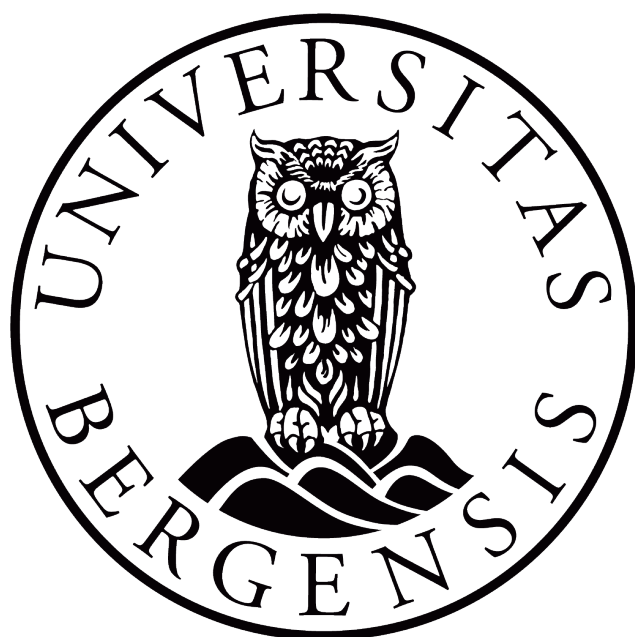


Antibiotika – forbruk og bivirkningsmeldinger i Norge 2012 – 2019

En oppfølging av Nasjonal strategi mot
antibiotikaresistens 2015 – 2020

Masteroppgave i farmasi
Ane Rosenberg



Senter for farmasi, Universitetet i Bergen (Klinisk institutt 2)

Mai 2020

Forord

Denne oppgava ble utført ved Nasjonal Kompetansetjeneste for Antibiotikabruk i Spesialisthelsetjenesten, Sjukehusapoteka Vest og Klinisk Institutt 2 ved Universitetet i Bergen.

De siste fem årene har gått altfor fort, spesielt det siste året. Min farfar, som nå er pensjonert lege, delte sin interesse for realfag med meg og inspirerte meg til å lære mer om naturvitenskapene. Han foreslo også at jeg skulle studere farmasi, og det har for meg vært et utrolig spennende og interessant studie.

Først og fremst vil jeg gi en stor takk til mine veiledere dr. Stig Harthug, dr. Brita Skodvin og farmasøyt Jannicke Slettli Wathne. Takk for god veiledning, tålmodighet, støtte og konstruktive tilbakemeldinger gjennom det siste året. Jeg har lært mye og det har vært en glede å jobbe med dere.

Jeg vil også gi en stor takk til farmasøyt Jenny Bergman ved RELIS Vest for uthenting av bivirkningsmeldinger til oppgaven, og mange gode innspill til gjennomføring og skriving av oppgava. Takk for tilgang til MedDRA Browser, som var til uvurderlig hjelp for meg. Jeg vil takke farmasøyt Hege Salvesen Blix ved Folkehelseinstituttet for tilgang til data over forbruk av antibiotika og gode innspill til tolkning av data. Takk til farmasøyt Marion Neteland for super hjelp med Excel og statistikk. Takk til spesialbibliotekar Randi Bolstad for hjelp med litteratursøk og tilgang til artikler.

Takk til mine studiekamerater ved farmasi kull 15 for ei flott studietid! Til slutt vil jeg takke venner og familie for støtte gjennom hele studiet.

Tusen takk!

Bergen, Mai 2020

Ane Rosenberg

Sammendrag

Bakgrunn: Utvikling av antibiotikaresistens akselereres ved bruk av antibiotika, og er et økende globalt problem. Et sentralt tiltak i arbeidet mot antibiotikaresistens er å redusere bruken av antibiotika, og spesielt bredspektrede antibiotika da de øker seleksjonspresset mer enn smalspektrede antibiotika. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015 – 2020 har et mål om å redusere det totale antibiotikaforbruket i Norge med 30 % sammenlignet med forbruket i 2012. Endret antibiotikabruk kan ha konsekvenser for pasientene, og det er viktig å overvåke dette. Antibiotika kan som alle andre legemidler forårsake bivirkninger, og endringer i forbruk av antibiotika kan derfor føre til endringer i meldte antibiotikarelaterte bivirkninger. Bivirkningsmeldinger er en kilde til informasjon om uheldige effekter av antibiotikabruk, og spiller en viktig rolle i kartlegging av sikkerheten rundt bruken av et legemiddel etter det har kommet på markedet. Det er derfor interessant å studere endringene i meldingene sammen med endringene i antibiotikaforbruket for å vurdere om meldingene kan benyttes som en informasjonskilde for overvåking av konsekvensene av endret antibiotikabruk. Dette er i tråd med den nasjonale strategien mot antibiotikaresistens der det ble satt et mål om å gjennomføre studier av konsekvenser av eventuelt for lav antibiotikabruk.

Hensikt: Hensikten med denne masteroppgaven var å kartlegge endringer i antibiotikaforbruk og bivirkningsmeldinger for antibiotika i Norge i perioden 2012 til 2019, undersøke hvorvidt det var en samvariasjon mellom disse variablene og om bivirkningsmeldinger kunne brukes til å evaluere konsekvenser av endret antibiotikabruk i Norge.

Metode: Forbrukstall for antibiotika i Norge 2012-2019 ble hentet ut av database for grossistbasert legemiddelstatistikk via Folkehelseinstituttet, og bivirkningsmeldinger relatert til både systemisk antibiotikabruk og all legemiddelbruk i Norge i samme periode ble hentet ut av bivirkningsdatabasen Vigitor via RELIS Vest. Dataene ble brukt til å kartlegge endringer i antibiotikaforbruk og antibiotikarelaterte bivirkningsmeldingene i perioden. Det ble utført korrelasjonsanalyser for å beregne samvariasjon mellom antibiotikaforbruk og meldte bivirkninger for de fem hyppigst rapporterte antibiotika i den samme perioden.

Resultater: I perioden fra 2012 til 2019 ble totalforbruket av antibiotika redusert med 22 % i Norge. Forbruket av alle gruppene av antibiotika ble redusert eller holdt seg relativt stabilt i

perioden, med unntak av kombinasjonen trimetoprim og sulfametoksazol og penicilliner i kombinasjon med betalaktamasehemmere som økte. De tre antibiotikagruppene som hadde høyest forbruk i samme periode var betalaktamaseømfintlige penicilliner, tetrasykliner og penicilliner med utvidet spekter. Det ble meldt inn totalt 2400 bivirkninger fordelt på 1053 antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger i samme periode. Av disse ble 40 % kategorisert som alvorlige, og de resterende 60 % som ikke alvorlige. Kombinasjonen sulfametoksazol og trimetoprim, fenoksymetylpenicillin og doksyzyklin var de hyppigst rapporterte antibiotika i perioden, og det ble rapportert flest bivirkninger som omhandlet mage og tarm, hud og nevrologiske sykdommer. Kvinner utgjorde den største andelen pasienter i meldingene, og spesielt aldersgruppen 20 til 39 år utmerket seg. Forbrukere var den eneste melderkategori der antallet meldinger økte hvert år i perioden, og 85 % av disse meldingene ble kategorisert som ikke alvorlige. Lege rapporterte omtrent likt antall meldinger hvert år, der 80 % var alvorlige bivirkninger. Til tross for at antibiotikaforbruket ble redusert i perioden, økte antallet bivirkningsmeldinger. Resultatene fra korrelasjonsanalysen viste at det var signifikant korrelasjon mellom forbruket av og antall meldinger for kun doksyzyklin og kombinasjonen sulfametoksazol og trimetoprim, men det var ikke konsistens i korrelasjonsdata.

