

Et ulogisk og uheldig bivirkningsbegrep

I løpet av de siste årene er det, uten forutgående faglig diskusjon, innført en ny definisjon av hva som er medikamenters bivirkninger. Den nye definisjonen går på tvers av innarbeidede faglige oppfatninger og kan vanskeliggjøre arbeidet for sikker legemiddelbehandling.

Alle medikamenter kan ha bivirkninger. Bivirkningene er ofte milde, men kan også være svært alvorlige. På grunn av individuell variabilitet gir noen legemidler uforutsigbare bivirkninger, mens andre midler, som for eksempel flere cytostatika, konsistent gir alvorlige bivirkninger ved doser under de terapeutisk optimale.

Vi er i dag velsignet med mange effektive, nyttige og til dels livreddende legemidler. Samtidig er det dessverre godt dokumentert at bruk av legemidler er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i et omfang som bør bekymre oss alle (1–3). Det er derfor en helt sentral medisinsk oppgave å redusere bivirkningsforekomsten. Leger og øvrig helsepersonell, forskere, legemiddelindustri og legemiddelmyndigheter må alle bidra i dette arbeidet.

Innsatsen krever at bivirkninger diagnostiseres, at årsaker og mekanismer identifiseres og at unødig medikamentbruk unngås. Dette er en kontinuerlig oppgave som er nødvendig for å kunne utnytte medikamentenes gunstige effekter med størst mulig trygghet.

En ny bivirkningsdefinisjon

En forutsetning for å kunne forebygge bivirkninger, er at det finnes klare og hensiktsmessige kriterier for hva en bivirkning er. Verdens helseorganisasjon (WHO) har definert bivirkninger som en uønsket og potensielt skadelig virkning av et legemiddel i doser som anvendes til profylakse, terapi eller diagnostikk (1, 4). I 2012 innførte imidlertid den felleseuropeiske legemiddelmyndigheten en ny definisjon, som også norske myndigheter via Statens legemiddelverk sluttet seg til: Som bivirkning regnes enhver skadelig og utilsiktet virkning av et legemiddel, inkludert manglende effekt, uønskede virkninger ved feilbruk, misbruk, feilmedisinering, overdosering, yrkeseksponering og bruk utenfor godkjent bruksområde (5).

Denne nye definisjonen har falt flere tungt for brystet. På bakgrunn av en kommentar i Tidsskriftet (6) gikk Carl Ditlef Jacobsen flere runder (7, 8) med representanter for Statens legemiddelverk om hensiktsmessigheten av denne nye bivirkningsdefinisjonen. Dette er fulgt opp på debattsidene i Dagens Medisin (9–12). En artikkel om pasientrapporterte bivirkninger i Tidsskriftet førte også til meningsutvekslinger (13–15). I tilsvaret til Jacobsens innlegg (14) skriver Spigset og medarbeidere (15) at «Det finnes ulike syns-

punkter på hva som bør innbefattes i begrepet legemiddelbivirkning». Vi mener imidlertid at det ikke er likegyldig hvilken definisjon man velger å bruke.

Bivirkningsbegrepet er entydig og innarbeidet

Vi deler Carl Ditlef Jacobsens bekymring. Legemiddelmyndighetenes utvidede bivirkningsdefinisjon virker meningsløs og potensielt ødeleggende for arbeidet med å redusere forekomsten av legemiddelbivirkninger. I alle de tidligere refererte studiene av omfanget av bivirkninger (1–3)

«Ved å kombinere alle typer uheldige legemiddelrelaterte hendelser løper legemiddelmyndighetene risikoen for å gjemme de egentlige bivirkningene i en høystakk av misbruk, overdoser, feilbruk etc.»

er varianter av WHO-definisjonen brukt. En artikkel om bivirkninger av to forfattere med fortid som henholdsvis leder for WHO-senteret for bivirkningsovervåking og hovedredaktør av referanseverket *Meyler's side effects of drugs*, uttrykker det samme synet (16).

Diagnosesystemet ICD-10 skiller også tydelig mellom forgiftninger («poisoning»), som både kan inkludere overdoser og feilbruk), misbruk («abuse») og egentlige bivirkninger («reaction after correct substance properly administered») (17). Etter hva vi kjenner til, omtaler alle nyere utgaver av lærebøker i farmakologi, eksplisitt eller implisitt, bivirkninger på en måte som avspeiler WHO's definisjon. På sine egne nettsider om legemiddelovervåking opererer for øvrig Statens legemiddelverk selv med samme type inndeling, idet de skriver at «legemiddelovervåkingsarbeidet omfatter bivirkninger, interaksjoner, nye

behandlingseffekter, manglende behandlingseffekter, feilbruk, avhengighet, misbruk, m.v.» (18).

Dette betyr så vidt vi kan se at alle, med unntak av noen med definisjonsmakt hos legemiddelmyndighetene, er enige om at bivirkningsbegrepet bør knyttes til korrekt administrerte legemidler i vanlige/terapeutiske doser. Ved å kombinere alle typer uheldige legemiddelrelaterte hendelser under én ekspandert kategori «bivirkninger», løper legemiddelmyndighetene risikoen for å gjemme de egentlige bivirkningene i en høystakk av misbruk, overdoser, feilbruk etc. Dette betyr naturligvis ikke at for eksempel forgiftninger med og feil bruk av legemidler er irrelevant, men det er en annen type problem som krever andre tiltak.

