-rapporterne specifik lavdosis alendronat, hvilket kan give anledning til en undersøgelse af et "sikkerhedsproblem", da MRONJ hovedsageligt har været relateret til højdosis intravenøs administration. Allerede nu anbefaler danske kæbekirurger, at sundhedspersoner, og borgere øger opmærksomheden vedrørende risiko for MRONJ hos patienter i lavdosis alendronatbehandling.

Immunisering

Den næststørste gruppe i henhold til indikation var relateret til immunisering gennem vaccination, og størstedelen af FOB var allergiske symptomer, hvilket stemmer overens med tidligere rapporter og produktresuméer (21).

I 2015 var der en intens offentlig debat om bivirkninger relateret til Gardasil 4, hvilket sandsynligvis udløste en stigning i spontane indberetninger. Debatten og stigningen i spontane indberetninger førte til, at Lægemiddelstyrelsen og senere Det Europæiske Lægemiddelagentur iværksatte undersøgelser af bivirkningerne ved Gardasil 4. I november 2015 konkluderede Det Europæiske Lægemiddelagentur, at de tilgængelige beviser ikke knyttede HPV-vaccinen til specifikke bivirkninger som kompleks regionalt smertesyndrom (CRPS) og Posturalt ortostatisk takykardi-syndrom (POTS) hos unge kvinder (7). Dette blev understøttet af et Cochrane review fra 2018 (22).

Eltroxin var det niend mest indberettede handelsnavn, og stigningen i spontane indberetninger syntes at være relateret til en ny formulering af Eltroxin, der blev markedsført i 2009. Lægemiddelstyrelsen indledte en undersøgelse i 2010, men konkluderede i 2014, at de rapporterede symptomer stemte overens med hyper- eller hypothyreose og præciserede vigtigheden af at inkludere patientens kliniske præsentation sammen med laboratoriedata på grund af Eltroxins meget snævre terapeutiske vindue (23). Der blev ikke indberettet formodede FOB i relation til Eltroxin efter 2015.

Psykiatriske sygdomme

FOB i forbindelse med behandling af psykiatriske lidelser eller tilstande inkluderede mundtørhed og caries, hvilket er i overensstemmelse med litteraturen og den nuværende viden (8). Borgere indberetter hyppigst mundtørhed, hvilket understøtter symptomet's betydning (9). Overraskende nok indberettede tandlæger kun mundtørhed seks gange og caries mindre end

fem gange i den aktuelle undersøgelse. Tandlæger skal indberette uventede FOB, men kan afholde sig fra at indmelde klinisk "velkendte" FOB som lægemiddelinduceret mundtørhed. Et studie undersøgte "lægemiddelinduceret caries" og identificerede 88 lægemidler med øget indberetning relateret til caries (18). Lægemiddelrelateret caries er ikke veldokumenteret (8) eller opført i produktresuméerne, hvilket gør det vigtigt for tandlæger at indberette caries som en uventet FOB. Dog er caries en multifaktoriel sygdom, hvor spyt mængde og -kvalitet sammen med andre faktorer som mundhygiejne, sammensætningen af den orale mikrobiota, kost og livsstil, genetik og komorbiditeter bidrager til sygdomsudviklingen, hvilket komplicerer afdækningen af årsagen (24).

Lokalanalgetika

Både i Danmark og internationalt var der en intens debat om, hvorvidt articain 4 % var neurotoksisk (25,26). Dette resulterede i en stigning i spontane indberetninger af sensoriske forstyrrelser forbundet med articain, og dermed blev Septanest (articain, adrenalin) det tiend mest rapporterede handelsnavn i denne undersøgelse. Indberetningerne blev betragtet som et "sikkerhedsproblem" af Lægemiddelstyrelsen, som indledte en undersøgelse og anmodede om en ekstraordinær periodisk sikkerhedsopdatering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, der dækkede perioden fra maj 2009 til oktober 2011. Desuden blev der iværksat Eudravigilance-overvågning på EU-niveau, og et uafhængigt ekspertpanel blev nedsat (27).

Dog konkluderer et systematisk review, at yderligere forskning er nødvendig for at fastslå de relative risici ved brug af 4 % articain sammenlignet med 2 % lidocain ved mandibulær analgesi (28). Dette er i overensstemmelse med konklusionen af Lægemiddelstyrelsens undersøgelse (27,29). Der blev ikke indberettet formodede FOB i relation til Septanest efter 2015.