Konklusjon: Til tross for at forbruket av antibiotika har blitt redusert fra 2012 til 2019, har antall bivirkningsmeldinger relatert til bruk av antibiotika hatt en stor økning i samme tidsperiode. Økningen skyldes i hovedsak meldinger fra forbrukere om bivirkninger kategorisert som «ikke alvorlige». Det var lite samvariasjon mellom antibiotikaforbruket og de antibiotikarelaterte bivirkningsmeldingene. Denne undersøkelsen har vist at denne metoden med bruk av dagens meldesystem for bivirkninger som kilde ikke var godt egnet til å evaluere konsekvenser av endret antibiotikaforbruk i Norge. Undersøkelsen har imidlertid gitt ny innsikt i meldte antibiotikarelaterte bivirkninger.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	3
Sammendrag	4
Innholdsfortegnelse.....	6
Forkortelser	9
1 Introduksjon	11
1.1 Antibiotika	11
1.1.1 Historie.....	12
1.1.2 Virkningsmekanismer	12
1.1.3 Retningslinjer.....	13
1.1.4 Bruk av antibiotika i og utenfor sykehus	15
1.1.5 Måling av antibiotikaforbruk i Norge	16
1.2 Antibiotikaresistens.....	17
1.2.1 Utvikling av antibiotikaresistens.....	17
1.2.2 Konsekvenser av antibiotikaresistens	19
1.2.3 Tiltak for å hindre spredning av antibiotikaresistens	19
1.2.4 Antibiotikaresistens i Norge	21
1.2.5 Oppfølging av strategi og handlingsplan mot antibiotikaresistens i Norge	22
1.3 Bivirkninger	24
1.3.1 Antibiotikarelaterte bivirkninger	24
1.4 Bivirkningsmeldinger	25
1.4.1 Spontanrapporteringssystemet	25
1.4.2 Viginor	26
1.4.3 Behandling av bivirkningsmeldinger	26

1.4.4 Bivirkningsmeldinger fra pasienter/forbrukere.....	27
1.4.5 Meldeplikt.....	27
1.4.6 Kategorisering av bivirkninger.....	28
2 Hensikt og metode.....	30
Bakgrunn for oppgaven.....	30
Hensikt.....	30
Målsettinger.....	30
Litteratursøk.....	31
Datagrunnlag.....	31
Datainnsamling.....	32
Databehandling.....	32
Statistiske analyser.....	34
Validering og kvalitetssikring.....	35
Etikk.....	35
3 Resultater.....	36
3.1 Antibiotikaforbruk i Norge.....	36
3.2 Bivirkningsmeldinger.....	38
3.2.1 Fordeling av kjønn og aldersgrupper.....	39
3.2.2 Rapporterte antibiotika.....	39
3.2.3 Rapporterte primære systemorganklasser.....	41
3.2.4 Melderkategorier.....	42
3.2.5 Bivirkningsmeldinger fra forbrukere/annet (ikke helsepersonell).....	44
3.2.6 Bivirkningsmeldinger fra leger.....	47
3.2.7 Bivirkningsmeldinger for gruppen kvinner 20 til 39 år.....	48
3.3 Relasjon mellom meldte bivirkninger og antibiotikaforbruk.....	51
3.3.1 Forbruk av og bivirkningsmeldinger for sulfametoksazol og trimetoprim.....	53

4	Diskusjon	56
4.1	Diskusjon av metode.....	56
4.2	Diskusjon av resultater.....	61
5	Konklusjon.....	69
6	Veien videre	70
7	Referanser	72

Forkortelser

AMR	Antimicrobial resistance / antimikrobiell resistens
ASP	Antibiotikasenteret for primærhelsetjenesten
ATC-kode	Anatomic Therapeutic Chemical Code / Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonskode
DDD	Definerte døgndoser
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control / Europeisk senter for sykdomsforebygging og -kontroll
EMA	European Medicines Agency / Europeisk legemiddelbyrå
FHI	Folkehelseinstituttet
KAS	Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Medisinsk ordbok for regulatoriske aktiviteter
NORM	Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober
RELIS	Regionalt Legemiddelinformasjonscenter
SLV	Statens legemiddelverk
SOC	System Organ Class / Systemorganklasse

SPC	Summary of Product Characteristics / Preparatomtale
WHO	World's Health Organization / Verdens Helseorganisasjon

1 Introduksjon

Antibiotika brukes til å behandle bakterielle infeksjoner, og spiller en nøkkelrolle på mange områder i moderne medisinsk behandling, ved å forebygge og behandle infeksjonskomplikasjoner (1). Dette gjelder blant annet innen kreftbehandling, transplantasjonsbehandling og profylakse ved ulike kirurgiske inngrep (1, 2). Utviklingen av antimikrobiell resistens (AMR) akselereres av all bruk av antibiotika. Antibiotika brukes til behandling av både mennesker og dyr, i landbruket og ved matproduksjon (3). I denne oppgaven fokuseres det på human bruk av antibiotika. Forbruk av antibiotika medfører en risiko for bivirkninger hos pasienten, en risiko som ansees akseptabel der nytten er vurdert til å være stor. Unødvendig bruk av antibiotika, for eksempel til bruk ved selvbegrensede virusinfeksjoner, eller ved for bredspektret behandling, kan også føre til bivirkninger hos pasienten, uten at man har tilsvarende nytte av behandlingen (4).

1.1 Antibiotika

Ordet «antibiotikum» kommer fra det latinske ordet «antibiosis», som betyr «mot liv» (5). Opprinnelig ble ordet brukt om stoff produsert av mikroorganismer som hemmer vekst av eller dreper andre mikroorganismer. I dag brukes ordet også for syntetisk fremstilte antimikrobielle midler (5).

Antibiotika er legemidler som hovedsakelig brukes til å behandle bakterielle infeksjonssykdommer, eller forebygge dem (1). Begrepene «antimikrobielle» og «antibakterielle» midler brukes mye om hverandre (3). Et «antibakterielt middel» (antibiotika) har kun effekt mot bakterier. «Antimikrobielle midler» er et bredere begrep, som brukes for å omtale en gruppe ulike midler som har virkning mot ulike mikrober, som virus, bakterier eller sopp. Denne oppgaven vil videre kun omhandle antibiotika.

1.1.1 Historie

Infeksjonssykdommer har lenge vært forsøkt kurert av mennesker, og man har blant annet funnet spor av dette helt tilbake til 1600-tallet i Peru da kinabark ble brukt i forsøk på å kurere malaria (5).

Mot slutten av 1800-tallet ble det første effektive «antibiotikum» introdusert, pyocyanase (5, 6). Dette stoffet viste seg å ha virkning mot kolera, tyfoidfieber, miltbrann og difteri, men var svært toksisk. Det var ikke før på 1900-tallet at arbeidet for å finne stoffer med antimikrobiell effekt virkelig vokste frem. I 1928 oppdaget forskeren Alexander Fleming penicillin, og i 1932 ble sulfonamidet prontosil oppdaget av Josef Klarer og Fritz Mietzsch (5). Penicillinet klarte man ikke å rense og produsere i større mengder før på 40-tallet, men det ble raskt tatt i bruk og reddet utallige liv under 2. verdenskrig da mange infeksjonspasienter ble kurert (7). Prontosil viste seg å ha effekt mot streptokokker i mus, og innen 1945 ble det fremstilt over tusen sulfonamider, der kun et fåtall kunne bli brukt i klinisk praksis (5). Sulfonamidene ble brukt mot tilstander som urinveisinfeksjoner og lungebetennelse.

Fra 40-tallet av ble det oppdaget flere viktige antibiotika og klasser av antibiotika, og flere av dem brukes den dag i dag (5, 6). Blant annet ble kloramfenikol, tetrasykliner, makrolider, cefalosporiner, karbapenemer, kinoloner og midler mot tuberkulose oppdaget på denne tiden (5). Dette kalles for antibiotikaens gullalder (5).

I de siste 30 årene har utviklingen av antibiotika nesten stoppet opp, da det har blitt utviklet kun to nye klasser av antibiotika i løpet av denne perioden; oxazolidinoner (linezolid) og sykliske lipopeptider (daptomycin) (8). Også mot disse midlene er det påvist resistens (8).

1.1.2 Virkningsmekanismer

Antibiotika kan deles inn i baktericide og bakteriostatiske antibiotika. Baktericide antibiotika dreper mikroben, mens bakteriostatiske antibiotika vil kun hemme veksten av den (9). De kan også deles inn etter virkningsmekanisme. Antibiotika har i hovedsak tre mål for antibakteriell effekt; hemming av syntese eller funksjon av celleveggen/cellemembranen, hemming av syntesen av deoksyribonukleinsyre (DNA) eller ribonukleinsyre (RNA), eller hemming av

proteinsyntese (3). Tabell 1 viser eksempler på ulike antibiotika og hvilke virkningsmekanismer de har.

Tabell 1 Eksempler på virkningsmekanismer for et utvalg av antibiotika (1).

Virkningsmekanisme	Antibiotika
Hemming av syntese eller funksjon av celleveggen eller cellemembranen	Betalaktamer - Penicilliner - Cefalosporiner - Karbapenemer - Monobaktamer Vankomycin
Hemming av syntesen av DNA eller RNA	Kinoloner Sulfonamider Trimetoprim Metronidazol
Hemming av proteinsyntese	Tetrasykliner Aminoglykosider Makrolider Klindamycin Kloramfenikol

DNA = deoksyribonukleinsyre, RNA = ribonukleinsyre.

1.1.3 Retningslinjer

For å sikre at pasienter får god og effektiv behandling med antibiotika, med minst mulig bivirkninger og resistensutvikling, er det behov for faglige retningslinjer (10). I Norge har Helsedirektoratet lovfestet mandat til å utgi nasjonale retningslinjer, som blir gitt på områder der det er stor variasjon i praksis eller faglig uenighet (11).

Ved utvikling av retningslinjene er det lagt vekt på å velge midler som er virksomme mot mikroben som forårsaker den aktuelle infeksjonen, men som i minst mulig grad er resistensdrivende (12). Retningslinjene gir kunnskapsbaserte råd og anbefalinger, og bidrar til å holde ved like den gunstige situasjonen vi har i Norge med tanke på AMR (13).

