

G5 Bivirkninger og legemiddelovervåking

Publisert: 11.12.2015
Sist endret: 25.10.2017
Kirsten Myhr

Innhold

Ethvert stoff som har en terapeutisk effekt, kan gi uønskede effekter. Ved å overvåke et legemiddel så lenge det er på markedet, kan vi oppdage bivirkninger og andre sikkerhetsproblemer som ikke er sett i kliniske utprøvinger. Dermed kan legemidlets nytte/risikoprofil oppdateres med ny kunnskap.

En bivirkning er av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) definert som "en skadelig og utilsiktet reaksjon på et legemiddel. Dette omfatter bivirkninger som skyldes bruk av et legemiddel på de vilkår som angis i markedsføringstillatelsen (f.eks. de godkjente indikasjonene), og bruk som ikke er omfattet av de vilkår som angis i markedsføringstillatelsen, herunder overdose, for kort behandlingstid (terapisvikt), misbruk og medisineringsfeil, og mistenkte bivirkninger forbundet med yrkesmessig eksponering." Selv om det ikke står eksplisitt, omfatter definisjonen også bruk utenfor godkjent indikasjon. Dette vurderes som et særlig risikoområde fordi bivirkningsprofilen ikke er systematisk kartlagt og dosenivå heller ikke alltid er fastsatt. Mange legemidler til barn kommer inn her.

For forskrivere har det vært spesielt vanskelig å forstå den utvidede bivirkningsdefinisjonen som inkluderer krav om at medisineringsfeil skal rapporteres. Feil ved forskrivning, ekspedering og administrering av legemidler kan utgjøre mer enn halvparten av alle bivirkninger i sykehus som kunne vært unngått. Dette dreier seg ikke om alle typer feil i medisinsk praksis, men feil som har ført til en terapeutisk bivirkning. Det kan skyldes defekt på utstyr, f.eks. ferdigfylte sprøyter, inhalatorer etc., feil som skyldes navnelikhet eller uklar/dårlig merking av preparatet. Direktivet som ligger til grunn for den europeiske bivirkningsovervåkingen, sier at melding av medisineringsfeil skal skje i samarbeid med nasjonale myndigheter med ansvar for pasientsikkerhet. I Norge ville det f.eks. bety relevante meldinger i sykehusenes kvalitetssikringssystemer, medisinsk utstyr, pasientskadenemnda mm. Det forventes godt samarbeid mellom nasjonal myndighet med ansvar for bivirkningsregistrering, som i Norge er Legemiddelverket, og alle relevante organer.

Siden 1. januar 2000 har Norge fulgt EUs lovgivning på legemiddelområdet, og fra januar 2014 ble det europeiske legemiddelovervåkingsprogrammet også en del av norsk regelverk. Legemiddelforskriften er oppdatert i henhold til dette (se liste over kilder [Bivirkninger](#)). I dette programmet er det opprettet en ny vitenskapelig komité i EMA, «Pharmacovigilance Risk Assessment Committee» (PRAC), som består av personer fra alle nasjonale legemiddelmyndigheter i Europa samt seks uavhengige vitenskapelige eksperter, og en representant med vara for hhv. helsepersonell og pasientorganisasjoner. PRAC har en rådgivende rolle, og vedtak behandles videre i komiteene (CHMP, CMDh) som har ansvar for godkjenning av legemidler. EMA sikter mot større åpenhet. Dokumenter fra møter i PRAC er derfor offentlige, i tillegg til at det er åpnet for offentlige høringer. På Legemiddelverkets hjemmeside finnes kortfattet informasjon om ulike aspekter av lovgivningen (se listen over kilder [Bivirkninger](#)).

Inndeling av bivirkninger

Vanligvis inndeles bivirkninger i seks hovedtyper, men ikke alt som omfattes av bivirkningsdefinisjonen passer inn her:

- a) *Forutsigbare*. Disse utgjør ca. 80 % av alle bivirkningene. De er i hovedsak doseavhengige og kan forklares ut fra legemidlets virkemekanisme. De er oftest vanlige og kjente ved godkjenningstidspunktet for legemidlet da de som regel er avdekket under de kliniske utprøvingene. Fordi de fleste er doserelaterede, kan de ofte håndteres med dosejustering.
 - 1) Bivirkninger som skyldes for sterk farmakologisk effekt (f.eks. insulinindusert hypoglykemi).
 - 2) Bivirkninger som skyldes midlets farmakologiske effekt i andre celler/organer enn der den terapeutiske effekten ønskes (f.eks. tremor ved bruk av adrenerge beta-2-agonister).
 - 3) Bivirkninger som opptrer sekundært til den ønskede effekten (f.eks. soppstomatitt eller diaré etter antimikrobielle midler, antikolinerge effekter av antidepressiva).
 - 4) Bivirkninger som trigger underliggende disposisjon (f.eks. statinindusert myopati og nevropati hos pasienter med muskelsykdommer, perifer nevropati m.m.).
- b) *Ikke forutsigbare*, omfatter idiosynkratiske og immunologiske reaksjoner. Disse skyldes en økt følsomhet hos enkeltindivider overfor et legemiddel, et protein eller et annet stoff. De er oftest doseuavhengige, og så pass sjeldne at de normalt ikke oppdages i preklinisk toksikologisk testing eller vanlige kliniske

