

Bivirkningsrapport

2017

Område for legemiddelbruk

Innholdsfortegnelse

INNLEDNING	3
DET NASJONALE SPONTANRAPPORTERINGSSYSTEMET	3
ANTALL MELDINGER OG ALVORLIGHET	4
ALDERS- OG KJØNNSFORDELING	7
UTFALL AV BIVIRKNING	8
MELDINGER MED DØDELIG UTFALL	9
FORDELING AV MELDINGER ETTER MISTENKT LEGEMIDDEL (ATC-GRUPPE)	9
BIVIRKNINGER FORDELT ETTER ORGANSYSTEM (DIAGNOSEGRUPPE)	10
FORDELING PÅ MELDERKATEGORI	12
Meldinger fra leger	13
Elektronisk melding av bivirkninger	14
FORDELING PÅ HELSEREGION	14
OPPSUMMERING	15
KONTAKT	16
REFERANSER	16

Innledning

I 2017 mottok Legemiddelverket 3724 bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelprodusenter. Sett i forhold til folketallet vitner dette om et velfungerende spontanrapporteringsystem. Det meldte antallet bivirkningsmeldinger er det høyeste noen gang, og henger sammen med et stadig økende antall bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende, samt nye rapporteringskrav for legemiddelprodusentene fra november 2017. Antallet bivirkningsmeldinger har økt med nær 70 % de siste 10 årene.

Helsepersonell, som sitter på den beste medisinske forståelsen av pasientens legemiddelbruk og helsetilstand, er nærmest til å melde bivirkninger. En høy meldefrekvens og oppmerksomhet rundt bivirkninger hos alle grupper helsepersonell er nødvendig for å sikre at viktig sikkerhetsinformasjon om legemidler fanges opp. Dette er avgjørende for det bivirkningsarbeidet som Legemiddelverket og bivirkningssentrene driver, og vil på sikt bidra til sikrere og riktigere legemiddelbruk. Bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell kan følges opp av bivirkningssentrene og gir dermed mer fullstendige meldinger. Bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende supplerer bildet, og kan gi informasjon om andre typer legemiddelrelaterte problemer enn det som kommer frem i meldinger fra helsepersonell. Også internasjonalt er det økt interesse for bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende.

Bivirkningsrapporten for 2017 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem bivirkningssentrene. De fire regionale legemiddelinformasjonssentrene, RELIS, er bivirkningssentre i sine helseregioner, og Folkehelseinstituttets (FHI) avdeling for vaksine fungerer som nasjonalt senter for vaksinebivirkninger.

Det nasjonale spontanrapporteringsystemet

I den nasjonale bivirkningsdatabasen samles bivirkningsmeldinger fra helsepersonell og pasienter (såkalte spontanrapporter). Meldingene fra helsepersonell registreres ved RELIS, som også vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melderne. Vaksinebivirkninger meldt av helsepersonell håndteres ved FHI som registrerer og vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melder. FHI gir også individuelle råd for videre vaksinasjon. Legemiddelverket mottar elektroniske bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter og pårørende. Disse meldingene saksbehandles av Legemiddelverket, men det gis ikke individuell tilbakemelding til pasienter som melder bivirkninger, fordi pasienten er anonym. Den nasjonale bivirkningsdatabasen inneholder også meldinger om alvorlige bivirkninger som helsepersonell eller pasienter i Norge har meldt direkte til legemiddelprodusentene, og bivirkninger fra vitenskapelig litteratur meldt inn av produsent eller det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Legemiddelverket mottar også bivirkningsmeldinger knyttet til naturmidler og kosttilskudd i den nasjonale databasen. Disse meldingene videresendes til Mattilsynet som har hovedansvaret for forvaltning av omsetning av kosttilskudd i Norge.

Bivirkningsdatabasen drives av Legemiddelverket som har det overordnede ansvaret for legemiddelovervåkingen i Norge. Herfra videreformidles norske bivirkningsdata til internasjonale bivirkningsdatabaser hos Verdens helseorganisasjon (WHO) og Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Både på nasjonalt og på internasjonalt nivå vurderes bivirkningsmeldingene for å avdekke mulige bivirkningssignaler. Legemiddelverket legger vekt på arbeidet med å identifisere norske bivirkningssignaler. Hensikten er å fange opp alvorlige og uventede bivirkninger så tidlig som mulig.