Det er to nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika, en for bruk i sykehus og en for bruk i primærhelsetjenesten (14). Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP) og Helsedirektoratet er utgiver av retningslinjene for bruk i primærhelsetjenesten, mens Helsedirektoratet alene er utgiver for retningslinjene for bruk av antibiotika i sykehus (12, 15). Retningslinjene for sykehusene har blitt utarbeidet av arbeidsgrupper sammensatt av legespesialister fra ulike disipliner innen alle de regionale helseforetakene (16). Retningslinjene for primærhelsetjenesten er utarbeidet av arbeidsgrupper bestående av en akademisk allmennpraktiker og en sykehusspesialist eller organspesialist som har ansvaret for de enkelte kapitlene (12).

Både retningslinjene for bruk av antibiotika i primærmedisin og i sykehus er delt inn i kapitler og underkapitler som gir råd om forskjellige infeksjonsdiagnoser (15, 17). Det gis råd og anbefalinger for valg av antibiotika, råd om standardregimer for dosering og ofte behandlingens lengde for de ulike indikasjonene. Retningslinjene gir også råd om alternative doseringer ved kontraindikasjon mot standardregimet, og alternative valg av antibiotika ved AMR. Man kan finne råd om for eksempel symptomer, etiologi, diagnostikk, og behandling av spesielle pasientgrupper som barn, gravide og ammende, og pasienter med nedsatt nyrefunksjon (17). Retningslinjene baserer seg på kunnskapsoppsummeringer, andre lands retningslinjer, vitenskapelige artikler og behandlingserfaringer (16). Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) er det graderingssystemet Helsedirektoratet anbefaler for å gradere kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget til anbefalingene i retningslinjene (12, 13). Dette graderingssystemet brukes for at leseren skal kunne vurdere kvalitet på dokumentasjon og styrke på anbefalinger (13). Etersom Norge har mer gunstige resistensforhold enn mange andre land, vil de norske retningslinjene avvike fra retningslinjer i disse landene.

1.1.4 Bruk av antibiotika i og utenfor sykehus

I Norge i 2018 ble 84 % av antibiotika brukt i allmennpraksis, og 8 % i sykehus (18). Tannleger forskriver 5 % av antibiotika i primærhelsetjenesten.

Bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten

I 2018 utgjorde gruppen av penicilliner den største andelen av antibiotikaforbruket målt i definerte døgndoser (DDD) i den norske primærhelsetjenesten med 53 % av forbruket, etterfulgt av tetrasykliner med 26 %, og makrolider og linkosamider med til sammen 9 % (18). Fenoksymetylpenicillin, doksisyklin og pivmecillinam utgjorde tilsammen 54 % av det totale forbruket målt i DDD i Norge det samme året. I Norge er det yngre barn (0 – 9 år), unge kvinner og de eldre (+65 år) som bruker mest antibiotika (18). Forbruket varierte mellom fylkene.

Det er store forskjeller i forskrivning av antibiotika internasjonalt, men generelt sett fordeler forbruket i de forskjellige aldersklassene seg på samme måte som i Norge (3). Penicilliner er, også i likhet med Norge, den gruppen antibiotika som brukes mest, men bruken av de andre gruppene varierer mye fra land til land (3). Det er en nord-sør og øst-vest gradient i forbruket av antibiotika i Europa, der det brukes mest i Sør- og Øst-Europa (19).

Bruk av antibiotika i sykehus

Penicilliner var den mest brukte gruppen antibiotika i norske sykehus i 2018, med ca. 50 % av bruken målt i DDD (18). Cefalosporiner var den nest største gruppen og utgjorde 18 % av bruken målt i DDD. Forbruket av bredspektrede antibiotika var i 2018 redusert sammenlignet med forbruket i 2012. Det er store forskjeller i bruk av ulike grupper antibiotika blant norske sykehus, uten at det kan forklares med forskjeller i pasientsammensetning (18).

I sykehus i USA, Australia og andre europeiske land brukes det også mest penicilliner, deretter fulgt av kinoloner, cefalosporiner, karbapenemer og monobaktamer (3). Man ser også, i motsetning til Norge, en økning i bruk av mer bredspektrede antibiotika som tredje og fjerde generasjons cefalosporiner, karbapenemer, og betalaktam-antibiotika i kombinasjon med betalaktamasehemmere (3).

1.1.5 Måling av antibiotikaforbruk i Norge

Opplysninger om salg av både antibiotika og andre legemidler i Norge, kan finnes i databasen for grossistbasert legemiddelstatistikk (20). Disse dataene omfatter salg av reseptfrie og reseptbelagte legemidler til blant annet apotek og sykehjem, og andre som har tillatelse til å omsette legemidler (21). Norske sykehus benytter salgsstatistikk fra «Sykehusapotekenes Legemiddelstatistikk» (SLS) for å følge eget antibiotikaforbruk over tid (22). Ettersom flere virksomheter i Norge nå innfører elektronisk kurve vil det åpne seg muligheter for enda tettere oppfølging.

DDD – Definert Døgdose (Defined Daily Dose)

I databasen for grossistbasert legemiddelstatistikk oppgis salget av antibiotika i DDD eller i DDD/1000 innbyggere/døgn (21). En definert døgdose defineres som: «*den antatte gjennomsnittlige døgdose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne*» (23). For antibiotika til systemisk bruk er hovedindikasjonen hovedsakelig moderat alvorlige infeksjoner, og i noen tilfeller, alvorlige infeksjoner (24).

Det blir tildelt kun én DDD per anatomiske terapeutisk kjemisk klassifikasjonskode (ATC-kode) og administrasjonsvei, som fastsettes av World Health Organization (WHO) Collaborating Centre i Oslo (25). I ATC-klassifiseringssystemet tildeles alle de ulike aktive stoffene en unik kode, og grupperes på basis av det organet/organsystemet de har effekt på, og av deres kjemiske, farmakologiske og terapeutiske egenskaper (26). I primærhelsetjenesten måles antibiotikabruk hovedsakelig i DDD/1000 innbyggere/år, mens i spesialisthelsetjenesten brukes det DDD/1000 liggedøgn.

Denne måleenheten gir et estimat av forbruket, og gjør det enklere å sammenligne legemiddelforbruk på nasjonal og internasjonalt nivå (23, 25). Det gjør det også mulig å undersøke endringer i legemiddelbruk over tid og å vurdere effekten av regulatoriske intervensjoner i forskrivningsmønster (25).

1.2 Antibiotikaresistens

En antibiotikaresistent bakterie er en bakterie som naturlig har, eller har utviklet, mekanismer som gjør at den ikke er følsom for en eller flere typer antibiotika (27). Konsekvensen er at infeksjoner blir vanskeligere å behandle og forebygge. Noen bakterier vil utvikle resistens mot flere typer antibiotika, og dette kalles multiresistens (28). Dette fører til at behandlende lege har et enda mindre utvalg av antibiotika til disposisjon og vil gjøre infeksjonen enda vanskeligere å behandle. Typiske antibiotikaresistente bakterier som utgjør store trusler er meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomycinresistente enterokokker (VRE), ekstendert spektrum betalaktamase-holdige bakterier (ESBL), gramnegative stavbakterier, og multiresistent tuberkulose (MDR-TB) (29, 30). Antibiotikaresistente bakterier er et globalt problem, og i 2012 erklærte WHO at dette er en av de største helsetruslene vi i dag står ovenfor (2, 8).

1.2.1 Utvikling av antibiotikaresistens

Bruk av antibiotika fører til seleksjon av resistente bakterier, og øker risikoen for spredning av resistensgener til andre bakterier og miljøer (31). Antibiotika vil drepe eller svekke de følsomme bakteriene og derfor gi de resistente bakteriene gode vekstvilkår (27). Desto mer antibiotika som brukes, desto høyere blir andelen antibiotikaresistente bakterier. Man skiller mellom naturlig forekommende og ervervet resistens hos bakterier (32). Noen bakterier er naturlig resistente for visse typer antibiotika, for eksempel er anaerobe bakterier naturlig resistente mot aminoglykosider (33).

Som nevnt tidligere vil all bruk av antibiotika bidra til utviklingen av AMR, men det er spesielt de bredspektrede antibiotika som øker seleksjonspresset da de har virkning på flere bakterier enn de smalspektrede midlene (2, 34). Det er derfor viktig å ta i bruk mer smalspektret antibiotika når det er indisert, og bruke de bredspektrede antibiotika kun når det er strengt nødvendig. Tabell 2 viser oversikt over inndelingen av smalspektrede, bredspektrede og øvrige antibiotika.