Indberetningsmønster og patientsikkerhed

Læger indberettede et stigende antal FOB i perioden, mens forbrugere og andre sundhedspersoner, herunder tandlæger, havde et begrænset og sporadisk indberetningsmønster. Det er velkendt, at skævheder i indberetningsmønstre kan relateres til både øget interesse for en potentielt skadelig medicin på grund af øget offentlig opmærksomhed (30), og/eller manglende opmærksomhed på komorbiditeter, der påvirker samtidig medicinindtag.

På baggrund af mønsteret for de indberettede formodede FOB kan det ikke udelukkes, at der var en vis øget indberetning i forbindelse med Gardasil 4, Septanest og Eltroxin (Fig. 2), samt MRONJ i forbindelse med alendronat og denosumab. Kun 6 % af FOB blev indberettet af tandlæger, men indberetningssystemet af bivirkninger på de danske hospitaler er organiseret, så bivirkningsmanagere indberetter på vegne af personalet. Privatpraktiserende tandlæger har en ubetydelig indberetningsfrekvens, hvilket svarer til fundene fra Storbritannien, hvor tandlæger bidrog med mindre end 1 % af alle spontane indberetninger i 2010 (31).

KONKLUSION

FOB udgør omkring 5 % af alle formodede bivirkninger, og læger ser ud til at indberette et stigende antal FOB, mens forbrugere og andre sundhedspersoner, herunder tandlæger, har et lavt og sporadisk indberetningsmønster. De indberettede FOB afspejler til en vis grad informationen i lægemidlernes produktresuméer, men der ses også en øget indberetning som følge af debatter om bivirkninger i samfundet og i professionelle kredse. Der findes ingen forskning vedrørende danske tandlægers bevidsthed, viden eller selvtillid i forhold til indberetning af bivirkninger, men der er sandsynligvis ligheder med tandlæger i Storbritannien (31). Desuden anslår Lægemiddelstyrelsen, at mindre end 1 % af alle bivirkninger i Danmark indberettes af privat- og kommunalt praktiserende tandlæger, hvilket svarer til tallene i Storbritannien.

Den øgede opmærksomhed på formodede FOB blandt læger er positiv, da det øger patientsikkerheden og viden om FOB, men flere spontane indberetninger fra tandlæger er nødvendige. Bivirkninger og FOB kan være vanskelige at identificere, da lignende manifestationer også kan forekomme uden relation til medicin, hvilket fremhæver vigtigheden af, at alle sundhedspersoner bliver uddannet og trænet i at diagnosti-

cere mistænkte bivirkninger. Desuden skal de være bekendt med og overholde lovgivningen, der fastslår at læger, tandlæger, jordemødre, behandlerfarmaceuter og dyrlæger "altid skal indberette enhver mistænkt bivirkning hos mennesker og dyr ved nyligt markedsførte lægemidler (de første to år på markedet) samt alle alvorlige og uventede bivirkninger ved ethvert markedsført lægemiddel".

TAK

Tak til personalet ved Enheden for lægemiddelovervågning hos Lægemiddelstyrelsen for at have udført søgningen i Lægemiddelstyrelsens database for spontane bivirkninger og for validering af data. Uden deres hjælp ville denne deskriptive undersøgelse ikke have været mulig. Personalet ved Enheden for lægemiddelovervågning har læst og godkendt, at de data, de har leveret, er blevet korrekt analyseret og præsenteret i den originale artikel.

INTERESSEKONFLIKT

Forfatterne har ingen interessekonflikt. C.K. og B.E. er forfattere på Medicin.dk. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

DANISH POST-MARKETING PHARMACOSURVEILLANCE OF SPONTANEOUS ORAL ADVERSE DRUG REACTIONS 2009 – 2019

BACKGROUND - Post-marketing pharmacosurveillance is important to reduce harm to patients from marketed drugs. Oral adverse drug reactions (OADRs) are seldom reported and only few OADRs are listed scarcely in summary of product characteristics (SmPC) of drugs.

OBJECTIVE - Structured search for OADRs in the Danish Medicines Agencies database from January 2009 to July 2019.

RESULTS - Forty-eight percent of OADRs were categorized as "serious" where oro-facial swelling was reported 1041 times, medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) 607 times and para-or hypoesthesia 329 times. Four-hundred-

eighty OADRs in 343 cases were related to biologic or biosimilar drugs where 73% affected the jawbone as MRONJ. Physician reported 38%, citizens 305 and dentists 6% of OADRs.