Det er helt uforståelig at man på dette viktige området, i motsetning til det som skjer på de fleste felt i medisinen, utvanner definisjonen og reduserer presisjonen av det som beskrives, samtidig som man rokker ved innarbeidede og sentrale kliniske og diagnostiske begreper.

Uheldige konsekvenser

Den nye og vide bivirkningsdefinisjonen (5) skal legges til grunn for innrapportering. I det siste har representanter fra både bivirkningsnemnda (19) og Statens legemiddelverk (20) dessuten tatt til orde for at de ønsker flere bivirkningsrapporter.

Studiene som ligger til grunn for legemidlers markedsføringstillatelser inkluderer relativt få, selekterte pasienter som undersøkes over korte tidsperioder (21), og det er ting som tyder på at prosedyrene som ligger til grunn for legemidlers markedsføringstillatelser, skal forenkles og liberaliseres (22). En viktig konsekvens er at vesentlige sider ved legemidlenes bivirkningspotensial kan være ukjent når midlene tas i bruk (23). Da er det særlig viktig å ha et velfungerende spontanrapporteringssystem.

Legemiddelforskriftens § 10-11 presiserer at leger ved mistanke har plikt til å melde dødelige eller livstruende bivirkninger, bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger eller uventede eller nye bivirkninger (24). Det er naturligvis viktig at signalene – altså de egentlige bivirkningsmeldingene – blir innrapportert så komplett, presist og korrekt som mulig. Men like viktig er det at bakgrunnsstøyen forsøkes minimalisert. En utvidet definisjon av bivirkningsbegrepet og et økt antall meldinger kan i verste fall vanskeliggjøre

arbeidet for at legemiddelbehandling skal bli sikrere.

Lars Slørdal

lars.slordal@ntnu.no

Thoralf Christoffersen

Lars Slørdal (f. 1955) er professor i farmakologi og overlege i klinisk farmakologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet/St. Olavs hospital.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Thoralf Christoffersen (f. 1941) er professor emeritus ved Avdeling for farmakologi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–9.
- Wester K, Jönsson AK, Spigset O et al. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 573–9.
- Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP et al, red. Basal og klinisk farmakologi. 5. utg. København: FADL's forlag, 2014.
- Bivirkningsrapport 2013, Oslo: Seksjon for legemiddelovervåkning, Statens legemiddelverk, 2013: 17. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2013-%E2%80%93-hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport%202013.pdf [8.7.2015].
- Harg P, Samdal H, Simensen A et al. Kan nye blodfortynnende legemidler være mer risikable enn tidligere antatt? *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 817.
- Jacobsen CD. Re: Kan nye blodfortynnende legemidler være mer risikable enn tidligere antatt? *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 1214.
- Jacobsen CD. Re: Kan nye blodfortynnende legemidler være mer risikable enn tidligere antatt? *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 1544.
- Jacobsen CD. Viktig å registrere legemiddelbivirkninger. www.dagensmedisin.no/artikler/2014/10/27/viktig-a-registrere-legemiddelbivirkninger [8.7.2015].
- Harg P, Samdal H, Simensen A et al. Utvidet bivirkningsdefinisjon trygger pasientene. www.dagensmedisin.no/artikler/2014/11/10/viktig-for-a-trygge-pasientene/ [8.7.2015].
- Jacobsen CD. Hva er en bivirkningsmelding? www.dagensmedisin.no/artikler/2015/06/29/hva-er-en-bivirkningsmelding/ [8.7.2015].
- Jacobsen CD. Hva mener bivirkningsnemnda om dagens registrering? www.dagensmedisin.no/artikler/2015/01/19/hva-mener-bivirkningsnemnda-om-dagens-registrering/ [8.7.2015].
- Fjermeros K, Werner MC, Harg P et al. Melding av legemiddelbivirkninger fra pasienter 2010–13. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 536–40.
- Jacobsen CD. Re: Melding av legemiddelbivirkninger fra pasienter 2010–13. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1221.
- Spigset O, Samdal H, Harg P et al. Re: Melding av legemiddelbivirkninger fra pasienter 2010–13. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1221.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–9.
- WHO. ICD-10. <http://apps.who.int/classifications/icd10/> [8.7.2015].
- Statens legemiddelverk. Legemiddelovervåkning. www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/legemiddelovervaaking/Sider/default.aspx [8.7.2015].
- Dyrkorn R. Ønsker Legemiddelverket flere bivirkningsmeldinger? www.dagensmedisin.no/artikler/2015/05/04/onsker-legemiddelverket-flere-bivirkningsmeldinger/ [8.7.2015].
- Harg P, Samdal H, Ulshagen K. Ja, vi ønsker flere bivirkningsmeldinger. www.dagensmedisin.no/artikler/2015/06/01/ja-vi-onsker-flere-bivirkningsmeldinger/ [8.7.2015].
- Duijnhoven RG, Straus SMJM, Raine JM et al. Number of patients studied prior to approval of new medicines: a database analysis. *PLoS Med* 2013; 10: e1001407.
- Avorn J, Kesselheim AS. The 21st Century Cures Act – will it take us back in time? *N Engl J Med* 2015; 372: 2473–5.
- Eldholm RS, Bergheim TS, Slørdal L et al. Hvilken informasjon gis om bivirkninger av nye legemidler? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2414–7.
- Lovdata. Forskrift om legemidler. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839> [8.7.2015].

Mottatt 15.9. 2015, første revisjon innsendt 29.9. 2015, godkjent 30.9. 2015. Redaktør: Lise Mørkved Helsingen.

Publisert først på nett.