

# Legemiddelbivirkninger – forekomst og vurdering av årsakssammenhenger

Tone Westergren og Hanne Stenberg-Nilsen

RELIS Sør, Rikshospitalet, 0027 Oslo

Korrespondanse: Tone Westergren, RELIS Sør, Rikshospitalet 0027 Oslo  
E-post: tone.westergren@rikshospitalet.no Telefon: 23 07 53 81 Telefax: 23 07 53 90

## SAMMENDRAG

En gjennomgang av spontanrapportene fra den norske bivirkningsdatabasen viser en betydelig geografisk variasjon når det gjelder innrapportering av bivirkninger. I Norge blir disse meldingene evaluert ved RELIS (Regionale legemiddelinformasjonscentre) av tverrfaglige team bestående av leger og farmasøyer. Bivirkningsarbeidet ved RELIS gjøres på oppdrag fra Statens legemiddelverk, som har det overordnede ansvar for legemiddelovervåkingen i Norge. Vurderingene baseres på kjent risikoprofil for mistenkte legemidler, indikasjon, dosering, tidsmessig sammenheng mellom reaksjon og medikamentinntak, effekt av seponering og eventuelle andre risikofaktorer. 3345 legemiddel/bivirkningskombinasjoner ble vurdert på bakgrunn av 1408 rapporter i 2006. De fleste mistenkte bivirkningene ble klassifisert som mulige, ettersom andre faktorer også kunne ha spilt en rolle. Få bivirkninger ble klassifisert som sikre. Informasjon om bivirkninger i litteratur og databaser er i flere tilfeller preget av manglende homogenitet, tilfeldige sammentreff i tid, manglende data og lite vurdering av sammenhengen mellom reaksjonen og medisinbruken. Kliniske studier har begrenset mulighet til å påvise annet enn de vanligste bivirkningene. Det kan ta år etter markedsføring å fastslå sammenhengen med mer sjeldne bivirkninger. Frekvenstabeller for bivirkninger er anslag basert på et begrenset antall pasienter, spesielt for nye legemidler. Evaluering av bivirkningsrapporter fra helsepersonell kan avdekke mangel på lett tilgjengelig informasjon og bidra til ny kunnskap om et legemiddels bivirkningsprofil.

Westergren T, Stenberg-Nilsen H **Adverse drug reaction data assessment.** *Nor J Epidemiol* 2008; 18 (2): 153-157.

## ENGLISH SUMMARY

Analysis of Norwegian Adverse Drug Reaction (ADR) reports from the spontaneous reporting system in 2006 shows a considerable variation between counties. Spontaneous ADR reports from health personnel are assessed by RELIS (regional medicines information centres) by multidisciplinary teams of physicians and pharmacists. The assessments are based on the known ADR profile for the suspected drug(s), the indication for use, dosage, temporary relationship, effects of withdrawal and other factors that may have influenced the outcome. 3345 drug/reaction pairs were assessed from 1408 ADR reports in 2006. Most suspected ADRs were classified as "possible", showing that other factors may also have caused or influenced the reaction. Very few ADRs were classified as certain. Literature and database information on ADRs is confounded by lack of homogeneity, coincidences, lack of data and little assessment of relationship between the observed reaction and medicine use. Clinical studies have limited potential to detect other than the common ADRs and rare ADRs may take years to be recognized. Frequency estimates are approximations based on a limited number of patients, particularly for new drugs. Consequently, assessment of ADR reports may demonstrate the lack of readily available information, and add new knowledge to an ADR profile.

## FOREKOMST AV BIVIRKNINGER

Bivirkninger er skadelige og utilsiktede virkninger av legemidler anvendt ved doser som normalt brukes til mennesker. I Norge ble det i 2006 mottatt 1829 bivirkningsrapporter via spontanrapporteringssystemet (1). Av disse var 1024 alvorlige, hvorav 136 dødelige. Leger og tannleger har meldeplikt for alvorlige og ukjente bivirkninger, men man kjenner likevel ikke det faktiske antallet alvorlige bivirkninger. Det antas at bare 1-10 prosent av alle bivirkninger meldes, mens maksimalt bare hver tredje dødelige bivirkning meldes (2). En undersøkelse fra RELIS Midt-Norge fant at 43