CONCLUSIONS - Health care professionals had a sporadic reporting pattern that seemed to be influenced by the debate in the community and in professional circles but also by the information in the SmPC of the drugs. The results indicate some reporting stimulation of OADRs in relation to Gardasil 4, Septanest, Eltroxin and MRONJ. Eventually the knowledge of OADRs increases but there is a risk of skewed information if reporting is not systematic, reliable and consistent. All health-care professionals must be educated in spotting and reporting all suspected adverse drug reactions.

LITTERATUR

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions: why health professionals need to take action. Geneva: Quality Assurance and Safety of Medicines Team, 2002;1-16. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67378>
2. DEN EUROPÆISKE UNIONS TIDENDE. EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2010/84/EU af 15. december 2010. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084>
3. INDENRIGS- OG SUNDHEDSMINISTERIET. Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. Copenhagen: BEK nr 1823 af 15/12/2015.
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. List of medicinal products under additional monitoring. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf
5. INDENRIGS- OG SUNDHEDSMINISTERIET. Bekendtgørelse om ændring af bekendtgørelse om mærkning m.m. af lægemidler BEK nr 849 af 25/06/2013 (Gældende).
6. EUROPEAN UNION. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. European Union; 2001.
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/review-concludes-evidence-does-not-support-hpv-vaccines-cause-crps-pots_en.pdf
8. Wolff A, Joshi RK, Ekström J et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs RD* 2017;17:1-28.
9. Pedersen A, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil* 2018;45:730-46.
10. Barbe AG. Medication-induced xerostomia and hyposalivation in the elderly: culprits, complications, and management. *Drugs Aging* 2018;35:877-85.
11. Khammissa RAG, Chandran R, Masilana A et al. Adverse immunologically mediated oral mucosal reactions to systemic medication: lichenoid tissue reaction/interface dermatitis-stomatitis, autoimmune vesiculobullous disease, and IgE-dependent and immune complex reactions. *J Immunol Res* 2018;2018:7645465.
12. Schiodt M, Otto S, Fedele S et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw – current challenges. *Oral Dis* 2019;25:1815-21.
13. Isabwe ACG, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:159-70.e2.
14. MEDICAL DICTIONARY FOR REGULATORY ACTIVITIES. MedDRA Hierarchy. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
15. LÆGEMIDDELSTYRELSEN. The Danish Medicines Agency's pharmacovigilance strategy. Copenhagen: Danish Medicines Agency, 2019;1-10.
16. LÆGEMIDDELSTYRELSEN. Liste over udvalgte biologiske lægemidler. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/biologiske-og-biosimilaere-laegemidler/liste-over-udvalgte-biologiske-laegemidler/>
17. THE DANISH ASSOCIATION OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY (Lif). Biologiske og biosimilære lægemidler (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/specielleemner/emner/318675>
18. de Campaigno EP, Kebir I, Montastruc JL et al. Drug-induced dental caries: a disproportionality analysis using data from VigiBase. *Drug Saf* 2017;40:1249-58.
19. Hallmer F, Andersson G, Götrick B et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw – a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;126:477-85.
20. Kühl S, Walter C, Acham S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – a review. *Oral Oncol* 2012;48:938-47.
21. Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. *Allergol Int* 2018;67:301-8.
22. Arbyn M, Xu L, Simoens C et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.
23. SUNDHEDSSTYRELSEN. ADRs related to thyroid hormone replacement therapy: remember the clinical picture at dose optimisation. Copenhagen: Danish Pharmacovigilance Update, november 2014.
24. Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2017;44 (Supp) 18:S39-51.
25. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP et al. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc* 2010;141:836-44.
26. Hillerup S, Jensen RH, Ersbøll BK. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J Am Dent Assoc* 2011;142:531-9.
27. Lexner MO. Baggrundsnotat om undersøgelse af risiko for nerveskader. Danish Health Authority; 2013. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.ft.dk/samling/20121/almdel/suu/spm/698/svar/1065091/1267701.pdf>
28. Stirrup P, Crean S. Does articaine, rather than lidocaine, increase the risk of nerve damage when administered for inferior alveolar nerve blocks in patients undergoing local anaesthesia for dental treatment? A mini systematic review of the literature. *Br Dent J* 2019;226:213-23.
29. SUNDHEDSSTYRELSEN. Articain – fortsat fokus på forebyggelse og korrekt anvendelse. *Tandlægebladet* 2012;116:834-6.
30. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A et al. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 2007;30:891-8.
31. Yip J, Radford DR, Brown D. How do UK dentists deal with adverse drug reaction reporting? *Br Dent J* 2013;214:E22.