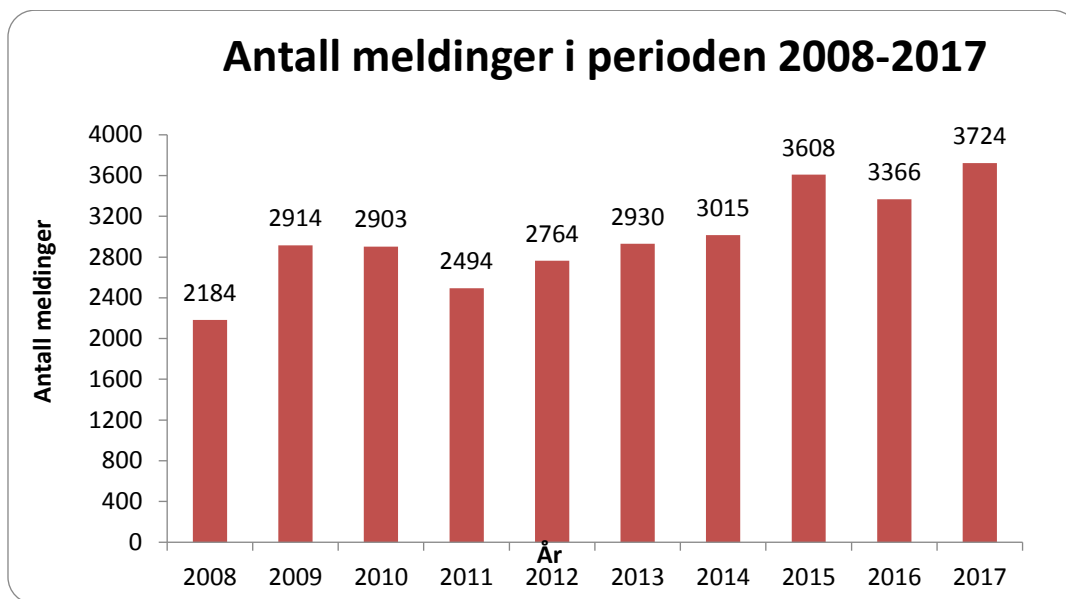
Når man tolker tallene i denne årsrapporten er det viktig å være klar over at spontanrapporteringsystemet ikke er etablert for å registrere *alle* bivirkninger som oppstår [1]. Det er spesielt nye, uventede og alvorlige bivirkninger som kan tilføre ny kunnskap - og som derfor er meldepliktige. Bivirkninger skal meldes ved mistanke om sammenheng med legemiddelbruk. En bivirkningsmelding innebærer derfor ikke at det er påvist noen årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning. Siden man ikke mottar meldinger om alle bivirkninger som faktisk forekommer, vil tallene heller ikke reflektere faktisk forekomst av en bivirkning. Tallene kan heller ikke benyttes til å sammenligne legemidlers bivirkningsprofil, fordi rapporteringsfrekvensen kan variere mye mellom ulike legemidler og påvirkes av en rekke andre forhold.

I oktober 2017 byttet Legemiddelverket bivirkningsdatabase. Arbeidet med å innføre nye rutiner pågår i 2018 og medfører at Legemiddelverket ikke har kunnet fjerne duplikater (melding om samme bivirkningshendelse mottatt fra ulike kilder) som har oppstått etter byttet. Tallene i rapporten må derfor tolkes med ekstra forsiktighet.

Antall meldinger og alvorlighet

Det ble registrert totalt 3724 bivirkningsmeldinger i 2017, en økning på nær 11 % fra 2016. Økningen er hovedsakelig forårsaket av flere meldte bivirkninger fra pasienter, samt fra gruppen «annet helsepersonell». Sistnevnte gruppe omfatter helsesøstre som primært melder inn bivirkninger av vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet. Vaksinemeldingene utgjør 24,7 % av alle bivirkningsmeldinger i 2017. Samtidig har nye rapporteringsregler for legemiddelindustrien, innført i slutten av november 2017, medført noe økning i produsentens meldingsvolum (se under).

Trenden de siste 10 årene er at antall meldinger stiger. Dette skyldes hovedsakelig at nye grupper, særlig pasienter og pårørende, melder stadig flere bivirkninger (Figur 1).



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2008-2017

Fordelingen mellom alvorlige, inkludert dødelige (Se ramme 1), og lite alvorlige meldinger de siste ti årene er vist i

siste ti årene er vist i

Tabell 1. Leger og tannleger har meldeplikt for uventede og alvorlige bivirkninger og nær halvparten av meldingene er alvorlige (46 %). Et stort antall meldinger fra pasienter og fra barnevaksinasjonsprogrammet vil ofte resultere i en høy andel lite alvorlige meldinger, fordi disse gruppene normalt melder om mindre alvorlige bivirkninger. Fra november 2017 har legemiddelprodusentene, grunnet endrede rapporteringskrav, også meldt inn lite alvorlige bivirkninger som enkeltmeldinger til myndighetene. Dette påvirker også alvorlighetsfordelingen, da de tidligere kun meldte de alvorlige.