prosent av de spurte legene aldri hadde rapportert en bivirkning (Marit Buajordet og Pål-Didrik Hoff Roland, personlig meddelelse). En viktig årsak var usikkerhet om hendelsen virkelig var en bivirkning. Andre årsaker var manglende meldeskjema, forglemmelse, manglende kunnskap om regelverket og usikkerhet på egen rolle. På grunn av disse faktorene har man ikke sikre kunnskaper om den reelle forekomst av verken dødelige, alvorlige, ukjente eller mindre alvorlige bivirkninger, verken i Norge eller i utlandet. I EU arbeides det nå med å få til en mer enhetlig tilnærming til oppdagelse, evaluering, risikoreduksjon og risikokommunikasjon, der målsetningen er en mer aktiv til-

nærming til sikkerhetsmonitorering av legemidler (3). En analyse av de norske bivirkningsmeldingene fra 2006 viser at RELIS håndterte 1408 rapporter via spontanrapporteringssystemet. Fordelingen av disse meldingene på fylker og sykehus/ikke sykehus, korrigert for befolkningstall, er vist i figur 1. Det er betydelig variasjon i antall meldinger fra de forskjellige fylkene. Tolkningen vanskeliggjøres av at det er melderadresse som registreres, ikke pasientens. Store sykehus som får henvist pasienter fra andre deler av landet vil kunne gi en dreining av data når det gjelder geografisk tilhørighet. Dette kan ikke forklare all variasjonen ettersom forskjellene i store trekk vedvarer dersom meldinger fra sykehus holdes utenfor.

Det er anført at et godt spontanrapporteringssystem bør ha en meldefrekvens på minst 0,3-0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år. I Norge ligger rapporteringsfrekvensen totalt på over 0,3 meldinger per 1000 innbyggere (1). Slik sett er den tekniske målsetningen oppfylt, men for å oppnå en kunnskapsmessig og helsemessig gevinst er det mer avgjørende *hva slags* meldinger dette er. Eksempelvis vil hyppige rapporter om banale og velkjente helseplager telle med i totalantallet, men medføre bruk av uforholdsmessig store saksbehandlingsressurser i forhold til informasjonsverdi. For å få en mer målrettet innrapportering som gir mest mulig ny kunnskap er det utarbeidet en liste over medikamenter som Statens legemiddelverk har under spesiell overvåking, enten på grunn av bivirkningssignaler eller fordi man ønsker bedre data om bivirkninger, uønskede reaksjoner og behandlingseffekter. Europeiske legemiddelmyndigheter, inkludert Norge, har de senere år etablert nye systemer for en tettere oppfølging av det enkelte legemiddel gjennom hele dets livssyklus. Dette kalles risikohåndteringsplaner (Risk Management Plans, RMP), noe produsentene av et markedsført legemiddel må ha og som skal omhandle det som er kjent om et legemiddels sikkerhet og angi tiltak for hvordan bivirkningsproblemer kan avklares. I tillegg skal de beskrive hvordan man skal sikre seg at legemidlet blir brukt på tryggest mulig måte.

