

Bivirkningsrapportering og legemiddelovervåking

Sammendrag

Fra 1.1. 2003 er bivirkningsrapporteringen i Norge omorganisert. Fra denne datoen skal meldinger om bivirkninger sendes de regionale legemiddelinformasjons-sentrene (RELIS), ikke til Statens legemiddelverk. Hensikten med denne artikkelen er å sette søkelyset på bivirkningsrapportering og legemiddelovervåking. God legemiddelovervåking er viktig for å sikre trygg bruk av legemidler. Målsettingen er å følge et legemiddel gjennom livsløpet – fra nytt og mindre kjent til velkjent og vel-dokumentert. Legemiddelovervåking skal fremme bruken av sikre og effektive legemidler – gjennom oppdaterte preparat-omtaler, terapiveiledninger og nøytral informasjon.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Pernille Harg
Harald Lislevand
Ingebjørg Buajordet

Seksjon for legemiddelovervåking

Steinar Madsen

steinar.madsen@legemiddelverket.no
Avdeling for legemiddelbruk

Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 8
0950 Oslo

Legemiddelovervåking har et bredere perspektiv enn bivirkninger (ramme) (1, 2). Selv om en bivirkning (eller andre uheldige sider ved et legemiddel) er kjent, er problemet ofte ikke løst. Det er gamle og velkjente legemidler som gir de fleste bivirkningene. I slike tilfeller er ikke hovedoppgaven å samle inn flere bivirkningsmeldinger – men å se om bruken bør endres. Vurderingen av nytte-risiko-forholdet er sentralt. Ny informasjon kan føre til at det ikke lenger er et positivt nytte-risiko-forhold – eventuelt sammenliknet med annen behandling – og at legemidlet dermed bør fases ut. Man regner med at bivirkninger koster samfunnet minst 300–400 millioner kroner per år (1).

Bivirkningsrapportering

I de kliniske studier som går forut for godkjenning av et legemiddel, blir vanlige bivirkninger oppdaget. Sjeldne bivirkninger blir ofte ikke sett. Noen ganger feilbedømmes frekvensen. Årsakene kan være for lite antall eksponerte pasienter, at utvalget av pasienter er snevert eller at man unngår pasienter med polyfarmasi (som øker risikoen for interaksjoner og bivirkninger).

En hjørnestein innen legemiddelovervåking er rapportering av bivirkninger som oppdages av helsepersonell i klinisk praksis. Dette kalles *spontanrapportering*. I alle utviklede land finnes det systemer for dette. Et hovedproblem er underrapportering. I størrelsesorden 1–10% av alle bivirkninger blir meldt. For dødelige bivirkninger meldes maksimalt 30–50%, (3, 4). Lav meldeprosent betyr ikke at spontanrapporteringssystemet er lite effektivt. Mange bivirkningsreaksjoner bidrar ikke til endret bruk. Et lett utslett av penicillin er vanlig, og meldinger om dette er ikke nødvendig. Det positive nytte-risiko-forholdet ved penicillinbruk er fastslått. Bivirkningsrapportering – gjerne supplert med vitenskapelige studier – kan for eksempel vise at det foreligger et negativt nytte-risiko-forhold for en bestemt diagnose. Det er de *riktige* meldingene som er nyttige.

Nye legemidler: Fortere inn – og eventuelt fortere ut

Prosessen frem til godkjent legemiddel er lang og meget kostbar. Både pasientene, helsevesenet, legemiddelindustrien og legemiddelmyndighetene har interesse av at godkjenningen skjer så raskt som mulig – selv sagt uten at pasientenes sikkerhet settes i unødvendig fare. Legemidler med nye virkningsmekanismer er ikke alltid godt nok kartlagt under godkjenningprosessen. Et eksempel på dette er leddgiktsmidlet infliximab, som hemmer tumornekrosefaktor α (TNF α). Gjennom spontanrapporteringssystemet er det meldt en rekke tilfeller av aktivisering av latent tuberkulose. Preparatomtalen for dette legemidlet er omarbeidet på denne bakgrunn (5). Etter denne revurderingen opprettholdes det positive nytte-risiko-forholdet for alle pasientgrupper. Andre legemidler hvor godkjenningen har skjedd raskt er midler mot HIV/AIDS – på grunn av sykdommens alvorlighet og utbredelse. Til dels alvorlige bivirkninger og interaksjoner er blitt oppdaget i ettertid. Preparatomtalen er oppdatert og bruken er blitt sikrere.

Hovedbudskap

- Bivirkningsmeldinger skal fra 1.1. 2003 sendes til de regionale legemiddelinformasjons-sentrene (RELIS)
- Antallet meldinger i Norge bør økes og informasjonen rundt bivirkninger må styrkes
- Leger bør melde på mistanke og ikke bare når de er sikre på at det foreligger en bivirkning

Bedre legemiddelovervåking internasjonalt medfører at tiden det tar før nye, alvorlige bivirkninger blir oppdaget er redusert (6). Legemiddelgodkjenning bør gå hånd i hånd med legemiddelovervåking og rask formidling av nye data til leger og pasienter.

Hvorfor omorganisering i Norge?