Tabell 2 Oversikt over inndeling av foretrukne, resistensdrivende og øvrige antibiotika. Inndelingen av antibiotika er lik den i Helse Vest sin rapport over antibiotikaforbruk 2012 – 2019 (35)

Gruppe	ATC-kode	Antibiotika
Foretrukne / smalspektrede antibiotika	J01CA	Penicilliner med utvidet spekter
	J01CE	Betalaktamaseømfintlige penicilliner
	J01CF	Betalaktamaseresistente penicilliner
	J01EE01	Sulfametoksazol og trimetoprim
	J01GB	Andre aminoglykosider
Resistensdrivende /bredspektrede antibiotika	J01CR	Kombinasjon av penicilliner, inkl. betalaktamasehemmere
	J01DC	2. generasjons cefalosporiner
	J01DD	3. generasjons cefalosporiner
	J01DH	Karbapenemer
	J01FF01	Klindamycin
	J01MA	Fluorokinoloner
	J01XA	Glykopeptidantibakterielle midler
	J01XA01	Vankomycin (IV)
	J01XX08	Linezolid
Øvrige antibiotika	A07AA09	Vankomycin (PO)
	J01AA	Tetrasykliner
	J01DB	1. generasjons cefalosporiner
	J01DI	Andre cefalosporiner og penemer
	J01FA	Makrolider
	J01XB	Polymyksiner
	J01XD	Imidazolderivater
	J01XX	Andre bakterielle midler (ekskl. J01XX05 – metenamin)
	P01AB01	Metronidazol (PO)

IV – intravenøs, PO – peroral, ATC - anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjon

1.2.2 Konsekvenser av antibiotikaresistens

Økende forekomst av AMR vil føre til at behandling av infeksjonssykdommer som vi i dag anser som ufarlige vil være mindre effektive og ta lenger tid, og vil kunne føre til økt risiko for komplikasjoner, økt morbiditet og mortalitet (36). I verste fall vil infeksjonene med antibiotikaresistente bakterier være umulige å kurere og føre til død (8, 37). Infeksjonsrisikoen ved flere medisinske behandlinger vil øke og, som nevnt tidligere, gjøre det vanskeligere å utføre for eksempel kreft- eller transplantasjonsbehandlinger (28). Det vil for samfunnet kunne medføre redusert produktivitet og økte behandlingstkostnader.

1.2.3 Tiltak for å hindre spredning av antibiotikaresistens

Antibiotikastyring

Det er viktig å innføre systematiske tiltak som legger til rette for god og riktig bruk av antibiotika. Det forskrives mest antibiotika i primærhelsetjenesten, og det er da viktig at man øker kunnskapsnivået hos leger og annet helsepersonell om bruk av antibiotika og utvikling av AMR (38). De bør også ha god kjennskap til og som hovedregel følge de nasjonale faglige retningslinjene for bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten. Gjennomgang av og tilbakemeldinger på egen forskrivningspraksis på gruppenivå har vist seg å være et effektivt tiltak (39).

I sykehus har antibiotikastyringsprogram blitt innført i land over hele verden for å få optimalisert antibiotikabruken (39). Antibotikastyring har vist seg å ha gunstig effekt på blant annet reduksjon i forskrivning av antibiotika, redusert varighet av behandling, redusert liggetid, redusert dødelighet og redusert sykkelighet (3). Det finnes flere definisjoner på hva antibiotikastyring er, og et eksempel er (fritt oversatt fra engelsk) «*det optimale valget av, dosering av og varighet av antimikrobiell behandling, som resulterer i det beste kliniske utfallet for behandlingen og forebygging av infeksjon, med minimal toksisitet og minimal påvirkning på resistensutviklings*» (3).

Offentlig oppmerksomhet

Et viktig tiltak for å redusere bruken av antibiotika er å gjennomføre informasjonsarbeid der målet er å øke kunnskapen blant befolkningen om smittevern som rutiner for håndhygiene og hva man selv kan gjøre for å begrense antibiotikaforbruket (3, 39).

Overvåking

Overvåkning av AMR er en viktig del av arbeidet mot AMR ved å tilrettelegge for innsikt i AMR-trender (3). Informasjon om lokale AMR-forhold kan brukes videre til å identifisere og evaluere tiltak og retningslinjer som er satt i verk å fremme nøktern antibiotikabruk og godt smittevern, og deretter forbedre dem.

Smittevern

Smittevern er en essensiell del i arbeidet for å begrense spredningen av AMR (3, 29). En infeksjon unngått er en infeksjon mindre å behandle. Generelle smittevernrutiner i sykehus innebærer blant annet god hånd- og hostehygiene, godt renhold og desinfeksjon av overflater og utstyr, eventuelt bruk av engangsutstyr, bruk av personlig beskyttelsesutstyr som for eksempel hansker og munnbind og riktig avfallshåndtering (40).

Vaksinasjon

Bruk av vaksiner kan indirekte føre til lavere antibiotikaforbruk (39, 41). For eksempel har økt bruk av pneumokokkvaksine ført til lavere forekomst av lunge- og ørebetennelser hos barn (39). Det er derfor viktig at den høye vaksinasjonsdekningen i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge opprettholdes eller økes. Opprettelse av tilsvarende vaksinasjonsprogram for voksne vil også kunne redusere forbruket av antibiotika (39, 41). Dette kan også beskytte andre personer, spesielt personer som er i risikogrupper, for alvorlige infeksjonssykdommer (39). Økt vaksinasjonsdekning av sesonginfluensa vil ikke bare gi redusert forekomst av influensa, men også redusert forekomst av bakterielle sekundærinfeksjoner som ofte må behandles med antibiotika (2).

Innovasjon

For å få mer presis diagnostikk for infeksjonssykdommer er det nødvendig å utvikle og ta i bruk nye og bedre diagnostiske metoder, som kan gi hurtig og pålitelig identifisering av ulike mikrober (2, 3). Dette vil medføre mer gunstig antibiotikabehandling, og vil redusere unødvendig bruk.

Til tross for økt utvikling av AMR, har utviklingen av nye antibiotika som nevnt tidligere nesten stoppet opp i de tre siste årene, og det er behov for forskning og utvikling innen dette fagområdet (8, 39). Da antibiotika skal brukes kun når det er strengt tatt nødvendig og over kort tid, regnes ikke dette feltet som særlig lønnsomt (42). Det er derfor behov for nye økonomiske modeller som stimulerer legemiddelindustrien til å satse på utviklingen av nye antibiotika (43).

1.2.4 Antibiotikaresistens i Norge

AMR overvåkes i Norge via Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM), der formålet er å kunne kartlegge for utbredelse og forekomst av AMR, og for å kunne gjøre rede for endringer over tid (29, 44, 45). Denne statistikken vil videre kunne brukes til å fremme forskning om mikrobers utvikling og evaluere effekter av tiltak mot antibiotikaresistens.

Ifølge NORM-rapporten 2018 er forekomsten av AMR hos bakterier fra dyr, mat og mennesker fortsatt lav når man sammenligner med mange andre land (18). Dette er på grunn av lavt og fordelaktig antibiotikaforbruk, og effektive tiltak i arbeidet mot AMR. Disse resultatene viser at tiltakene iverksatt for å forebygge AMR i helsesektoren virker (18).

Sammenlignet med andre land har Norge lav forekomst av MRSA ved mikrober hos mennesker (29). Det er imidlertid en økning i tilfeller av VRE, ESBL-holdige bakterier og AMR hos gramnegative bakterier i Norge (29).

1.2.5 Oppfølging av strategi og handlingsplan mot antibiotikaresistens i Norge

For å opprettholde den gunstige situasjonen Norge er i nå, må vi fortsette å jobbe med tiltakene for å forebygge AMR (28). Det er viktig at antibiotika brukes riktig og kun når det er nødvendig, for at det også i framtiden skal være en effektiv behandlingsmetode mot alvorlige infeksjonssykdommer (39). I juni 2015 la regjeringen frem Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015 – 2020 (2). Denne strategien angir mål for arbeidet mot utvikling og spredning av AMR i Norge fram mot år 2020, og ulike tiltak for å oppnå disse målene. Hovedmålene i denne strategien er å redusere den totale bruken av antibiotika, riktigere bruk av antibiotika, øke kunnskapen om AMR, samt at Norge skal være en pådriver i internasjonalt samarbeid for å motvirke AMR (2). I målene for helsesektoren fremheves det blant annet at det skal gjennomføres studier av sykdomsbyrde ved AMR, konsekvenser av eventuelt for lavt antibiotikabruk, og effekt av smitteverntiltak. Den nasjonale handlingsplanen mot antibiotikaresistens i helsetjenesten følger opp den nasjonale strategien og viser hvilke tiltak Helse- og omsorgsdepartementet vil iverksette for å nå disse målene (39). Den viser også tiltak rettet mot befolkningen, fastleger, spesialisthelsetjenesten, kommunale helseinstitusjoner, og tannhelsetjenesten.