- utprøvinger. Bivirkningene kan være vanskelige å håndtere og har høy mortalitet. De omfatter de fleste leverreaksjoner og hudreaksjoner og uventede febrile reaksjoner og andre hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. allergiske og pseudoallergiske reaksjoner, akutt porfyri, malign hypertermi, infusjonsreaksjoner).
- c) *Legemiddelbivirkninger som følge av langvarig bruk.* Disse bivirkningene er relatert til dose og varighet, kan komme gradvis og øke med vedvarende bruk. Bivirkningene kan være irreversible, dvs. at de ikke går tilbake til tross for avsluttet behandling.
- 1) Kroniske organskader (f.eks. analgetikainduisert nefropati, glukokortikoidindusert hudatrofi, amiodaronindusert lungefibrose)
 - 2) Bivirkninger som skyldes legemiddelindusert funksjonsendring (f.eks. binyrebarkinsuffisiens etter langvarig suppressjon pga. glukokortikoidbehandling, tardive dyskinesier)
 - 3) Legemiddelavhengighet (se [Rusmiddelbruk og avhengighetstilstander \(G13\)](#))
- d) *Senbivirkninger.* Disse kan ses etter at legemidlet er seponert. De kan også komme først hos neste generasjon (f.eks. kreftutvikling hos kvinner hvis mor brukte dietylstilbøstrol under svangerskapet).
- 1) Karsinogenese
 - 2) Teratogenese (se [Graviditet og legemidler \(G7\)](#))
- e) *Bivirkninger som følge av seponering.* Disse kommer rett etter at legemidlet er seponert, spesielt om legemidlet seponeres brått. Eksempler er opioid- eller benzodiazepinseponeringssyndrom (se G13 Rusmiddelbruk og avhengighetstilstander), antidepressivainduisert seponeringssyndrom, myokardiskemi etter seponering av betablokker.
- f) *Uventet terapivikt.* Er vanligvis doserelatert og ofte forårsaket av interaksjoner. Ett eksempel er utilstrekkelig prevensjonseffekt av p-piller, spesielt om de gis samtidig med enzyminduktor, f.eks. enkelte antiepileptika og tuberkulosemidlet rifampicin. Bivirkninger som skyldes genetiske forhold og interaksjoner er omtalt i kapittel G6 Interaksjoner, se [Interaksjoner \(G6\)](#) og [Uønskede interaksjoner \(G6\)](#).

Bivirkninger som klinisk problem

Bivirkninger kan ramme alle organsystemer, men hud, gastrointestinaltraktus, bloddannende organer, sentralnervesystem, lever og nyrer er hyppigst affisert. Der immunologiske mekanismer er involvert, vil en ofte finne ledsagersymptomer som f.eks. lymfadenopati, feber, artralgi og eosinofili. Feber alene kan i noen tilfeller være legemiddelbivirkning.

De fleste bivirkninger er lette og/eller forbigående og kan dempes eller opphører ved dosereduksjon eller seponering. Men bivirkninger kan også være alvorlige og forårsake livstruende tilstander, dødsfall eller varig mén. Tall fra allmennpraksis tyder på at 2–3 % av pasientene kontakter lege primært pga. bivirkninger. Bivirkninger er rapportert å være årsak til 5–10 % av innleggelsene i indremedisinske avdelinger, også i Norge. Legemiddelbivirkninger kan forårsake flere kliniske sykdomsbilder. Noen er enkle å identifisere (f.eks. hypoglykemi ved insulinbehandling eller hudutslett ved penicillinbehandling), mens andre er svært sjeldne og mistenkes kanskje ikke før sent i forløpet. Enkelte kan også komme etter seponering dersom virkestoffet akkumuleres og skilles langsomt ut. Legemiddelbivirkninger kan derfor komplisere vurderingen av sykdomsårsak, alvorlighetsgrad og forløp. Dødelige bivirkninger er dessverre et betydelig problem. En svensk studie fra 2009 viste at dødelige legemiddelbivirkninger er relativt vanlig, og at 25 % kunne vært unngått.

Årsaksforhold

Alle kroppsfremmede stoffer kan gi bivirkninger. Dette gjelder også hjelpestoffer i legemidler (konserveringsmidler, oppløsningsmidler, fargestoffer). 5–10 % av bivirkninger meldt til myndighetene gjelder reseptfrie legemidler. Disse og kosttilskudd og plantebaserte legemidler glemmer pasientene ofte å nevne når de skal informere om hvilke legemidler de bruker.

En bivirkning er en funksjon av individets biologi og stoffets kjemi. Jo sjeldnere reaksjonen er, desto mer sannsynlig er det at den er forårsaket av individets egenart. Forutsigbare bivirkninger (type A, se [Bivirkninger og legemiddelovervåking](#)) er en følge av legemidlets virkninger ut fra kjente farmakologiske mekanismer og blir som regel kjent allerede i utprøvingstiden. For andre typer bivirkninger (type B, se [Bivirkninger og legemiddelovervåking](#), type C, se [Bivirkninger og legemiddelovervåking](#), type D, se [Bivirkninger og legemiddelovervåking](#) og type E se [Bivirkninger og legemiddelovervåking](#)) er situasjonen betydelig vanskeligere, og oftest får vi kunnskap om disse først etter markedsføring og lengre tids bruk. For nye legemidler er utprøvingstiden oftest kort og med et begrenset antall selekterte og inkluderte pasienter. Legemidler som nylig er kommet på markedet, har derfor en langt dårligere kartlagt risikoprofil enn eldre legemidler som er vel etablert i klinisk praksis. Dette legger et større ansvar på den som forskriver legemidlet også når det gjelder å melde bivirkninger.