Andelen bivirkningsmeldinger med dødelig utgang synker litt, og lå i 2017 på i underkant av 4 %, ett prosentpoeng lavere enn i 2016.

Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

En bivirkning som er dødelig, livstruende, som krever eller forlenger en sykehusinnleggelse, som medfører vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet, eller er en medfødt anomali/fødselsdefekt.

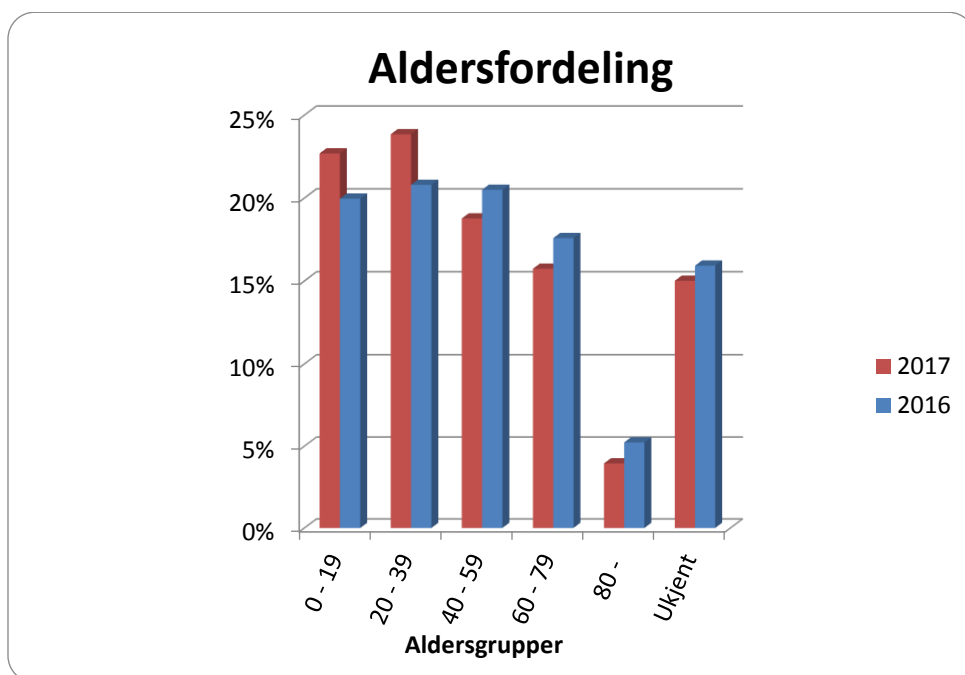
Tabell 1: Fordeling mellom dødelige, alvorlige og lite alvorlige meldinger 2008-2017

År	Totalt antall meldinger	Antall meldinger med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige (andel i %)	Lite alvorlige (andel i %)
2017	3724	148	46	54
2016	3363	166	52	48
2015	3608	179	49	51
2014	3015	154	55	45
2013	2930	145	64	36
2012	2764	145	61	39
2011	2494	144	57	43
2010	2903	127	51	49
2009	2914	127	46	54
2008	2184	123	46	54

Alders- og kjønnsfordeling

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen i 2017 hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler ikke legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. I den yngste aldersgruppen er legemiddelforbruket hovedsakelig knyttet til vaksiner, og antall meldinger har i stor grad sammenheng med velfungerende rutiner for innmelding av bivirkninger i barnevaksinasjonsprogrammet. Et høyt antall meldinger fra pasienter i aldersgruppen 20 – 49 år kan ha sammenheng med at en høyere andel i denne gruppen melder inn bivirkninger via den elektroniske pasientrapporteringsordningen. I 15 % av bivirkningsmeldingene er pasientens alder ikke angitt.

Kjønnsfordelingen er nokså stabil fra år til år. I 2017 var 63,2 % kvinner og 35,3 % menn (1,5 % ukjent). Det er ønskelig at alle bivirkningsmeldinger inneholder informasjon om alder og kjønn fordi dette øker nytteverdien av meldingene.



Figur 2: Oversikt over aldersfordelingen i 2016 og 2017.