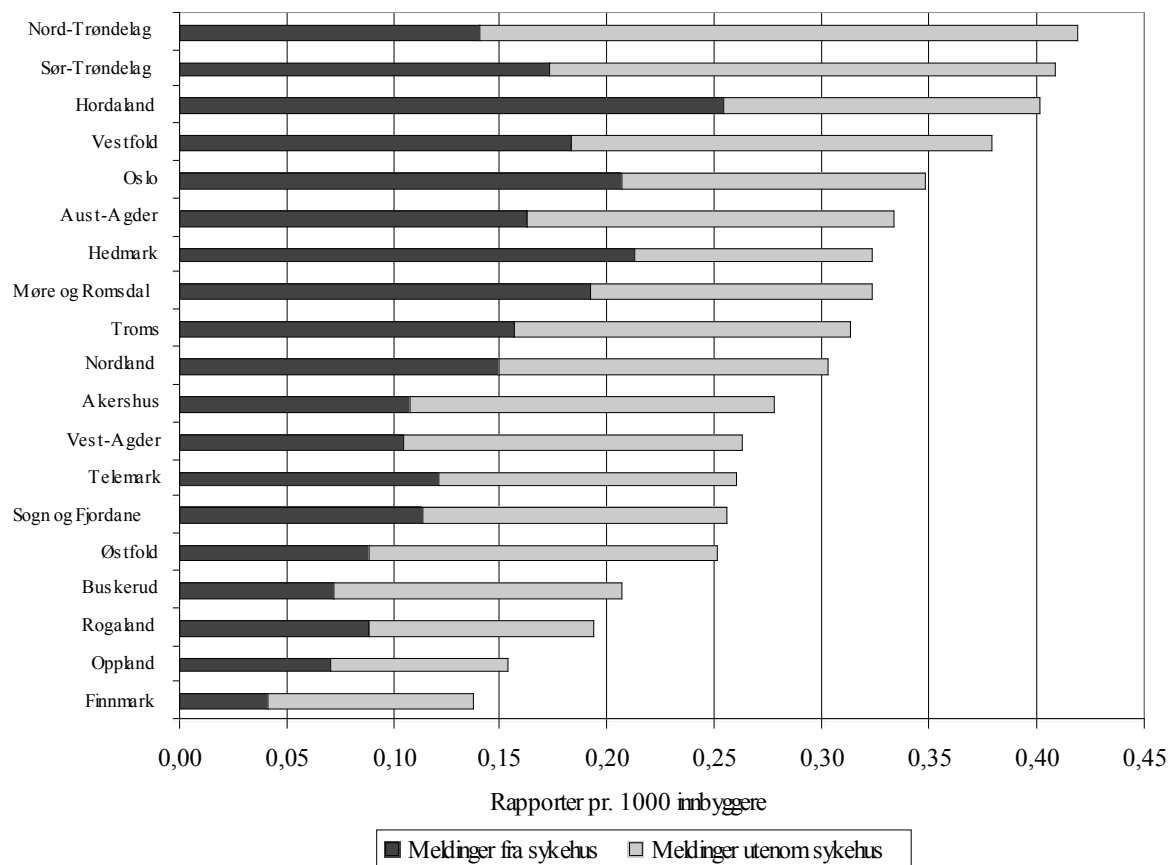
Bivirkningsmeldinger fra de fleste land samles i Verdens Helseorganisasjons program for legemiddelmonitorering, WHO's bivirkningsdatabase, som drives av overvåkningssenteret i Uppsala (UMC) (7). I starten av 2007 var det 3,7 millioner bivirkningsrapporter i denne databasen, som er ment å gi et datagrunnlag for å oppdage potensiell bivirkningsrisiko. Manglende homogenitet, underliggende tilfeldigheter, mangelfulle data og få vurderinger av årsakssammenheng mellom reaksjoner og legemidler gjør at dataene ikke er egnet til å vurdere rapporter for enkeltpasienter eller til å si noe sikkert om forskjeller i risikoprofil mellom legemidler. Disse rapportene kan heller ikke brukes til å angi hyppighet av en gitt bivirkning for et bestemt legemiddel da det ikke er noen korrelasjon mellom antall bivirkningsrapporter og hvor mange pasienter som faktisk har brukt legemidlet.

## KILDER TIL BIVIRKNINGSINFORMASJON

Opplysninger om bivirkninger gjenfinnes i en rekke kilder, fra publiserte kasuistikker og resultater fra kliniske studier til oversiktsartikler og preparatomtaler, mesteparten tilgjengelig på Internett. Tilgangen til opplysninger står i en markert kontrast til tidligere tiders holdninger, da helsefagstudenter fikk beskjed om å passe godt på sin Felleskatalog slik at ikke utenforstående (les: pasienter) skulle få tak i den. Ved lansering av nye preparater blir ofte nye behandlingsalternativer fremhevet som sikrere og med mindre bivirkninger enn de eksisterende (5), gjerne allerede før markedsføringen og på et tidspunkt da den kliniske dokumentasjonen er liten. Erfaringsmessig vil dette bildet endre seg etter hvert som preparatene tas i bruk av større og mer sammensatte pasientgrupper og ved lengre behandlingsvarighet. Det kan ta flere år å oppdage mindre vanlige bivirkninger. Sammenhengen mellom antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og risiko for hjerte- og karbivirkninger ble først systematisk undersøkt i et større materiale i 2006 (6) etter at mange av preparatene hadde vært på markedet i flere tiår.