Det er viktig å huske på at når den norske befolkning nå består av en ikke ubetydelig andel personer av ikke-kaukasisk opprinnelse, vil reaksjoner som skyldes spesiell fenotyper eller genotyper eller polymorfisme i f.eks. CYP-enzymmer, kunne forekomme hyppigere enn vi er vant til, se type B [Bivirkninger og legemiddelovervåking](#).

Utover legemidlets farmakologisk-kjemiske egenskaper vil også farmasøytiske forhold, slik som raskt innsettende effekt og dermed høy initial serumkonsentrasjon av tablettar som løses hurtig i magen, kunne forårsake bivirkninger. Dette er mindre uttalt ved bruk av depotformuleringer.

Høy alder og redusert organfunksjon (nyre, lever, hjerte) disponerer for overdosering og konsentrasjonsavhengige bivirkninger. Polyfarmasi gir også økt bivirkningsrisiko. Interaksjoner på reseptor- eller metabolismenivå er hyppig årsak til bivirkninger. Interaksjonsproblematikk er behandlet i eget kapittel. Se [G6 Interaksjoner \(G6\)](#)

Vurdering av bivirkningsrisiko før legemiddelbehandling institueres, er en utfordring. Dette krever god kunnskap om det aktuelle legemiddel som planlegges brukt, den kliniske tilstand, pasientens øvrige legemiddelbehandling og annen samtidig sykdom. Å gjøre seg kjent med «Forsiktighetsregler» og «Kontraindikasjoner» i preparatomtalen er viktig. Relevant pasientinformasjon, årvåkenhet hos helsepersonell og pasienten selv, samt gode oppfølgingsrutiner er betydningsfullt for å identifisere bivirkninger tidligst mulig.

Bivirkningsdiagnostikk

Sikre bivirkningsdiagnoser er ofte vanskelige å stille fordi:

- 1) oppståtte symptomer kan opptre med høy spontan frekvens i tillegg til å kunne være en bivirkning av legemidlet (f.eks. hyperglykemi under behandling med et antihypertensivum).
- 2) placeboreaksjoner forekommer hos opptil 20–40 % (gastrointestinalt ubehag, slapphet, svimmelhet, hodepine m.m., men også alvorlige symptomer).
- 3) sykdomsbildet sjelden entydig tilsier at det foreligger en bivirkning. Vanligvis kommer bivirkningssymptomene i tillegg til grunnlidelsens symptomer, men bivirkningene kan også være identiske med symptomer fra grunnlidelsen og dermed bli maskert av disse. Det hender også at bivirkninger medfører forverring av den sykdom legemidlet opprinnelig ble gitt for (f.eks. forverring av hjertesvikt pga. en digitalisindusert brady- eller takykardi, forverring av psoriasisarttritt pga. TNF-hemmer).
- 4) sykdomsmanifestasjonene er svært uvanlige (f.eks. intraabdominal blødning fra leveradenomer forårsaket av østrogenholdige p-piller) eller latenstiden mellom eksposisjon og manifestasjon er lang (f.eks. akutt myelogen levkemi etter behandling med alkyliserende cytostatika, kreft hos kvinner hvis mor brukte dietylstilbøstrol under svangerskapet).

Bivirkningsdiagnostikk krever en fullstendig legemiddelanamnese som må omfatte alle legemidler (også kosttilskudd og plantebaserte legemidler), doser, eksposisjonstid, tidligere reaksjoner og tidsrelasjon mellom bruk og symptomdebut, samt utfall av seponering.

Diagnosen må i tillegg baseres på en vurdering av de kliniske manifestasjonene og hvorvidt det dreier seg om en kjent eller ukjent reaksjon. En bivirkning kan komme raskt etter oppstart (anafylaktisk sjokk) eller utvikle seg snikende (nyreskade under gullbehandling, øyeskader under behandling med klorokin), men reaksjoner kan også debutere etter seponering (allergi, svulstutvikling).

Serumkonsentrasjonsbestemmelser av legemidler kan være et verdifullt hjelpemiddel også i bivirkningsdiagnostikken, og bl.a. vil supratherapeutisk konsentrasjon av et legemiddel kunne påvises. Vurdering av ev. overdosering faller inn under bivirkningsdefinisjonen som referert innledningsvis.

Provokasjonsforsøk er det sikreste diagnostikum, men kan være risikobetont og skal i slike tilfeller bare foretas i spesielt velbegrunnede situasjoner, under akuttberedskap. Meldinger til RELIS viser at det av og til skjer aksidentell reeksposisjon ved en forglemmelse eller misforståelse.

Hvordan unngå bivirkninger – vurdering av bivirkningsrisiko

Bivirkninger kan ikke unngås helt, men det må være en målsetting å unngå så mange som mulig. Indikasjonsstillingen ved forskrivning og forventet terapeutisk gevinst veid opp mot mulig risiko for bivirkninger, bør vurderes nøye.

Det er viktig å

- a) spørre pasienten om tidligere reaksjon på legemidler, f.eks. om tidligere (ekte) allergi.
- b) vurdere kontraindikasjoner og forsiktighetsregler (f.eks. beta-reseptorantagonist til en pasient med hjertesvikt eller astma/kols).
- c) vurdere muligheten for interaksjon, f.eks. kaliumsparende diuretikum samtidig med et kaliumpreparat, platehemmere samtidig med warfarin eller direkte virkende antikoagulantia (DOAK), eller NSAID sammen med ACE-hemmer eller angiotensin-II-hemmer.
- d) vurdere nytte av farmakogenetiske undersøkelser forut for oppstart av terapi for å optimalisere valg og dosering av legemidler.
- e) kontrollere pasienten regelmessig eller som anbefalt i preparatomtalen.
- f) vurdere nytten for pasienten/ta pasienten på alvor.