Utfall av bivirkning

Bivirkningenes utfall er vist i Tabell 2. Bivirkninger meldes ofte før det endelige utfallet er kjent. I de fleste tilfellene får man heller ikke tilleggsopplysninger om det endelige utfallet. Likevel var 55 % av pasientene fullstendig restituert, restituert med ettervirkning eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

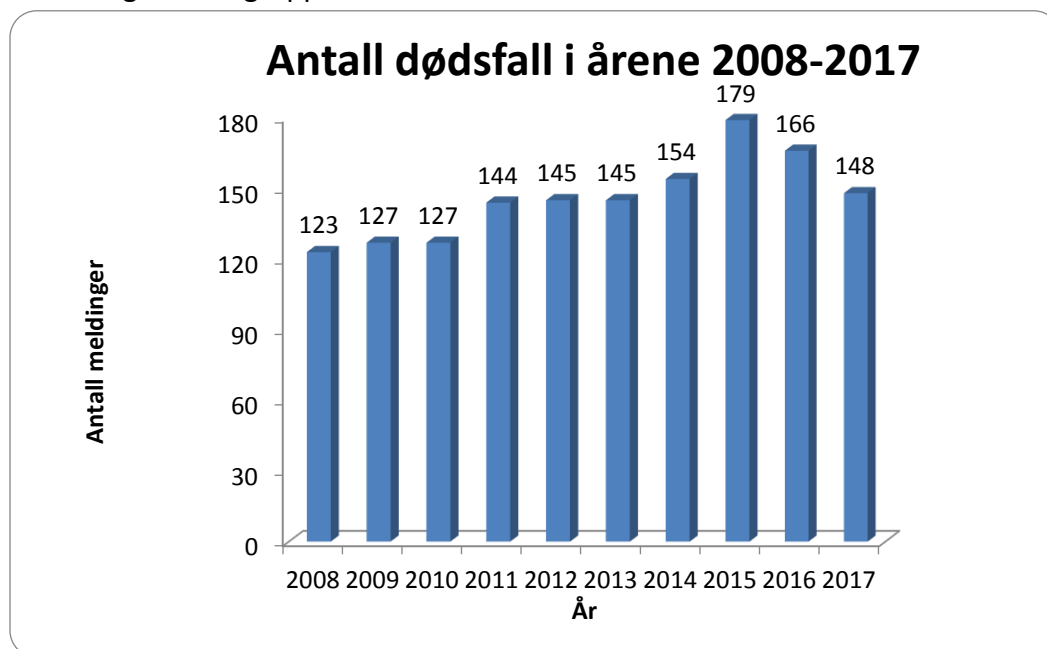
Tabell 2: Utfall/sluttresultat av hver bivirkning

	2017		2016	
	Antall bivirkninger	%	Antall bivirkninger	%
Restituert	4305	37	3817	36
I bedring	1931	16	1668	16
Restituert med ettervirkning	204	2	243	2
Dødelig utgang	275	2	228	2
Ikke restituert ved meldetidspunkt	2154	18	2181	20
Ukjent	2918	25	2613	24
Sum	11787*	100	10750*	100

*Summen av antall bivirkninger er høyere enn antall meldinger ettersom hver melding kan inneholde flere diagnoser/symptomer.

Meldinger med dødelig utfall

Legemiddelverket mottok 148 meldinger med dødelig utfall i 2017 (Figur 3). Andelen dødelige tilfeller er rett over 4 % (som er en nedgang fra 5 % i 2016). Som tidligere er det legemidler som virker på blod og bloddannende organer (ATC-gruppe B) som mistenkes å ha bidratt til flest dødsfall (43 % av meldte dødsfall). De fleste av disse dødsfallene er knyttet til behandling med blodfortynnende legemidler, som warfarin, rivaroksaban og apiksaban. Kreftlegemidler og legemidler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L) mistenkes som årsak til 36 % av dødsfallene. Legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) mistenkes å være forbundet med 16 % av dødsfallene, en markant nedgang fra 31 % året før. Denne kraftige nedgangen er primært knyttet til spesielt høyt antall meldte dødsfall for denne legemiddelgruppen i 2016.



Figur 3: Antall dødsfall i perioden 2008-2017

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Legemidler mot infeksjon (ATC-gruppe J) utgjorde i 2017 den klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (Tabell 3). Dette skyldes at gruppen inkluderer vaksiner der det mottas et høyt antall meldinger knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet. Samtidig har ATC-gruppe J også i år den laveste andelen alvorlige bivirkninger (23 %). Dette skyldes at alvorlige bivirkninger er sjeldnere for vaksiner. De fleste hendelsene etter vaksinasjon er milde og forbigående. Legemidler til behandling av sykdommer og tilstander i nervesystemet (ATC-gruppe N) samt kreftmidler og legemidler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L), følger deretter som de hyppigst mistenkte legemiddelgruppene. Den høyeste andelen

alvorlige bivirkninger (80 %) finner vi i gruppen med blodfortynnende legemidler (ATC-gruppe B).