Tiltak i spesialisthelsetjenesten

I norske sykehus er den største utfordringen ved bruk av antibiotika høyt forbruk av bredspektrede antibiotika (39). I den nasjonale handlingsplanen er det satt et eget mål for sykehusene der man ønsker at forbruket av de bredspektrede midlene karbapenemer, 2. og 3. generasjons cefalosporiner, kinoloner, og penicilliner med betalaktamasehemmere skal reduseres med 30 % innen utgangen av 2020 sammenlignet med forbruket av de samme gruppene i 2012 (39). Et annet mål i Handlingsplanen var at alle sykehus skulle innføre antibiotikastyringsprogram som skulle sikre at seleksjonen av resistente bakterier begrenses ved at hver pasient får optimal behandling med antibiotika (39). Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS) ble brukt som en faglig støttespiller for utviklingen av disse programmene.

Ifølge NORM-rapporten 2018 ble det i norske sykehus brukt 10% mer antimikrobielle midler i 2018 enn i 2012 (18). Bruken av bredspektrede antibiotika, derimot, ble redusert fra 26 % av det totale antallet DDD i 2012 til 21 % i 2018. Denne utviklingen med redusert bruk av bredspektrede antibiotika er gunstig med tanke på utvikling av AMR i Norge. Dette tyder også på at en større andel smalspektrede antibiotika brukes framfor bredspektrede antibiotika, som også er fordelaktig.

Tiltak i primærhelsetjenesten

I primærhelsetjenesten er økning av kunnskapen om AMR og fornuftig forskrivning av antibiotika hos forskrivere og annet helsepersonell et viktig tiltak i arbeidet mot AMR. Dette har blitt gjort ved at programmer og intervensjoner som kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter på individnivå (KUPP), Riktigere antibiotikabruk i sykehjem i kommunene (RASK) og Riktigere antibiotikabruk i kommunene (RAK) ble innført. Disse var rettet mot leger og annet helsepersonell for å forbedre antibiotikaforskrivning i primærhelsetjenesten (46-48). Forskrivning av vent-og-se-resepter, der forskriver gir pasienten resept på antibiotika men ber pasienten vente og se om de blir bedre i løpet av noen dager før de henter den, kan hjelpe til å redusere forbruket ytterligere (4, 49). Statens legemiddelverk (SLV) og ASP lagde også varsler om utvikling av AMR ved forskrivning av makrolider og kinoloner i de elektroniske pasientjournalene (50, 51). I 2018 og i 2019 ble det sendt ut «kjære helsepersonell»-brev om økt risiko for bivirkninger ved forskrivning av kinoloner da det hadde blitt rapportert alvorlige bivirkninger som rammet hjertet, muskler, skjelett og nervesystemet (52, 53).

Et av tiltakene beskrevet i Handlingsplanen er at retningslinjene for behandling med antibiotika bør kontinuerlig oppdateres, da evidensgrunnlaget og forekomsten av AMR stadig er i endring (39). Det bør også fremmes bruk av smalspektrede antibiotika framfor bredspektrede antibiotika, da mer smalspektrede antibiotika påvirker færre typer bakterier og bidrar i mindre grad til resistensutvikling (29).

1.3 Bivirkninger

En bivirkning defineres som en uønsket effekt av et legemiddel brukt i vanlige doser, og gjelder alt fra milde og kortvarige bivirkninger til alvorlige og potensielt dødelige bivirkninger (54). Dette gjelder uavhengig om legemiddelet ble brukt i henhold til markedsføringstillatelsen, og omfatter også skadelig og utilsiktet virkning ved blant annet feilbruk, misbruk, overdosering og behandling utenfor godkjent bruksområde (55, 56). Ikke bare virkestoffet i legemiddelet kan forårsake bivirkninger, men også hjelpestoffene (55). Selv om alle legemidler potensielt kan forårsake en eller flere bivirkninger, vil ikke alle brukere oppleve det. Dette avhenger av individuelle forhold og dose. Eksempler på individuelle forhold som kan disponere for bivirkninger er polyfarmasi og redusert nyre-, lever- og hjertefunksjon (55).

For alle legemidler gjelder det at bivirkninger som oppleves hyppigst er bivirkninger som affiserer hud, mage- og tarmsystemet, sentralnervesystemet, lever, nyrer og bloddannende organer (55). Dette kan for eksempel være hudutslett, kløe, diaré, kvalme, hodepine, nyre-/leversvikt, og takykardi.

1.3.1 Antibiotikarelaterte bivirkninger

Antibiotika kan som alle andre legemidler gi bivirkninger, men generelt sett er de trygge å bruke og alvorlige bivirkninger forekommer sjeldent (57). Som oftest vil bivirkningene være milde og reversible, men noen kan være mer alvorlige og irreversible som for eksempel ototoksisitet ved bruk av aminoglykosider (33).

Mage- og tarmbivirkninger som kvalme, oppkast og diaré er hyppig rapporterte ved all bruk av antibiotika, men vanligst ved bruk av blant annet makrolider, tetrasykliner og nitrofurantoin (57). Hudreaksjoner som urticaria er også hyppig rapporterte ved antibiotikabruk, men som oftest forårsaket av penicilliner som amoksisillin og ampicillin (57). Bruk av antibiotika, spesielt bredspektret antibiotika, kan bidra til ubalanse i normalfloraen i tarmene hos brukeren og medføre overvekst av bakterien *Clostridium difficile* (9, 58). Dette kan gi pasienten alvorlig pseudomembranøs kolitt, som igjen kan medføre ytterligere behov for antibiotikabehandling.

Visse typer antibiotika gir høyere risiko for nyre- og leverbivirkninger (57). Personer med allerede nedsatt nyrefunksjon, hypovolemi og høy alder har høyere risiko for å utvikle nyresvikt ved bruk av antibiotika. Aminoglykosider er eksempel på en gruppe av antibiotika som gir økt risiko for nyreskade, og makrolider, tetrasykliner og sulfonamider er eksempler på midler som kan gi leverskade (33, 57, 59). I Norge har det vært en diskusjon rundt retningslinjenes brede anbefaling av økt bruk av blant annet aminoglykosider som gentamicin, da man er redd for at en større andel pasienter skal utvikle akutt nyreskade (60). Antibiotika kan også føre til hematologiske bivirkninger som nøyтроpeni og eosinofili, men dette er særlig ved langtidsbehandling betalaktamantibiotika i høye doser (57). Også nevrotoksiske bivirkninger som nevropati, kramper og ototoksisitet har blitt assosiert med bruk av antibiotika (57).

Antibiotika er den legemiddelgruppen som hyppigst gir allergiske reaksjoner hos brukere (57). Til tross for at omtrent 10 % av pasienter opplyser om at de har penicillinallergi, forekommer anafylaktiske reaksjoner kun hos 15-40 av 100 000 brukere.

1.4 Bivirkningsmeldinger

Melding ved mistanke om bivirkninger er viktig for å oppdage sjeldne bivirkninger og interaksjoner etter at legemiddelet har kommet på markedet (61). For å kunne melde er det tilstrekkelig at det er mistanke om at et legemiddel har forårsaket en bivirkning. Både pasienter, helsepersonell og legemiddelindustri kan melde bivirkninger. Det er internasjonale krav til hva en bivirkningsmelding skal ha av opplysninger, deriblant informasjon om pasienten, melderens, mistenkt legemiddel og minst én bivirkning (61). Dette gjør at norske bivirkningsmeldinger, som sendes til en internasjonal database for bivirkninger, vil bidra til å øke kunnskapen om legemidlers sikkerhet (61).

1.4.1 Spontanrapporteringsystemet

Bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og industri kalles også for spontanrapporter (62). Spontanrapporteringsystemet spiller en viktig rolle i kartlegging av sikkerheten rundt

bruken av et legemiddel, og har som hensikt å registrere nye, uventede og alvorlige bivirkninger (61).

Kliniske studier utført før legemidler kommer på markedet inkluderer testing av sikkerhet ved bruk av ulike legemidler. Deltakerne i studiene er oftest kun en liten, frisk og homogen gruppe mennesker, og studiene er utført under kontrollerte forhold og over en kortere periode (61, 63). En fordel med spontanrapportering er derfor at man potensielt kan dekke en større del av populasjonen, få observasjoner under normale forhold og ha lengre overvåkingstid, noe som også gjør det mulig å oppdage langtidsbivirkninger.

Spontanrapportering har også noen begrensninger, deriblant underrapportering (63). Det er estimert at kun 6% av alle bivirkninger rapporteres, som gjør det vanskeligere å vurdere sikkerheten ved bruk av et legemiddel (63, 64).

1.4.2 Viginor

Viginor er den norske nasjonale bivirkningsdatabasen og forvaltes av SLV (65). Den ble utviklet av SLV i samarbeid med de regionale legemiddelinformasjonssettene (RELIS), og innført i oktober 2017 (66). Denne bivirkningsdatabasen er tilpasset den nye internasjonale standarden for bivirkningsmeldinger, og det er dermed lagt til rette for å kunne dele data internasjonalt. Det blir da også bedre muligheter for å utarbeide statistikk og å gjøre forskning. Her samles alle bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelindustri. Databasen inneholder også bivirkninger fra vitenskapelig litteratur (65).