Ved ufarlige, symptomatiske bivirkninger kan behandlingen ofte fortsettes med uendret eller midlertidig lett redusert dose, særlig hvis bivirkningen er lett og forbigående (initial tretthet ved bruk av antihistaminer eller psykofarmaka). I andre situasjoner må dosereduksjon eller seponering vurderes (ortostatisk hypotensjon forårsaket av antihypertensiva). Langsommere opptrapping av dosen ved start av behandlingen (statiner, metformin, antidepressiva, antiepileptika) kan også redusere risiko for bivirkninger.

Årsaksvurdering

Helsepersonell skal rapportere bivirkninger på mistanke og skal ikke foreta årsaksvurdering. Det gjøres av RELIS eller Folkehelseinstituttet for rapporter på hhv. legemidler og vaksiner. Bivirkningshendelser kan klassifiseres som sikre, sannsynlige, mulige, usannsynlige eller ikke klassifiserbare. Sikker klassifikasjon benyttes der reeksponering har gitt samme reaksjon og andre faktorer er utelukket. Ved dødsfall vurderes spesielt sannsynligheten for om legemidlet var helt eller delvis årsak til døden, eller om pasienten døde av en ikke legemiddelrelatert årsak. Det finnes ulike hjelpemidler til vurderingen, mest kjent er nok Naranjos skala, se liste over kilder [Bivirkninger](#).

Gradering av alvorlighet

Helsepersonell angir bakgrunn for meldingen ved å krysse av på en liste på meldeskjemaet. RELIS graderer bivirkninger i alvorlige og lite alvorlige, og kan til hjelp bruke et internasjonalt verktøy (Medical Dictionary Regulatory Authorities, MedDRA). Alvorlige bivirkninger omfatter de som fører til døden, er livstruende, fører til vedvarende alvorlig nedsatt funksjonsevne eller -kapasitet, fører til sykehusinnleggelse eller forlengelse av sykehusopphold. Denne definisjonen er ikke uten problemer. Innleggelse eller forlenget sykehusopphold kan være et resultat av problemer som ikke er alvorlige i vanlig språkbruk. På den annen side kan potensielt farlige reaksjoner bli så raskt oppdaget og effektivt behandlet at de aldri blir livstruende og ikke etterlater noe mén.

Metoder for kartlegging av bivirkninger

Før et legemiddel blir tatt i klinisk bruk, har det vært utført flere prekliniske toksisitetstester. Deretter skaffes opplysninger til veie om type og forekomst av bivirkninger ved bruk av forskjellige metoder. Kunnskap om metodenes styrke og svakhet er av betydning ved vurdering av data.

Klinisk utprøving

Gjennom kliniske utprøvinger (med gjennomsnittlig 1500 selekterte pasienter), som ligger til grunn for søknad om godkjenning av nye legemidler, karakteriseres bl.a. sikkerhetsprofil, herunder forekomst og type av bivirkninger. Pga. begrensningene i antall og type pasienter som inngår i kliniske utprøvinger, og fordi fokuset er på effekt, er det i første rekke de vanligste bivirkningene som blir karakterisert. Dette er oftest de doseavhengige type A-bivirkningene (se [Bivirkninger og legemiddelovervåking](#)), mens sjeldne bivirkninger og senbivirkninger først blir avdekket etter lengre tids klinisk bruk. Svakheten ved kliniske studier er at sammensetningen av pasientmaterialet og betingelsene under utprøvingen ofte er annerledes enn i vanlig klinisk praksis, da pasienter som har økt risiko for bivirkninger (hjerte-, nyre- eller leversvikt, høy eller lav alder, barn, kvinner i fertil alder, flere sykdommer eller annen legemiddelbehandling) oftest utelukkes fra utprøvingene. Selv moderat sjeldne (> 1/1000 til < 1/100) bivirkninger krever store pasientgrupper for å gi pålitelig informasjon om bivirkningsprofil og ev. forskjeller mellom legemidler.

Spontanrapportering

I Norge og de fleste andre land som har bivirkningsovervåking, bruker myndighetene et spontanrapporteringssystem. Gjennom dette systemet skal forskrivere eller annet helsepersonell og pasienter melde, på mistanke, bivirkninger oppstått under vanlig behandling. Fordelen ved metoden er at den kan fange opp signaler om alvorlige, spesielle og/eller ukjente reaksjoner på legemidlet som så kan undersøkes nærmere for å bekrefte.

For å kunne vise at det er en årsakssammenheng, må det meldes så mange tilfeller av samme reaksjon at man, ved å sammenligne med den spontane forekomsten, kan sannsynliggjøre at det foreligger en økt forekomst. Et godt eksempel på dette er narkolepsi assosiert med influensavaksinen Pandemrix. Metodens begrensning er at den ikke kan anvendes til beregning av hyppighet, hverken ved sammenligning mellom ulike preparater eller mellom ulike pasientkategorier. Det er også et problem at kun få land foretar årsaksvurdering, slik vi gjør i Norge, og spesielt rapporter fra industrien er mangelfulle. I dag meldes til spontanrapporteringssystemet færre enn 5 % av selv meldepliktige bivirkninger, og et mål med bivirkningsarbeidet er å øke rapporteringen.