Informasjon om bivirkninger er, som all annen informasjon, gjenstand for tolkninger og redigeringer. Den antagelig mest brukte kilden, Felleskatalogen, er basert på preparatomtalen, Summary of Product Characteristics (SPC), en tekst som er godkjent av legemiddelmyndighetene og ofte er mer omfattende enn teksten i Felleskatalogen. SPC er igjen en syntese av funn i kliniske studier og spontanrapporter. I denne prosessen vil det alltid være et element av skjønn i vurderingen av hvilke årsakssammenhenger som er reelle og hvilke som er tilfeldige. Sluttresultatet, gjerne i form av en bivirkningstabell, angir hvilke bivirkninger som er observert og med hvilken forekomst. De vanlige frekvensangivelsene er angitt i figur 2. Opplysninger om bivirkningsfrekvens kan variere en god del mellom forskjellige kilder. En bivirkning kan være klassifisert som sjelden enkelte steder, men beskrives som vanlig andre steder. Antall bivirkninger som listes opp vil som regel også variere. I tillegg hefter det betydelig usikkerhet ved flere frekvensangivelser for et gitt legemiddel. Anslagene er gjerne basert på resultater fra kliniske studier, der antallet pasienter kan ha vært relativt begrenset og der varigheten av behandlingen er kort. Slike studier er ikke egnet til å avdekke sjeldne bivirkninger og bivirkninger som oppstår etter lang tids behandling (senbivirkninger). Spontanrapporter og målrettet oppfølging av legemidlet etter markedsføring, for eksempel i form av "post marketing"-studier og RMP er derfor vesentlig for å få opplysninger om disse bivirkningene.

Mye av fokus i bivirkningsarbeidet gjelder funn av nye bivirkninger (fenomenbeskrivelse). Behandlende lege vil ofte ha behov for å vite noe om sykdomsforløpet etter at en bivirkning har inntruffet, fordi det kan være nødvendig å ta beslutning om videre behand-



Figur 1. Meldinger fra spontanrapporteringssystemet fordelt på fylke og avsender. Data er korrigert for duplikat- og feilmeldinger.

Svært vanlig	> 1/10
Vanlig	> 1/100 – < 1/10
Mindre vanlig	> 1/1 000 – < 1/100
Sjelden	>1/10 000 – < 1/1 000
Svært sjelden	< 1/10 000

Figur 2. Frekvensangivelse av bivirkningsforekomst (7).

ling eller seponering. Slike opplysninger kan være vanskelige å finne. Selv om en bestemt bivirkning er listet opp i en preparatomtale kan det finnes svært lite data utover dette. Blant områder som er mindre kartlagt kan nevnes kunnskap om risikoprofil for subgrupper og sammenheng mellom behandlingsvarighet og risiko. Man har i liten grad beskrevet risikoprofilen ved samtidig bruk av flere legemidler som hver for seg øker risiko for samme type bivirkning.

**VURDERING AV ÅRSAKSSAMMENHENG I SPONTANRAPPORTER**

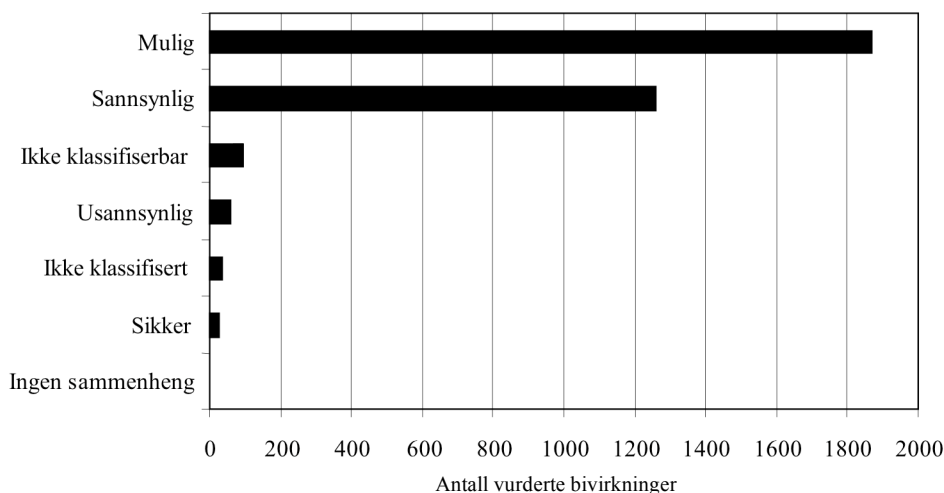
Årsakssammenheng for bivirkninger meldt gjennom spontanrapporteringssystemet graderes i henhold til WHO/UMCs graderingssystem (figur 3). Slik bivirkningsarbeidet er organisert i Norge i dag, blir