Tabell 3: Mistenkte legemidler i bivirkningsmeldinger fordelt på ti hyppigst forekommende ATC-grupper

ATC-gruppe	2017		2016	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	1130	30	879	26
N – Nervesystemet	554	15	507	15
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	546	15	557	17
G – Urogenitalsystem og kjønns hormoner	388	10	363	11
B – Blod og bloddannende organer	243	7	284	8
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	193	5	164	5
C – Hjerte og kretsløp	186	5	146	4
M – Muskler og skjelett	143	4	207	6
R – Respirasjonsorganer	142	4	169	5
H – Hormoner til systemisk bruk (unntatt kjønns hormoner og insulin)	100	3	98	3

Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe)

Fordelingen av bivirkninger etter organsystem (Tabell 4) viser at de hyppigst meldte bivirkningene var av generell art, som uvelhet, smerter, feber og tretthet, samt lokalreaksjoner på injeksjonsstedet. Mange av disse meldingene gjelder reaksjoner etter vaksiner. I likhet med tidligere år er også reaksjoner som hodepine, svimmelhet og

kvalme, hjerneblødning og magesår ofte meldt. Til tross for variasjoner i meldingsgrunnlaget, er de ti organklassene der det rapporteres flest bivirkninger stabile.

Tabell 4: Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer

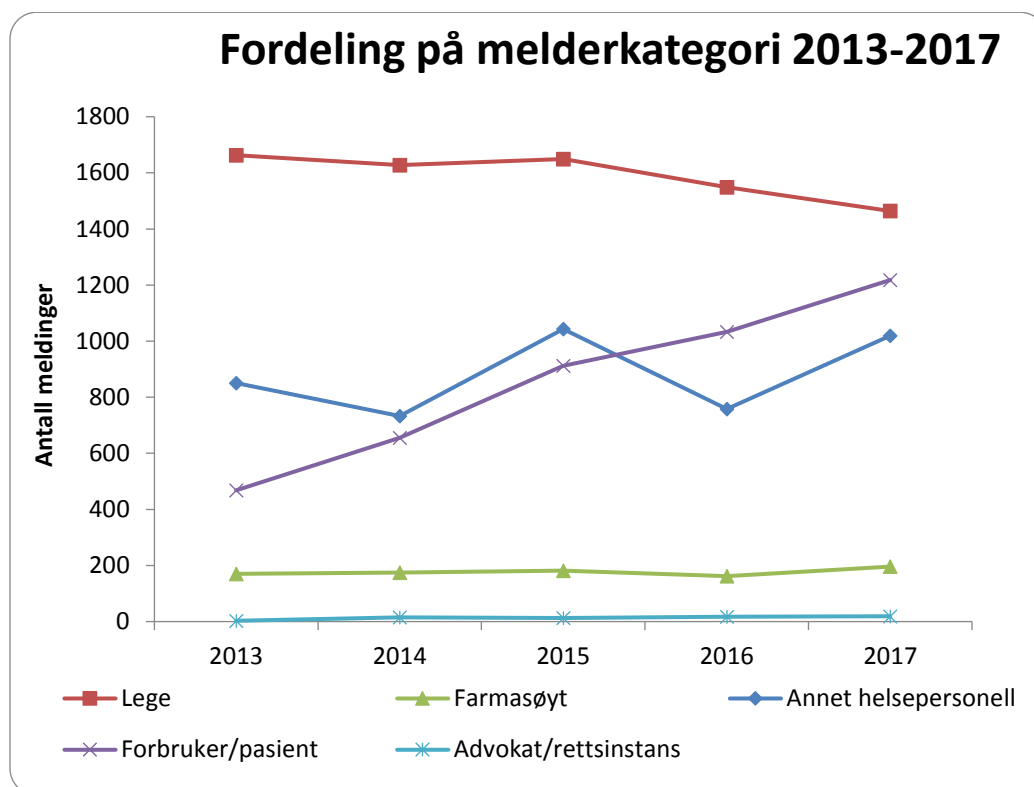
Organsystem	2017		2016	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	2335	20	1910	18
Nevrologiske sykdommer	1471	13	1410	13
Mage-tarmsykdommer	1448	12	1369	13
Hud- og underhudssykdommer	1071	9	1082	10
Psykiatriske lidelser	833	7	800	7
Skader og forgiftninger	639	5	509	5
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	590	5	708	7
Sykdommer i luftveiene	530	5	477	4
Undersøkelser	432	4	352	3
Infeksjoner og parasittære sykdommer	302	3	268	2
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	239	2	183	2
Øyesykdommer	225	2	233	2
Karsykdommer	221	2	193	2
Hjertesykdommer	218	2	200	2
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	209	2	185	2