Spontanrapportering kan suppleres med intensivert oppmerksomhet om visse bivirkninger eller pasientgrupper. EMA har nå introdusert et system med merking av legemidler som er under særskilt overvåking (se [Legemiddelverkets hjemmeside](#)). Disse legemidlene får en svart trekant (◻) på preparatomtalen, i pakningsvedlegget og i reklamemateriell. Ordningen omfatter alle nye sentralt godkjente virkestoff, biologiske

legemidler og legemidler der det er spesielle krav eller betingelser knyttet til legemidlet. Preparatene blir stående på denne listen i minst 5 år.

For pasienter som har opplevd en hypersensitivitetsreaksjon i forbindelse med anestesi, har anestesilegene i Norge et regionalt nettverk, NARA, med eksperter og et kompetansesenter i Bergen for testing (www.nafweb.no). For andre pasienter som har behov for testing, kan RELIS gi informasjon og formidle adresser til kompetansesentra.

Pasientrapportering. Siden 2010 har norske pasienter kunnet rapportere bivirkninger selv. Det foregår i Norge elektronisk ved bruk av MinId (se: www.legemiddelverket.no). Med ny EU-lovgivning skal alle medlemsland ha system for pasientrapportering. Gode erfaringer fra land som har hatt fokus på at pasienter skal ha mulighet til selv å rapportere bivirkninger (Danmark, Nederland, Sverige), er årsaken til at dette nå er innført i hele EU samt Norge og Island. Fordi det mottas relativt få meldinger gjennom spontanrapporteringssystemet, vil pasientmeldinger kunne øke antall rapporter, og føre til at signaler om sikkerhetsproblemer fanges opp raskere. To eksempler på nytten av pasientmeldinger har vært oppdagelsen av alvorlige bivirkninger av det antidepressive legemidlet paroksetin (Seroxat), og narkolepsi som bivirkning av influensavaksinen Pandemrix.

Epidemiologiske og statistiske metoder i legemiddelovervåking

Både epidemiologiske og statistiske metoder brukes for å evaluere om signaler om bivirkninger kan bekrefte, om de må overvåkes eller kan avkreftes. På europeisk nivå foretar EMAs komité for legemiddelsikkerhet (PRAC) denne evalueringen. De kan forlange at produsenter foretar en gjennomgang av litteratur og andre kilder og legger frem analysen for PRAC.

Les ellers mer om metoder på Legemiddelverkets hjemmesider under fanen [Bivirkninger og legemiddelsikkerhet](#).

Andre metoder

Eksempler på mer spesielle metoder som anvendes, er *registrering av hendelser (events) etter forskrivning* av f.eks. nye legemidler ved bruk av spesielle skjemaer heftet til reseptblanketten (anvendt i England, jfr. «yellow cards» og «prescription event monitoring»), og *kombinasjon av diagnoseregistre og forskrivningsdata* (anvendt i Odense, Storbritannia, USA og Canada). Slike metoder kan tidlig reise mistanke om (ukjente) bivirkninger, men kan ikke påvise årsakssammenheng og krever store datamengder.

Det har også blitt mer vanlig at moderne behandling med legemidler med potensiale for alvorlige bivirkninger, som f.eks. biologiske legemidler, overvåkes gjennom terapispesifikke registre. Slike registre blir ofte opprettet av en enkelt spesialist eller spesialitet og uten koordinering med nasjonale og internasjonale registre. Det betyr at bivirkninger forblir «interne» og viktig kunnskap blir ikke kjent. Også i Norge har vi slike registre. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE) har på vegne av de regionale helseforetakene initiert et nasjonalt kvalitetsregister for biologiske legemidler (NOKBIL; www.stolav.no/nokbil). Dette registret samarbeider med legemiddelfmyndighetene slik at bivirkningsrapportering blir ivaretatt.

Kohortundersøkelser. En pasientgruppe som får et bestemt legemiddel, identifiseres og sammenlignes i en prospektiv studie med en kontrollgruppe som ikke får dette legemidlet. Metoden kan gi insidens av bivirkninger, men krever store pasientmaterialer og er kostbar.

Kasus-kontroll-undersøkelser. En pasientgruppe med en bestemt hendelse sammenlignes med en kontrollgruppe uten denne hendelsen. Forutgående eksposisjon for legemidler undersøkes retrospektivt. Metoden anvendes for svært sjeldne bivirkninger. Svakheten er usikkerhet mht. hvorvidt gruppene er forskjellige på andre måter enn fravær/nærvær av symptom/sykdom, og hvorvidt det å være affisert skjerper pasientens evne til å huske tidligere legemiddeleksposisjon (recall bias).

Bruk av bivirkningskunnskap

Tiden det tar frem til et nytt legemiddel markedsføres blir stadig kortere, kliniske utprøvinger gjøres oftest på et lite, selektert utvalg av pasienter uten komorbiditet, og som regel er barn og eldre ikke inkludert. Desuten er hovedfokus på effekt. Mange nye legemidler representerer nye biologiske prinsipper som gir nye utfordringer. For ca. 50 % av legemidlene oppdages alvorlige bivirkninger først etter registrering, 3 % av legemidlene trekkes tilbake pga. uakseptabel risikoprofil og 10 % får betydelige restriksjoner. Godt kjente eksempler er Vioxx (rofekoksib) og Avandia (rosiglitazon). Vi har begrenset med kunnskap om risikofaktorer og bivirkninger når legemidlet lanseres (se: Kliniske utprøvinger [Klinisk utprøving](#)). Selv om myndighetene krever at produsentene

skal følge opp egne legemidler og jevnlig oppdatere informasjonen, er det viktig å opprettholde et uavhengig spontanrapporteringsystem for bivirkninger.