spontanrapporter fra helsepersonell vurdert ved RELIS av multidisiplinære team bestående av leger (kliniske farmakologer) og farmasøyter. Vurderingene kan være basert på opplysninger i et standard bivirkningsskjema, men også på journalnotater, laboratoriedata, epikriser eller obduksjonsrapporter. For å avgjøre om det er årsaksmessig sammenheng mellom en observert reaksjon (mistenkt bivirkning) og det legemidlet pasienten har inntatt, gjøres en faglig og skjønsmessig vurdering av flere forhold. Sentrale spørsmål er om den observerte reaksjonen er kjent for legemidlet, indikasjon for bruk og dosering, tidsmessig sammenheng mellom bruk av legemidlet og reaksjonen, og i hvilken grad pasienten er restituert dersom legemidlet er seponert. Det tas også hensyn til om legemidlet er seponert og forsøkt igjen ved to eller flere anledninger (dechallenge/rechallenge) og om det foreligger objektive funn. Videre vurderes om andre forhold kan ha hatt betydning for hendelsesforløpet; andre legemidler pasienten bruker som kan gi tilsvarende bivirkning eller interagere med det mistenkte legemidlet, eller om reaksjonen kan skyldes pasientens sykdom(mer) (komorbiditet).

Av 1408 rapporter fra helsevesenet i Norge i 2006 ble årsakssammenhengen vurdert for 3345 legemiddel/bivirkningskombinasjoner. Konklusjonene er gjengitt i figur 4 (8). Det fremgår av dette at de fleste mistenkte

Sikker	En reaksjon, inklusive patologiske laboratorieprøver, som skjer i tidsmessig relasjon til bruk av et legemiddel, og som ikke kan forklares ved underliggende sykdom, andre legemidler eller kjemikalier. Bedring ved seponering (dechallenge) skal være klinisk sannsynliggjort. Reaksjonen må bekreftes ved provokasjon (rechallenge) hvis nødvendig.
Sannsynlig	En reaksjon, inklusive patologiske laboratorieprøver, som skjer i tidsmessig relasjon til bruk av et legemiddel og som lite trolig skyldes underliggende sykdom, andre legemidler eller kjemikalier, og som medfører bedring etter seponering. Krever ikke bekreftelse ved provokasjonsforsøk.
Mulig	En reaksjon, inklusive patologiske laboratorieprøver, som skjer i tidsmessig relasjon til bruk av et legemiddel, men som også kan skyldes underliggende sykdom, andre legemidler eller kjemikalier. Reaksjon på seponering kan mangle eller være uklar.
Usannsynlig	En reaksjon, inklusive patologiske laboratorieprøver, som skjer i en slik tidsmessig relasjon til bruk av et legemiddel at en årsakssammenheng er usannsynlig og hvor underliggende sykdom, andre legemidler eller kjemikalier kan forklare reaksjonen.
Ikke klassifisert	En reaksjon, inklusive patologiske laboratorieprøver, rapportert som bivirkning, men hvor ytterligere informasjon er nødvendig for å gjøre en tilfredsstillende vurdering eller hvor ytterligere data er til vurdering.
Ikke klassifiserbar	En rapport hvor det mistenkes en bivirkningsreaksjon som ikke kan vurderes på grunn av manglende eller motstridende informasjon som ikke kan suppleres eller verifiseres.