1.4.3 Behandling av bivirkningsmeldinger

Bivirkningsmeldingene sendes inn til SLV sin nasjonale bivirkningsdatabase, Viginor, og saksbehandles deretter enten av RELIS, SLV eller Folkehelseinstituttet (FHI) (62). Meldinger fra helsepersonell registreres og saksbehandles ved RELIS, og meldinger fra pasienter og pårørende saksbehandles av SLV. FHI håndterer bivirkninger relatert til vaksiner som er meldt inn av helsepersonell.

Meldingene sendes så videre til EudraVigilance, som er bivirkningsdatabasen til det europeiske legemiddelbyrå (EMA), og deretter videre til WHO sin bivirkningsdatabase VigiBase (61).

Data fra bivirkningsmeldingene kan ikke brukes til å vurdere frekvensen av de ulike bivirkningene, da ikke alle bivirkninger som forekommer meldes (65). Ettersom meldefrekvensen kan variere fra et legemiddel til et annet, kan disse meldingene heller ikke brukes til å sammenligne ulike legemidlers bivirkningsprofiler.

1.4.4 Bivirkningsmeldinger fra pasienter/forbrukere

Fra 1. mars 2010 fikk norske pasienter mulighet til å melde inn bivirkninger til Legemiddelverket via MinID på internett (67, 68). I 2012 foreslo EMA at pakningsvedlegg og preparatomtale (SPC) skulle inneholde en obligatorisk tekst der pasienten skal oppfordres til å melde fra om bivirkninger til de ulike nasjonale meldesystemene (69). Dette ble tatt inn i norsk regelverk via Forskrift om legemidler 21. november 2013 (70).

Årsaken til at man åpnet opp for dette er at bivirkningsmeldinger fra pasienter gir en mer detaljert beskrivelse av bivirkningene og hvordan de har påvirket deres daglige liv (63, 71). Disse meldingene erstatter ikke, men heller komplementerer og styrker meldingene fra helsepersonell. Kvaliteten på meldinger fra pasienter diskuteres fortsatt, og spesielt hvorvidt meldingene fra pasientene tilfører ny og nødvendig informasjon (63).

1.4.5 Meldeplikt

Både helsepersonell og pasienter har muligheten til å melde ved mistanke om at et legemiddel har ført til en bivirkning, men i henhold til forskrift om system for rapportering av bivirkninger av legemidler har helsepersonell også en plikt til å melde mistenkte bivirkninger til SLV, RELIS og FHI (56). Inntil ny forskrift trådte i kraft 1. januar 2020, hadde kun behandlende leger og tannleger meldeplikt, mens annet helsepersonell som farmasøyter og sykepleiere, ble kun oppfordret til å melde (72). Meldeplikten gjelder ved mistanke om at et legemiddel har ført til dødelige eller livstruende skader, varige alvorlige følger, samt ved nye eller uventede bivirkninger.

1.4.6 Kategorisering av bivirkninger

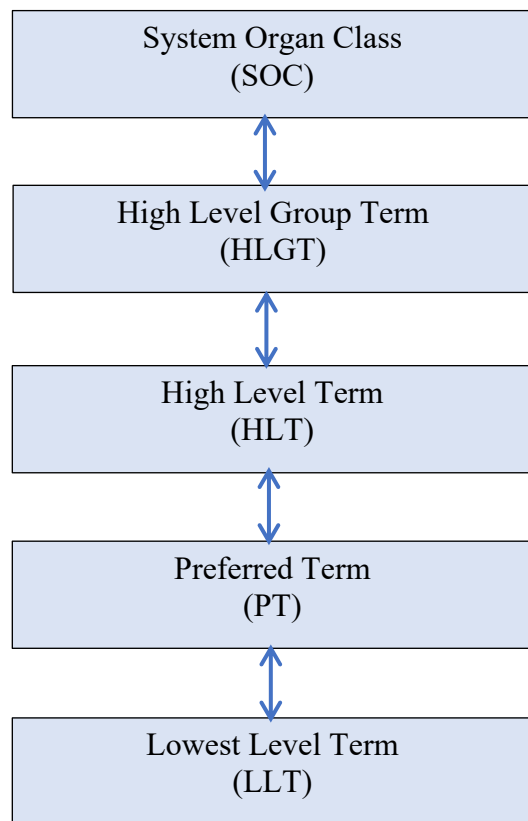
Alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger

Meldte bivirkninger kategoriseres som enten en alvorlig eller en ikke alvorlig bivirkning. En alvorlig bivirkning defineres som: «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» (62). Denne kategoriseringen gjøres enten automatisk, for eksempel dersom melder krysser av i meldingen at bivirkningen har ført til sykehusinnleggelse, eller manuelt etter vurdering av RELIS, SLV og FHI som behandler bivirkningsmeldingene. Meldingene kategoriseres ut ifra EMA sin liste «Important Medical Event Terms List» (73).

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) er en standardisert medisinsk hierarkisk terminologi som ble implementert i 1999 i regi av Det internasjonale råd for harmonisering av tekniske krav til legemidler til mennesker (ICH) (74, 75). Denne terminologien brukes til registrering og dokumentasjon av legemiddelbivirkninger. MedDRA-terminologien brukes også til overvåkning av legemidlers sikkerhet, og legger til rette for konsekvent dataauthenting, analyse og sammenligning av data (74, 75).

Dette hierarkiet består av 5 nivåer som strekker seg fra; «Lowest Level Term» til «System Organ Class (SOC)» (figur 1). Bivirkningsmeldingene rapporteres inn på «Lowest Level Term» eller «Preferred term» og data aggregeres opp i «System Organ Class», som er det høyeste nivået med mer generelle termer.



Figur 1: Oversikt over MedDRA sin hierarkiske terminologi for bivirkninger, basert på figur 2-1 Structural hierarchy of the MedDRA Terminology (75). MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA sine 27 SOC-er organiseres etter etiologi, manifestasjonssted eller hensikt (76). Alle bivirkninger kan kategoriseres under én eller flere forskjellige systemorganklasser; for eksempel kan «vaginal candidiasis» klassifiseres under både «infeksjoner og parasittære sykdommer» og «lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer». For å unngå «dobbelteiling» blir alle bivirkninger knyttet til én primær SOC (75).

2 Hensikt og metode

Bakgrunn for oppgaven

I kampen mot antibiotikaresistens har norske myndigheter og fagmiljø arbeidet for å redusere unødig bruk av antibiotika. I primærhelsetjenesten er hovedmålet å redusere totalforbruket med 30 % i perioden fra 2012 til 2020, mens i sykehus er målet å redusere forbruket av bredspektrede antibiotika med 30 % i samme periode.

Bivirkninger er en negativ effekt av antibiotikaforbruk og vi trenger mer kunnskap om bivirkningsmeldinger relatert til antibiotika i Norge. Ett av tiltakene i Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens er å evaluere hvilken effekt arbeidet med mer nøktern antibiotikabruk har. Endring i antibiotikaforbruk kan potensielt føre til en endring i meldte bivirkninger og det er behov for å studere denne problemstillingen.

Hensikt

Hensikten med denne masteroppgaven var å kartlegge endringer i antibiotikaforbruk og bivirkningsmeldinger for antibiotika i Norge i perioden 2012 til 2019, undersøke hvorvidt det var en samvariasjon mellom disse variablene og om bivirkningsmeldinger kan brukes til å evaluere konsekvenser av endret antibiotikabruk i Norge.

Målsettinger

Målsettingene for denne studien var å

- a) kartlegge endringer i bruk av antibiotika til systemisk behandling i Norge fra 2012 til 2019
- b) kartlegge endringer i antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger i Norge fra 2012 til 2019
- c) undersøke samvariasjon mellom antibiotikaforbruket og de antibiotikarelaterte bivirkningene i Norge i samme periode
- d) undersøke hvorvidt data om bivirkningsmeldinger kan brukes til å evaluere konsekvenser av endret antibiotikabruk i Norge

Litteratursøk

I arbeidet med bakgrunnskunnskap til studien og for å kunne sammenligne våre resultater med tidligere funn, ble det utført litteratursøk. Litteratursøket ble gjort i databasen PubMed og søkeordene som hovedsakelig ble brukt var: «antibiotic», «antibacterial agent», «antimicrobial agent», «antibacterial stewardship», «antimicrobial stewardship», «antimicrobial stewardship program», «adverse reaction», «adverse event», «drug reaction», «side effects», «positive effects», «negative effects», «benefits», «harms», «unintended consequences», «mortality», «morbidity», «system organ class», «patient reporting», «spontaneous report», «spontaneous report system», «consumption», «use», «trends», «increase», «decrease» og «restricted»

Disse søkeordene ble brukt i forskjellige kombinasjoner. Også artikler som dukket opp i PubMed sine forslag til lignende artikler ble brukt, samt relevante artikler i referanselistene til artikler ble gjennomgått. Kun artikler på norsk og engelsk ble inkludert i litteratursøket, og det ble ikke gjort noen begrensninger i tidsperiode.