Informasjonen vi kan samle inn fra spontanrapporteringsystemet, sammenholde med andre rapporteringsmåter og analysere, brukes bl.a. til å vurdere om legemidlets nytte/risikoprofil kan optimaliseres, og om det er forhold som tilsier nye kontraindikasjoner, forsiktighetsregler, bivirkninger og interaksjoner, eller endringer i dosering. Dette vil tas inn i legemidlenes preparatomtaler og på annen måte gjøres kjent for forskrivere og pasienter.

Bivirkningsmeldinger kan også ha som konsekvens at legemidler får betydelige restriksjoner eller tas av markedet. Nettopp fordi det ikke kan utelukkes at legemidler viser seg å ha betydelig risiko, er det viktig at legemiddelovervåkingen er god slik at denne risikoen identifiseres så raskt som mulig. På den måten minimeres risikoen og maksimeres nytten for pasienten. Det er imidlertid en stor utfordring å få ny kunnskap ut til forskrivere og pasienter.

Melding av bivirkninger

I Norge er det lovbestemt meldeplikt ved mistanke om bivirkninger som:

- 1) er dødelige eller livstruende
- 2) har gitt varige, alvorlige følger
- 3) er nye eller uventede

I tillegg til meldepliktige bivirkninger ønskes meldt:

- a) alle bivirkninger av nye legemidler
- b) alle bivirkninger av legemidler under særlig overvåking og som er merket med svart trekant, se ovenfor [Spontanrapportering](#) (se også www.legemiddelverket.no eller www.relis.no)
- c) problemer ved seponering av legemidler, inkl. misbruk og toleranseutvikling
- d) reaksjoner pga. overdosering eller feilbruk av reseptfrie legemidler
- e) bivirkninger av plantebaserte legemidler og uventede bivirkninger ved generisk bytte og bytte til biotilsvarende legemidler

Det er viktig å legge merke til at det skal meldes på mistanke. Rapportering skjer til RELIS eller Folkehelseinstituttet (for vaksiner), se nedenfor [Rapportering](#), og er et myndighetsansvar som forvaltes av Statens legemiddelverk.

Bivirkningsnemnda er rådgivende til Legemiddelverket i spørsmål som angår bivirkninger av legemidler. Nemnda har åtte medlemmer fra medisinske og farmasøytiske fagmiljøer.

Rapportering

Melding om mistenkt bivirkning av legemiddel, kosttilskudd eller plantebaserte produkter sendes det regionale legemiddelinformasjonssenteret, RELIS, i den enkelte helseregion. Adresser finnes på meldeskjemaet. Unntak, se nedenfor. Meldeskjema fås/lastes ned fra RELIS (www.relis.no) eller Legemiddelverket (www.legemiddelverket.no). Melding kan også sendes i form av epikrisekopi e.l. RELIS tar altså også imot meldinger på plantebaserte produkter og kosttilskudd selv om denne produktgruppen normalt kommer inn under Mattilsynets ansvarsområde. I noen tilfeller kan de være klassifisert som medisinsk utstyr og komme inn under Helsedirektoratets ansvarsområde (se kap. G22 Plantebaserte legemidler og naturlegemidler [Plantebaserte legemidler og naturlegemidler \(G22\)](#)).

Melding om uønsket hendelse etter vaksinasjon sendes til SYSVAK, Folkehelseinstituttet (www.fhi.no). Denne behandles videre på samme måte som melding av bivirkninger av andre legemidler.

Det skal innhentes samtykke fra pasienten eller pårørende med mindre meldingen er anonymisert. Initialer, fødselsdato, alder og kjønn regnes ikke som personidentifiserbare opplysninger og krever ikke samtykke. Hvis ikke pasienten har gitt samtykke, må meldingen aidentifiseres. Det skjer ved at navn og/eller fødselsnummer slettes av RELIS (SYSVAK for vaksiner) i papirdokumentene før oversendelse til Statens legemiddelverk.

Hensikten med meldeplikten er å få innrapportert mulige alvorlige konsekvenser av legemiddelbruk på et tidligst mulig tidspunkt. Meldeplikten gjelder også om det er *mistanke* om bivirkning, se [Melding av bivirkning](#) [Melding av bivirkninger](#).

Bivirkningsmeldingene evalueres og besvares av RELIS (FHI for vaksiner) og systematiseres deretter i en nasjonal database ved Legemiddelverket. Den inneholder meldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelfirmaer. Derfra overføres de til den europeiske databasen EudraVigilance (se <https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>), og den internasjonale databanken ved WHO Collaborating Centre

for International Drug Monitoring i Uppsala (www.who-umc.org/). Det store befolkningsgrunnlaget som sogner til disse systemene, øker sannsynligheten for å oppdage signaler om sjeldne og alvorlige bivirkninger, men systemene er også avhengig av årvåkenhet hos melder.

Melding på produkter klassifisert som medisinsk utstyr

Melding om uønsket hendelse på produkter som klassifiseres som medisinsk utstyr, sendes til Enhet for medisinsk utstyr, Helsedirektoratet (www.helsedirektoratet.no/medisinsk-utstyr). Det er viktig å være klar over at enkelte produkter som tidligere var klassifisert som legemiddel, i dag er klassifisert som medisinsk utstyr (f.eks. implantater med gentamicin). De er ikke underlagt samme strenge krav som legemidler og vaksiner, og det gis ikke svar til melder.