**Figur 3.** Gradering av årsakssammenheng, definisjoner (7).



**Figur 4.** RELIS' årsaksvurdering av norske bivirkninger i spontanrapporteringsystemet 2006. Totalt antall vurderinger: 3345.

bivirkningene ikke er vurdert som åpenbare og at flere av dem er beheftet med usikkerhet når det gjelder årsakssammenheng. Svært få bivirkninger er klassifisert som sikre. Den høye andelen av "mulig" skyldes at det i mange tilfeller er andre faktorer som kan ha bidratt. De fleste sykdommer eller symptomer som er beskrevet som bivirkninger forekommer også med en viss frekvens blant grupper som ikke bruker legemidler. En vanlig årsak til at årsakssammenhengen er vurdert som "mulig" er at symptomene også kan skyldes flere av legemidlene som pasienten brukte da reaksjonen oppsto, tilfeldig sammentreff i tid, eller utvikling av underliggende sykdom.

I enkelte tilfeller kan det være hensiktsmessig å foreta en mer systematisk og reproducerbar vurdering for å klassifisere hendelsen og da benyttes i enkelte

tilfeller ulike algoritmer. En algoritme er et scoringsystem basert på data for aktuell pasient og hendelse, samt eksisterende kunnskap om reaksjonen. Algoritmer kan blant annet benyttes til å si noe om sannsynligheten for at en spesifikk reaksjon skyldes ett eller flere legemidler som pasienten har brukt. Begrunnelsen for klassifiseringen vil da avhenge av score i det enkelte tilfellet. Det finnes ulike algoritmer som er foreslått eller i bruk i forbindelse med bivirkningsevaluering, hvorav "Naranjos algoritme" (9) nok er den mest brukte. Algoritmene varierer med hensyn på spesifisitet og antall faktorer som tas med i vurderingen og forskjellige faktorer gis forskjellig vektning i ulike algoritmer. Selv om algoritmene er mer rigide enn den faglige, skjønnsmessige vurderingen, er det fremdeles elementer av tolkning og vurdering. En av svakhetene

ved algoritmene er at de ikke er laget for å evaluere bivirkninger ved polyfarmasi, men fokuserer på ett og ett legemiddel. De vil også kunne gi lav score dersom det er snakk om en lite kjent reaksjon.

## KONKLUSJON

Systematisk overvåking av legemidler etter markedsføring er viktig for å avdekke mindre vanlige bivirkninger og bivirkninger som oppstår etter lengre behandlingstid, interaksjoner og bivirkninger som kun opptrer i spesielle pasientpopulasjoner. Slike bivirkninger oppdages sjelden i de kliniske studier som gjøres i forbindelse med utvikling av et nytt legemiddel

fordi behandlingstiden i slike studier kan være kort og pasientpopulasjonene avviker fra normalbefolkningen og øvrige pasienter.

Spontanrapporter er én måte å overvåke legemidler etter markedsføring, men systemet har kjente svakheter. Blant annet genererer systemet signaler om mulige bivirkninger som likevel må bekreftes/avkreftes ved formelle studier eller videre erfaring. Videre er systemet helt avhengig av rapporteringsvillighet, og det er kjent at det forekommer grov underrapportering. Systemet er derfor ikke egnet til å utføre frekvensanalyser. Fordelene ved systemet er at det er et enkelt og billig system som tar for seg hele befolkningen og alle typer legemidler.

## REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2006. <http://www.legemiddelverket.no/upload/76483/20070410151618.pdf>.
2. Spigset O, Madsen S. Bedret legemiddelovervåking i Norge. Ny rolle for RELIS – nye rutiner for leger. *Utposten* 2003; **32** (1). <http://www.uib.no/isf/utposten/2003nr1/utp03112.htm>.
3. EMEA European Medicines Agency. European Risk Management Strategy: Achievements to date. London, 26 juli 2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/30816707en.pdf>.
4. WHO Technical Report No 498, 1972. <http://www.who-umc.org/>.
5. P-piller uten bivirkninger. *Aftenposten* 1. desember 2007. <http://www.aftenposten.no/helse/article2131471.ece?service=print>.
6. Betennelsesdempende midler og mulig risiko for hjerte- og karbivirkninger. Statens legemiddelverk 24. oktober 2006. [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_60182.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage___60182.aspx).
7. WHO Programme for International Drug Monitoring. <http://www.who-umc.org>.
8. Den norske bivirkningsdatabasen, søk 1. desember 2007.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30** (2): 239-45.