Sykdommer i nyre og urinveier	158	1	111	1
Produktrelaterte hendelser	142	1	151	1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	132	1	118	1
Forstyrrelser i immunsystemet	124	1	104	1
Godartede og ondartede svulster	112	1	105	1
Sykdommer i øre og labyrint	101	1	69	1
Sykdommer i lever og galleveier	72	1	55	1
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	52	0	44	0
Sosiale forhold	44	0	26	0
Endokrine sykdommer	30	0	32	0
Kirurgiske og medisinske metoder	25	0	19	0
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	12	0	17	0
Sum	11767*	100	10730*	100

*Antallet bivirkninger er høyere enn antallet bivirkningsmeldinger fordi en rekke meldinger omfatter bivirkninger fra flere organsystemklasser.

Fordeling på melderkategori

Antallet meldinger fra leger gikk ned sammenlignet med tidligere år (Figur 4). Antall meldinger fra farmasøyter og advokat/rettsinstans er relativt stabile, mens antall meldinger fra pasienter har økt jevnt de siste fem årene. Antallet meldinger fra gruppen «annet helsepersonell» varierer noe fra år til år, men har økt fra 2016.



Figur 4: Fordeling på melderkategori i årene 2013 til 2017

Meldinger fra leger

Antallet bivirkningsmeldinger fra leger fortsetter å synke, slik det har gjort de siste tre årene (fra 1724 i 2015 til 1464 meldinger i 2017, og har ikke vært så lavt siden 2008. Andelen legemeldinger utgjør, som året før, godt under halvparten av bivirkningsmeldingene (39 %, Tabell 5). Av de 1464 bivirkningsmeldingene mottatt fra leger i 2017, ble 891 meldt via bivirkningssentrene og de resterende 573 meldt via legemiddelindustrien. Andelen legemeldinger mottatt henholdsvis direkte til bivirkningssentrene eller via legemiddelindustrien har vært nokså stabil de seneste årene.

Tabell 5: Fordeling på melderkategori (andel i %)

	Lege	Annet helsepersonell	Farmasøyt	Pasient	Advokat
2017	39,3	27,4	5,3	32,7*	0,5
2016	44,0	21,5	4,6	29,4*	0,5

*22,7 % er mottatt direkte fra pasient, mens de resterende 10 % er meldt via legemiddelprodusent

Elektronisk melding av bivirkninger

Legemiddelverket og bivirkningssentrene ønsker flere meldinger direkte fra helsepersonell. Disse meldingene inneholder ofte mest relevant informasjon som er spesielt nyttig i arbeidet for tryggere legemiddelbruk. Bivirkningssentrene kan også følge opp disse meldingene ved å kontakte melder for å innhente ytterligere informasjon.