Melding av kosmetikkbivirkninger

Leger og annet helsepersonell er pålagt opplysnings- og rapporteringsplikt for bivirkninger ved bruk av kosmetiske produkter. Allmennheten selv eller via helsepersonell kan også melde bivirkninger av kosmetikk til Folkehelseinstituttet. (<http://www.fhi.no/tema/kosmetikkbivirkninger/slik-melder-du-bivirkninger>)

Melding om feil bruk av legemidler i sykehus

Med hjemmel i sykehusloven ble det vedtatt å opprette kvalitetsutvalg ved alle sykehus fra 01.01.1994. Dit sendes meldinger om feil bruk av legemidler. Dersom kvalitetsutvalg også får meldinger om bivirkninger, skal disse videresendes til RELIS. Det er ikke avklart hvordan ansvarsforholdene blir etter at EUs nye bivirkningsdefinisjon, som også omfatter feil bruk, trådte i kraft, se [Bivirkninger og legemiddelovervåking](#).

Rapportering av uønskede medisinske hendelser i kliniske utprøvinger

Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker (sist endret 01.07.2013) gir retningslinjer for rapportering av uønskede medisinske hendelser. Protokollen skal alltid inneholde detaljerte retningslinjer for rapportering. Kliniske utprøvinger har en sponsor som enten er en person, et firma, en institusjon eller en organisasjon, og som er ansvarlig for iverksetting og ledelse av studien. Utprøver er ansvarlig for utførelsen av studien. I forskrift om kliniske utprøvinger er det fastsatt meldeplikt både for utprøver og sponsor. Utprøvers meldeplikt innebærer at utprøver er pliktig til umiddelbart å rapportere til sponsor (eller Legemiddelverket om utprøvingen ikke har kommersiell sponsor) alle alvorlige, uønskede medisinske hendelser som ikke er beskrevet i preparatomtale, utprøvers protokoll eller brosjyre (§ 7-1). Sponsors meldeplikt innebærer rapportering av alle mistenkte bivirkninger til Legemiddelverket og regional etisk komité (REK) innen de tidsfrister forskriften setter (§ 7-3). Også alle utprøvere skal orienteres. Se også G19 Klinisk utprøving av legemidler [Klinisk utprøving av legemidler \(G19\)](#).

Periodiske sikkerhetsoppdateringer (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelse er ifølge Legemiddelforskriften pålagt regelmessig å utarbeide en sikkerhetsoppdatering kalt PSUR (Periodic Safety Update Report) som sendes til EMA for sentralt godkjente legemidler etter 2012 og til Legemiddelverket for legemidler godkjent før 2012 og nasjonalt godkjente legemidler. Dette er en rapport der innehaver av markedsføringstillatelsen evaluerer nytte/risikoprofilen for legemidlet for både godkjente og ikke-godkjente indikasjoner. Innehaveren skal altså forholde seg til om det er kommet ny viten og hvilke konsekvenser det i så fall har.

Intensivert overvåking av enkelte nye preparater

For enkelte legemidler godkjent i sentral prosedyre kan den europeiske legemiddelmyndigheten, EMA, kreve at innehaver av markedsføringstillatelsen foretar intensivert legemiddelovervåking hos grupper av pasienter i inntil 5 år. Disse legemidlene får en såkalt risikohåndteringsplan (RMP), et sammendrag av planene vil være offentlig tilgjengelig. RMP beskriver hva som er kjent og ikke kjent om et legemiddels sikkerhet og hvordan bivirkninger kan forebygges eller reduseres. EMA kan også pålegge innehaveren av markedsføringstillatelsen å gjøre en "Post Authorisation Safety Study" (PASS) som skal gi ytterligere informasjon om bivirkningsprofil eller måle effekten av tiltak som er introdusert for å redusere risiko. Slike studier kan også gjøres frivillig. Et potensielt problem med disse studiene er at de ikke gjøres uavhengig av produsent og kan mistenkes gjennomført for å øke markedsandeler.

Formidling av ny sikkerhetsinformasjon

Etter at PRAC har vurdert om det skal reageres på et signal om bivirkninger, kan utfallet bli at et legemiddel midlertidig eller permanent tas av markedet eller det forblir på markedet, men med oppdatert preparatomtale. Med fokus på risikohåndtering, stilles store krav til forskrivere som forventes alltid å kjenne til siste oppdatering av preparatomtalen. Noen ganger blir det også besluttet å sende ut et såkalt "Kjære helsepersonellbrev" til relevante målgrupper.

Internasjonalt samarbeid

Norge bidrar til og henter data fra den europeiske bivirkningsdatabasen EudraVigilance (se <https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>) og den internasjonale bivirkningsdatabasen ved Verdens helseorganisasjons (WHO) senter i Uppsala (WHO-UMC. Se <http://www.who-umc.org/>). Dataene kan bare brukes kvalitativt.