Dagens system fungerer ikke optimalt fordi avstanden fra den enkelte lege til Legemiddelverket er for lang. En meldt bivirkning skal være *nyttig*. Legen bør få tilbakemelding og eventuelt mulighet til å snakke med en bivirkningskyndig fagperson. Andre leger bør få informasjon hvis det skulle vise seg å være et mer generelt problem, samtidig som videre tiltak vurderes av myndighetene.

Tilbakemeldingene vil bli bedre og kapasiteten større når det gjelder informasjon og undervisning på regionalt/lokalt nivå når de regionale legemiddelinformasjons-sentrene (RELIS) (7) overtar (fig 1). RELIS er opprettet ved alle regionsykehusene siden 1995. Sentrene har et nært samarbeid med de klinisk-farmakologiske avdelingene og har allerede før omorganiseringen betydelig erfaring med utredning av bivirkninger.

Ramme Legemiddelovervåking

- Bivirkninger
- Interaksjoner
- Nye behandlingseffekter
- Manglende behandlingseffekter
- U hensiktsmessig bruk mv.
- Seponeringsproblemer, avhengighet mv.

Figur 1



Organisering av bivirkningsrapporteringen i Norge og internasjonale samarbeidspartnere

Det frigjøres ressurser ved Legemiddelverket til regulatorisk innsats nasjonalt og internasjonalt (fig 1). Selv om bearbeiding av bivirkningsmeldinger skjer regionalt, samles alle meldinger i en sentral database ved Legemiddelverket. Dette sikrer nasjonal oversikt.

Regionalisering av bivirkningsrapporteringen har vært gjennomført med hell i flere land, blant annet Sverige og Frankrike.

Hva skal meldes og hvordan melder norske leger?

I Norge har leger og tannleger *meldeplikt* for visse bivirkninger (8), nemlig dødelige eller livstruende bivirkninger, bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger og uventede eller nye bivirkninger.

I tillegg til meldeplikten er det av stor interesse å få meldt bivirkninger som er knyttet til nye legemidler, legemidler som er under særlig overvåking (9), problemer ved seponering av legemidler samt reaksjoner på grunn av overdosering eller feilbruk av legemidler (inkludert de reseptfrie legemidlene). Det er viktig å være klar over at *mistanke* er nok for å melde – særlig når det gjelder nye og ukjente bivirkninger!

Internasjonalt er målsettingen mer enn 300 bivirkningsmeldinger per million innbygger, at mer enn 30 % av alvorlige bivirkninger meldes og at mer enn 10 % av legene melder regelmessig. I Norge økte antallet meldinger fra 759 i 1999 til 1 248 i 2001, mens tallet burde være > 1 350 (1, 2). Vi forventer at dette målet blir nådd i løpet av få år.

Det er mange faktorer som gjør at leger ikke melder bivirkninger i Norge. RELIS Midt-Norge har gjort en undersøkelse blant allmenn- og sykehusleger, der 43 % av legene *aldri* hadde rapportert en bivirkning (Marit Buajordet og Pål-Didrik Hoff Roland, personlig meddelelse). De hyppigste årsakene til at legene ikke meldte, var at bivirkning-

gen var kjent fra før (80 %) og at de var usikre på om det virkelig var en bivirkning (66 %). Budskapet om at bivirkninger skal meldes på *mistanke*, synes ikke å ha nådd frem. Andre årsaker, som manglende meldeskjema (39 %), manglende kunnskap om regelverket (26 %) og usikkerhet på egen rolle i bivirkningsrapporteringen (16 %) tyder på at styrking av bivirkningsarbeidet i regionene og økt informasjonsaktivitet kan sikre flere og bedre meldinger. Noen leger glemmer å melde (38 %) eller nedprioriterer meldinger (32 %). Noen få (4,7 %) mente tilbakemeldingene var mangelfulle eller trodde de kunne bli stilt til ansvar (1,6 %).

Vi vil presisere at ingen leger risikerer noen reaksjoner på bakgrunn av en bivirkningsmelding. Identifiserbare data om pasient eller lege gis aldri ut.

Litteratur

1. Madsen S, Lislevand H, Kvande KT, Buajordet I, Harg P, Kvan E. Legemiddelbivirkninger i Norge 1999–2000. *Nytt om legemidler* 2001; 24: 8–12.
2. Harg P, Lislevand H, Kvande KT, Lagerløv P, Buajordet I, Madsen S. Legemiddelbivirkninger i Norge 2001: nasjonal og internasjonal legemiddelovervåking. *Nytt om legemidler* 2002; 25: 7–11.
3. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Svaar H, Brørs O, Hilberg T. Forekomst, rapportering og klassifisering av legemiddelrelaterte dødsfall. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 2373–5.
4. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Int Med* 2001; 161: 2317–23.
5. Madsen S. Remicade: skjerpet oppfølging av pasienter. *Nytt om legemidler* 2002; 25: 4.
6. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215–20.
7. RELIS. Uavhengig legemiddelinformasjon. www.relis.no (1.11.2002).
8. Forskrift om legemidler. FOR 1999–12–22–1559. www.lovdata.no/for/st/hd/hd-19991222-1559.html (1.11.2002).
9. Legemidler under særlig overvåking. Statens legemiddelverk. www.legemiddelverket.no/bivirk/observasjonslista.htm (1.11.2002).