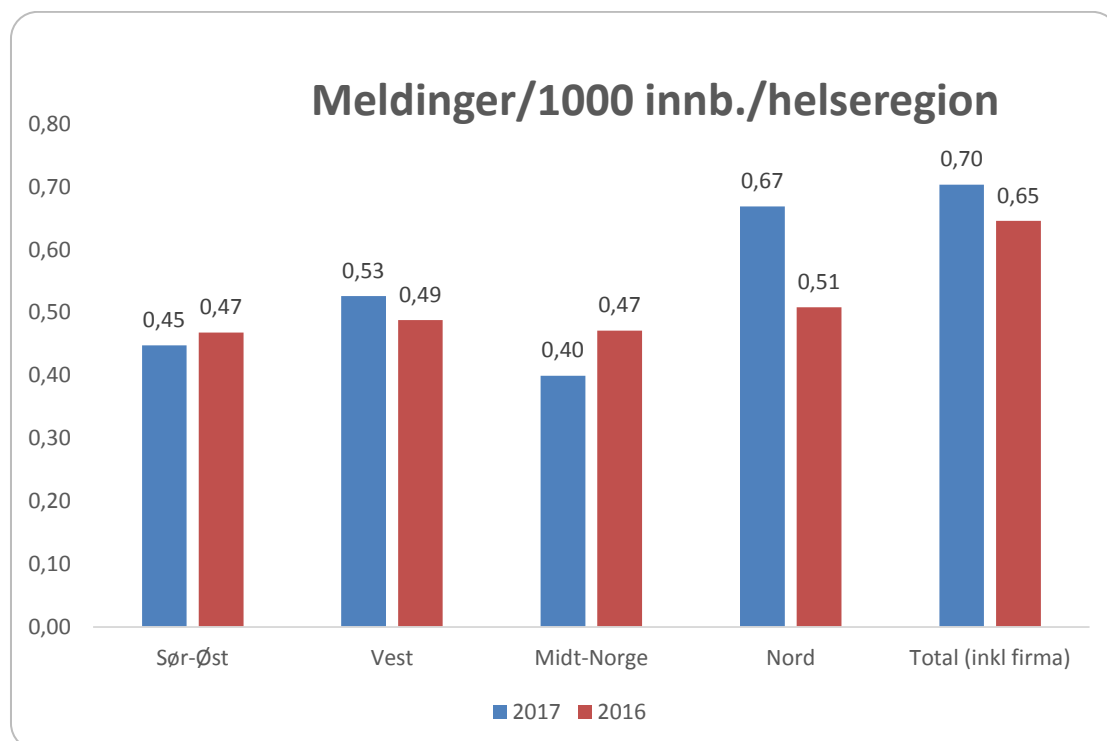
I dag meldes hendelser i helsetjenesten på ulike måter og det er ofte vanskelig å vite hvilken type hendelse som skal meldes hvor. En felles meldeløsning vil gjøre det enklere og mer effektivt for helsepersonell å melde, noe som igjen vil øke pasientsikkerheten.

I 2018 startet fase 1 av prosjektet *En vei inn*, som i regi av Helsedirektoratet, skal utvikle en felles meldeportal for uønskede hendelser i helsetjenesten. Elektroniske bivirkningsmeldinger er inkludert i dette prosjektet. I fase 1 utvikles det mulighet for å melde bivirkninger både via et nettbasert meldeskjema for legemiddelbivirkninger og via funksjonalitet i sykehusenes avvikssystemer. Utrullingen vil etter planen starte i november 2018.

Fordeling på helseregion

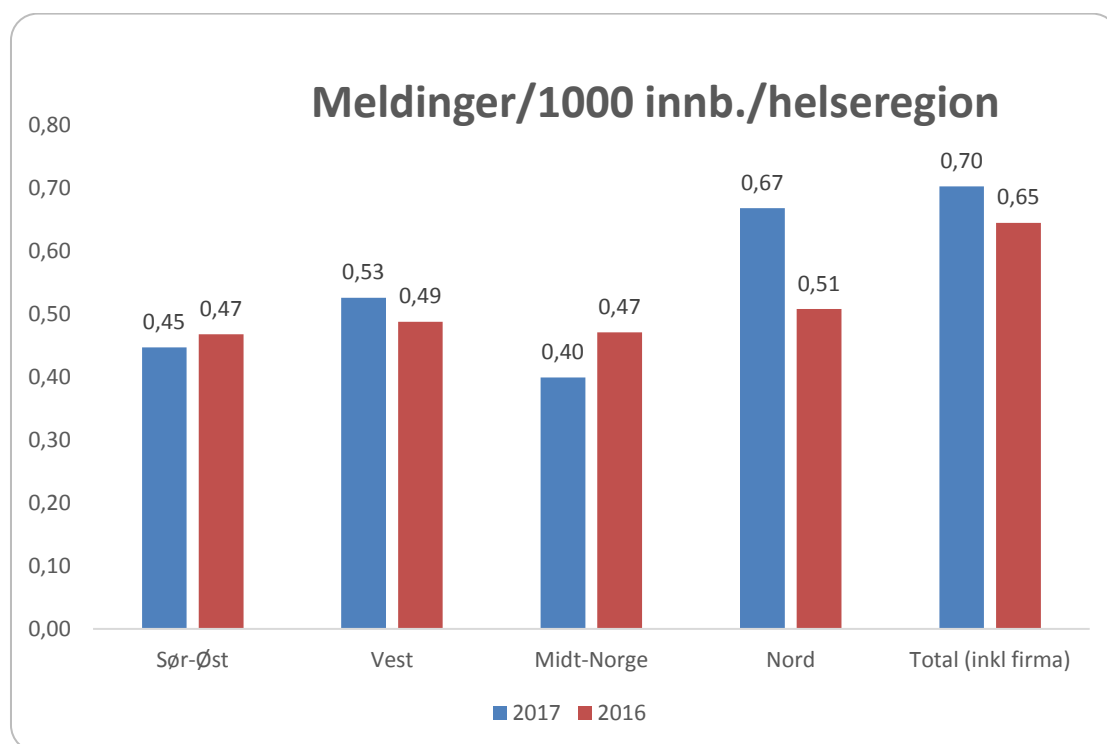
Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i