Fra mai 2012 ble EudraVigilance (<http://www.adrreports.eu/>), åpent tilgjengelig og søkbar for både helsepersonell og allmennheten. For norsk informasjon, se <http://www.adrreports.eu/NO/index.html>

Bivirkningsinformasjon til pasienten

Pasientene bør alltid få informasjon om bivirkninger av de legemidlene de tar. Informasjonen bør helst gis både muntlig og skriftlig og i en form som ikke skremmer unødige. Omfanget og hvordan informasjonen gis, bør ideelt sett tilpasses pasientens ønske om og mottakelighet for informasjon. Det bør så vidt mulig opplyses om risikoen for alvorlige bivirkninger i forhold til forventet terapigevinst. Dette stiller store krav til legens evne til å balansere behovet for et legemiddel opp mot risiko for bivirkninger, symptomer på slike og hvordan de kan håndteres. Altfor detaljert informasjon om sjeldne bivirkninger kan øke pasientens bivirkningsfølelser og føre til at han kvier seg for å ta viktig medisin. På den annen side kan for lite informasjon om hyppige, forventede bivirkninger medvirke til unødige motvilje eller selvseponering ved forbigående eller uunngåelige bivirkninger. Pasienten bør få informasjon om hvordan bivirkninger kan reduseres eller unngås (f.eks. om samtidig matinntak), og om ubehagelige bivirkninger som er lette, men ufarlige og helst bør tolereres, ikke minst om de vanligvis er forbigående. Informasjon om større risikofaktorer for alvorlige legemiddelasosierte reaksjoner bør også gis, f.eks. at det er uheldig å ta et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID) for magesmerter etter alkoholinntak. Det er videre viktig å informere om tidlige symptomer på alvorlige bivirkninger hvor det er helt nødvendig at pasienten snarest avslutter behandlingen (astmaanfall etter påbegynt betareseptorantagonistmedikasjon, feber og halsesyke som symptom på agranulocytose etter antityreoide preparater, angioødem på ACE-hemmer eller AT-II-antagonist, kvalme og diaré som tegn på overdosering av metformin) eller kontakter lege.

Bivirknings informasjon beregnet på pasienter. *Pakningsvedlegg* beregnet på pasienten er påbudt i EU, og Norge følger EU på legemiddelområdet. Disse vil inneholde bivirkningsinformasjon. Dessverre kan informasjonen variere mellom preparater med samme virkestoff og også avvike fra den informasjonskilden legen oftest benytter (Felleskatalogen). Informasjonen i Felleskatalogen og pakningsvedlegget er dessverre heller ikke tilstrekkelig informativ og kan være vanskelig å forstå. Hittil er også informasjonen for omfattende og for produktrelatert. Det arbeides med tiltak for å bedre forholdene, men dette arbeidet vil være tidkrevende.

Erstatning ved legemiddelskader

I tilfeller med bivirkninger av alvorlig eller langvarig art og med store konsekvenser for pasienten, kan spørsmål om erstatning bli reist. Krav om erstatning kan fremmes på ulike måter:

- Rettslig krav.** Krav om erstatning kan reises rettslig. Man må bevise at skaden var forårsaket av legemidlet, samt at det var utvist feil (uaktsomhet) fra legens side (feil indikasjonsstilling eller dosering, manglende hensyn til forsiktighetsregler eller kontraindikasjon, manglende informasjon til pasienten) eller produsentens side (feil ved preparatet). Denne veien er tid- og ressurskrevende, og med relativt små muligheter til å oppnå erstatning.
- Billighetserstatning fra Staten.** Betingelsene for å oppnå billighetserstatning er at plagsom behandling er gitt urettmessig.
- Erstatningsordning basert på objektivt ansvar.** 1. juli 1989 trådte loven om produktansvar i kraft. Kapittel 3 i loven omfatter legemiddelskader (Særregler om legemiddelansvaret). Legemiddelskader inntruffet etter nevnte tidspunkt, kan bli gjenstand for erstatning fra Legemiddelforsikringen såfremt vilkårene er oppfylt. Erstatning gis uten hensyn til om produsent, importør eller lege har skyld i skaden (objektivt ansvar). Ordningen omfatter både rutinebehandling (legemiddelskade) og kliniske legemiddelutprøvinger (forsøksskade). Krav om erstatning må reises til Legemiddelforsikringspoolen eller medlem av Legemiddelansvarsforeningen og vil bli behandlet av Norsk Pasientskadeerstatning (Postboks 3, St. Olavs plass, 0130 OSLO, www.npe.no). Mulighetene til å oppnå erstatning gjennom denne ordningen er

betydelig større enn via rettslig krav, så fremt det ikke ansees rimelig at pasienten ut fra en helhetsvurdering av sykdommens alvorlighetsgrad, bærer risikoen selv. Leger og annet helsepersonell bør opplyse pasienter med alvorlige bivirkninger om denne mulighet til erstatning.

Kilder

Bivirkninger

Forskrift om legemidler (Legemiddelforskriften) FOR 2009-12-18-1839, kap. 10 Legemiddelovervåking av legemidler til mennesker (sist endret 27.02.2015)

Statens legemiddelverk. Europeisk database over rapporter om antatte bivirkninger. <http://www.adrreports.eu/no/index.html> (Sett: 20.05.2015).

Statens legemiddelverk. Bivirkninger og legemiddelsikkerhet. <http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Sider/default.aspx> (Sett: 20.05.2015)

Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010.

Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010.

Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance.

Good practice guide on recording and assessment of medication errors. Draft. EMA/762563/2014. 14 April 2015

Borg J-J et al. Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: Where is Europe heading to? A review of the new EU legislation on Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2011; 34(3): 187-97.

Garattini S, Bertele V. Anything new in EU pharmacovigilance? *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(11): 1199-2000.

Edwards RI, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.

Knowles SR, Utrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356: 1587-91.

Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161(19): 2317-23.

Jönsson AK, Hakkarainen KM, Spigset O et al. Preventable drug related mortality in a Swedish population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19(2): 211-5.

Katja M. Hakkarainen. Prevalence and nature of adverse drug events and the potential for their prevention. Population-based studies among adults. PhD-thesis 2014. <http://hdl.handle.net/2077/34825>

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.

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(3): e1001704.