Datagrunnlag

Studien inkluderte forbruksstatistikk for antibiotikabruk og antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger, heretter omtalt som «antibiotikameldinger», fra primær- og spesialisthelsetjenesten i Norge i perioden 2012-2019. Den inkluderte også data for totalt antall bivirkningsmeldinger for alle legemidler i Norge i samme periode.

Data for antibiotikameldingene og salgstall for antibiotika inkluderte ATC-kodene J01 – antibakterielle midler til systemisk bruk, A07AA09 – vankomycin (PO) og P01AB01 – metronidazol (PO), og ekskluderte ATC-kode J01XX05 – metenamin (PO).

Tidsperioden som ble studert var fra 1. januar 2012 til 31. desember 2019.

Datainnsamling

Det ble hentet ut data for det totale forbruket av antibiotika til systemisk behandling fra databasen for grossistbasert legemiddelstatistikk via Folkehelseinstituttet. Tallene omfattet bruk av antibiotika for hele landet og representerte bruk i både primær- og spesialisthelsetjenesten. For disse data brukte vi variablene: år, ATC-kode/antibiotika, totalt forbruk målt i DDD, og totalt forbruk målt i DDD/1000 innbyggere/døgn.

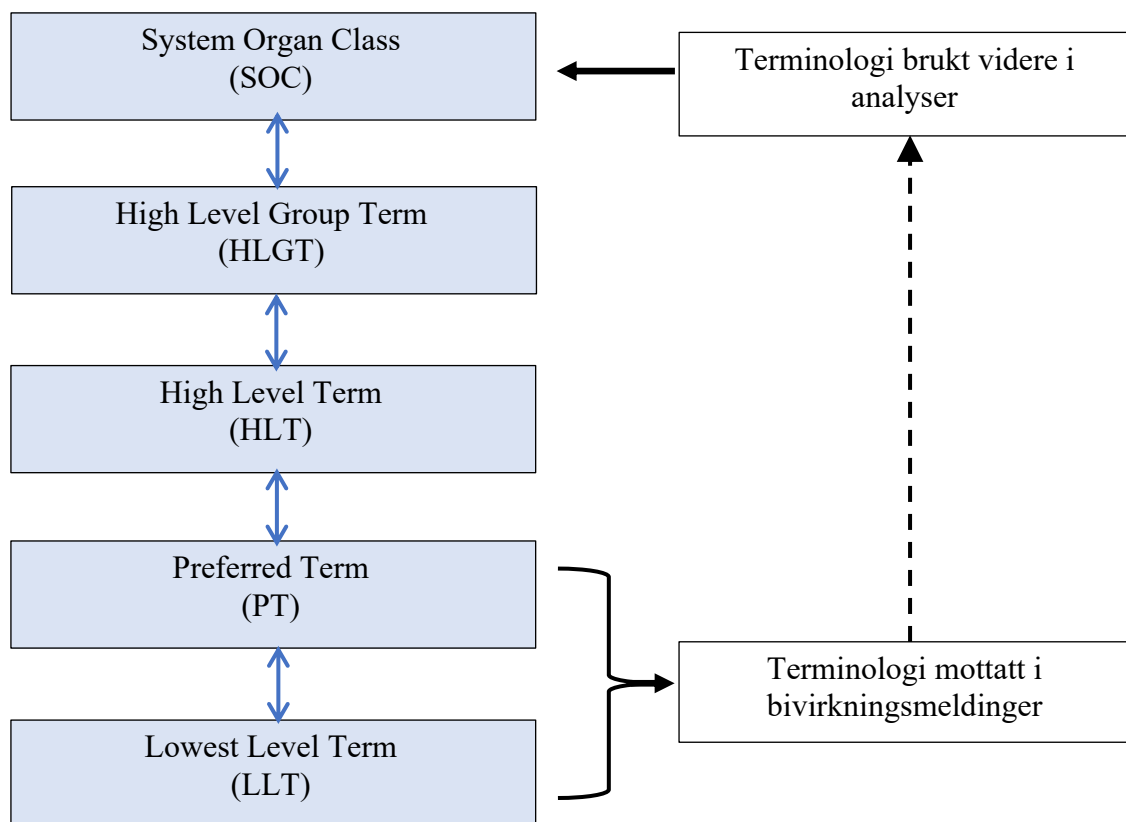
Det ble også hentet ut anonyme bivirkningsmeldinger relatert til systemisk bruk av antibiotika fra bivirkningsdatabasen Viginor av RELIS Vest. Bivirkningsmeldingene inneholdt følgende variabler: år, kjønn, alder, fylke, sykehus, melderkategori, alvorlighetsgrad, ATC-kode, antibiotika, om antibiotikumet ble brukt i kombinasjon med andre antibiotika/legemidler, bivirkning (kategorisert i primær SOC), sluttresultat og årsaksvurdering. RELIS Vest hentet også ut totalt antall bivirkningsmeldinger for alle legemidler i Norge fra 2012 til 2019 fra Viginor.

Databehandling

Data over salgstall for antibiotika i Norge 2012 til 2019 ble hentet ut i et eget Excel-ark fra databasen for grossistbasert legemiddelstatistikk via Folkehelseinstituttet. Anonyme bivirkningsmeldinger ble hentet ut av RELIS Vest fra Viginor for perioden 2012 til 2019, og ble tilsendt i pdf-format i en Excel-fil. Disse dokumentene ble først gått igjennom for å identifisere og ekskludere duplikater, da meldinger som inneholdt flere enn ett antibiotika dukket opp flere ganger i dokumentet. Da disse dokumentene kom i pdf-format, måtte alle data i alle variablene som er beskrevet over manuelt bli trukket ut og plottet over i et eget Microsoft Excel-ark versjon 16. RELIS Vest hentet så ut totalt antall bivirkningsmeldinger fra Viginor for samme periode. Dette kom i et eget dokument som også måtte overføres til Excel.

De rapporterte antibiotikabivirkningene var kodet om av henholdsvis RELIS eller SLV til standardisert informasjon ved bruk av «Lowest Level Term» eller «Preferred Term» for å passe med MedDRA sin terminologi. Termene for hver enkelt bivirkning ble så manuelt kategorisert videre til sine respektive primære SOC ved hjelp av søk i MedDRA Browser (se figur 2 og tabell 3). Da antallet av bivirkninger rapportert i meldingene varierte fra én til 27, ble det

besluttet at maksimalt fem bivirkninger skulle videreføres til det nye Excel-arket. Dette ble gjort for å opprettholde oversikt over datamaterialet. I bivirkningsmeldingene med mer enn fem rapporterte bivirkninger prioriterte vi de mest alvorlige bivirkningene og de som lignet på hverandre, og dermed kunne kategoriseres i samme SOC. Det ble diskutert og oppnådd konsensus mellom studenten og to veiledere med ulike fagbakgrunn (infeksjonsmedisiner og klinisk farmasøyt) hvilke bivirkninger som skulle prioriteres ved hver enkelt melding med mer enn fem bivirkninger.



Figur 2: Oversikt over oppbygging av MedDRA sin hierarkisk terminologi for bivirkninger, og hvilken terminologi mottatt i bivirkningsmeldinger og hvilken terminologi brukt i analyser, basert på figur 2-1 Structural hierarchy of the MedDRA Terminology (75). MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

Tabell 3 viser eksempler på noen av de hyppigst rapporterte primær SOC i bivirkningsmeldingene, og eksempler på hva slags bivirkninger som kategoriseres under disse klassene.

Tabell 3 Utvalg av noen primære systemorganklasser og eksempler på bivirkninger som havner under disse klassene.

Primær systemorganklasser	Eksempler på bivirkninger kategorisert som «preferred term» eller «lowest level term»
Mage- og tarmsykdommer	Diaré, kvalme, oppkast, magesmerter, svelgevansker
Hud- og underhudsykdommer	Urticaria, kløe, angioødem, rødhet, tørr hud
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, nevropati, nummenhet, smaksforstyrrelser, svimmelhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hevelse, feber, smerter IKAS, utmattelse, redusert allmenntilstand
Sykdommer i luftveiene	Dyspné, hoste, bronkospasme, heshet, sår hals
Undersøkelser	Økt enzymnivå, økt CRP, økt antall hvite blodceller, økt blodsukker, økt hjerterytme

IKAS – Ikke klassifisert annet sted, CRP – C-reaktivt protein

Statistiske analyser

Statistiske analyser samt bearbeiding av og grafisk fremstilling av data ble utført ved bruk av Microsoft Excel versjon 16. Deskriptiv statistikk, som for eksempel måling av frekvenser og beregning av gjennomsnitt, ble brukt for å gi en oppsummering av demografiske data for pasientene som inngår i meldingene, hvem som melder, hvilke antibiotika som meldes, og for å se eventuelle endringer over tid. Deskriptiv statistikk ble også bruk for å beskrive endringer i forbruket av forskjellige typer antibiotika over tid. For de fem antibiotika med flest bivirkningsmeldinger ble det utført korrelasjonsanalyse der korrelasjonskoeffisienten og p-

verdi ble beregnet for å undersøke om det var samvariasjon mellom antall meldte bivirkninger og forbruk av antibiotika i studieperioden.