vist i



Figur 5. Et velfungerende spontanrapporteringsystem bør ha en meldefrekvens på minst 0,3 – 0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år, og alle helseregionene ligger over eller på dette nivået i 2017. Det har imidlertid vært en markant nedgang i antall meldinger for helseregion

Midt-Norge, slik at det der er 0,4 meldinger per 1000 innbyggere i 2017. Dette står i sterk kontrast til en tydelig økning i helseregion Nord, der man i 2017 fikk 0,67 meldinger per 1000 innbyggere, noe som viser en klar bedring i rapporteringen. Det er også noe økning i innmeldingen i helseregion Vest, mens det er en svak nedgang i helseregion Sør-Øst.



Figur 5: Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene for 2016 og 2017.

Landsgjennomsnittet (som også inkluderer meldinger mottatt via legemiddelprodusentene) var 0,7 per 1000 innbyggere i 2017 mot 0,65 året før. Dette vitner om et spontanrapporteringssystem som fungerer, men som krever fortsatt innsats for å holde meldefrekvensen høy i alle meldergrupper. Videre er det viktig å stimulere til bivirkningsrapportering, særlig i de helseregionene der meldefrekvensen er lavest. Det er også viktig å fortsatt informere om hvilke bivirkninger som er viktig å melde og hvilken nytteverdi disse meldingene har. Erfaring tilsier at kontinuerlig fokus på bivirkninger og bivirkningsrapportering blant helsepersonell, både lokalt og nasjonalt, er nødvendig for å opprettholde en høy meldefrekvens.

Oppsummering

Legemiddelverket mottar hvert år bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelindustri, som samlet brukes som grunnlag for arbeidet med å sikre at legemidler

er trygge å bruke for pasienter i Norge. Antall bivirkninger som meldes inn av leger er fallende, mens antallet fra andre helsepersonellgrupper er stabilt eller noe økende. Meldinger fra pasienter via det elektroniske pasientmeldeskjemaet på Legemiddelverkets nettsider øker for hvert år. Alle meldegrupper gir et viktig bidrag til bivirkningsarbeidet, og det er derfor viktig å opprettholde et høyt meldingsvolum – spesielt fra leger. Bivirkningssentrene og Legemiddelverket er opptatt av at både pasienter og helsepersonell melder bivirkninger, slik at man får et bredt og detaljert bilde av bivirkninger som oppstår. Det er ønskelig at helsepersonell melder bivirkninger til Legemiddelverket via bivirkningssentrene, fremfor å melde til legemiddelprodusentene. Grunnen er at disse meldingene ofte inneholder mer utfyllende informasjon og det er enklere å fremskaffe informasjon som mangler.

Aktiv overvåking av legemidler har stått sentralt også i 2017. Hensikten er å fange opp alvorlige og uventede bivirkninger så tidlig som mulig. Legemiddelverket har ansvar for å identifisere bivirkningssignaler i den norske bivirkningsdatabasen. Dette bidrar til å sikre best mulig kunnskap om bivirkninger av legemidlene og pasientgrupper med økt bivirkningsrisiko, noe som igjen bidrar til bivirkningsforebygging.

For at Legemiddelverket skal kunne fortsette å sikre at legemidler er trygge å bruke, er det avgjørende at Legemiddelverket (via bivirkningssentrene) mottar gode og utfyllende bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell. Det bør være så enkelt og effektivt som mulig å melde. Det er derfor gledelig at elektronisk melding av bivirkninger inngår i utviklingen av en felles elektronisk meldeportal for uønskede hendelser i helsetjenesten.

«Tenk bivirkning – meld bivirkning» er en oppfordring fra bivirkningssentrene og Legemiddelverket, for å stimulere til et fortsatt godt bivirkningsarbeid i Norge.

Kontakt

Ane Simensen

Område for legemiddelbruk
bivirkninger@legemiddelverket.no

Referanser

1. Statens legemiddelverk, *Generelt om bivirkningsmelding*, 16.06.2016, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/generelt-om-bivirkningsmelding> .