Validering og kvalitetssikring

Plotting og kategorisering av data fra bivirkningsmeldingene ble validert. Dette ble gjort ved at veileder tok stikkprøver av bivirkningsmeldingene som ble bearbeidet (ca. 10%) og kontrollerte dem opp mot de originale filene fra Viginor. Data for legemiddelstatistikk ble brukt videre i analysene slik de ble hentet ut av databasen.

Etikk

Studenten har kun hatt tilgang til anonyme pasientopplysninger fra bivirkningsdatabasen og forbruksstatistikk på populasjonsnivå.

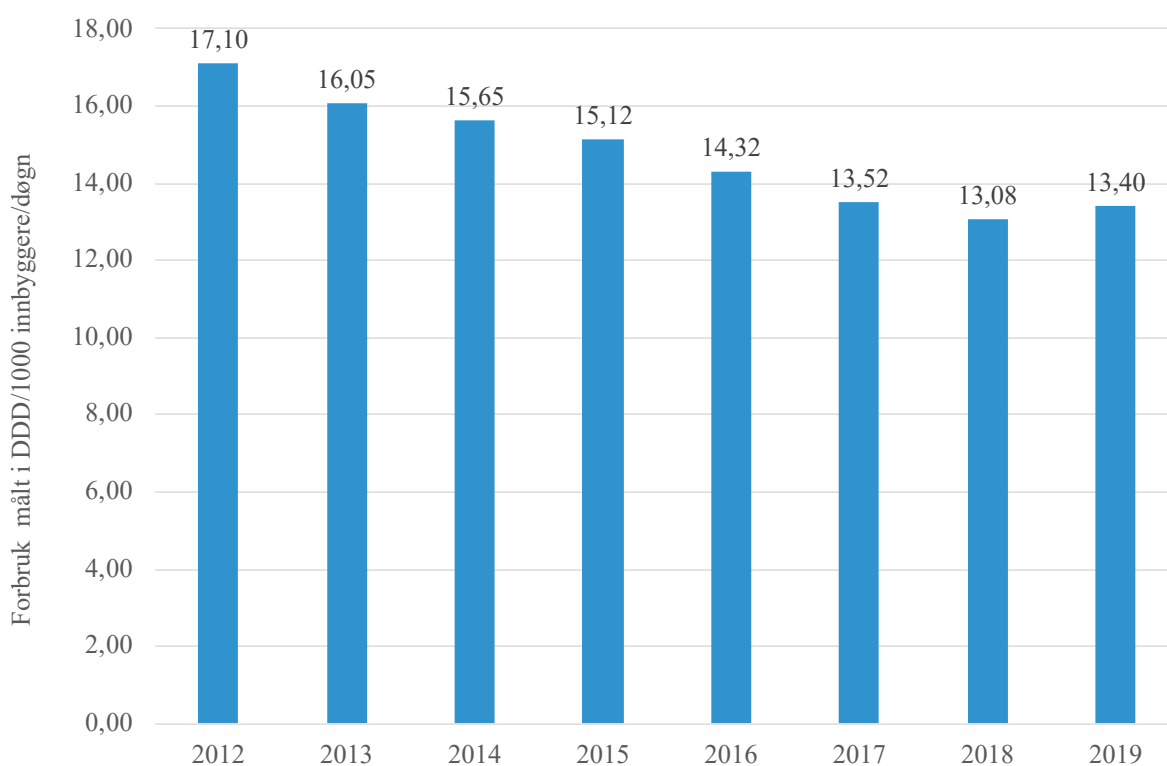
I databasen for grossistbasert legemiddelstatistikk samles det kun inn informasjon om legemiddelet, kunden (for eksempel et apotek) og grossisten (21). Det vil derfor ikke kunne hentes ut sensitive opplysninger om sluttbrukerne. Ettersom bivirkningsmeldingene kan inneholde opplysninger som vil kunne gjøre det mulig å identifisere pasienten, behandler SLV alle opplysninger om melder og pasienter omtalt i meldingene konfidensielt i databasen Viginor (77).

Dersom bivirkningsmeldingene skal inneholde opplysninger som navnet, adressen eller personnummeret til den personen meldingen angår, må melder ha pasientens samtykke før den sendes inn (78). Dersom pasienter ønsker å melde bivirkninger selv, må de logge inn med elektronisk ID via ID—porten (79). Disse bivirkningsmeldingene anonymiseres før de sendes videre til EMA til database (61).

3 Resultater

3.1 Antibiotikaforbruk i Norge

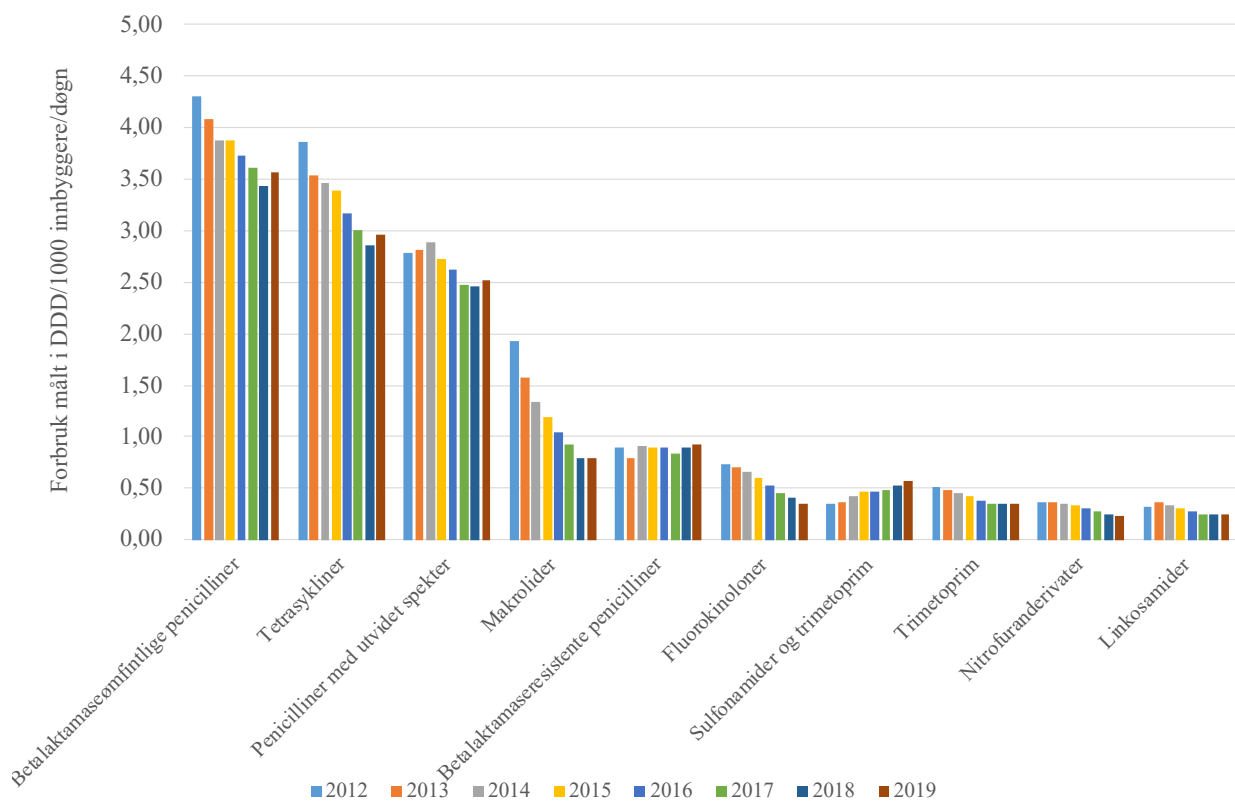
I figur 3 kan man se at det totale forbruket av antibiotika ble redusert for hvert år, med unntak av i 2019 da forbruket økte med 2,4 % sammenlignet med 2018. Forbruket har fra 2012-2019 blitt redusert med 22 % totalt sett.



Figur 3: Det totale forbruket av antibiotika i Norge 2012-2019 målt i definerte døgndoser (DDD)/1000 innbyggere/døgn

Det var høyest forbruk av gruppene betalaktamaseømfintlige penicilliner (J01CE), tetrasykliner (J01AA) og penicilliner med utvidet spekter (J01CA) i denne perioden (figur 4). Innad i gruppene var det henholdsvis fenoksymetylpenicillin, doksisyklin og pivmecillinam som hadde høyest forbruk. I samme figur kan man også se at forbruket av alle de ti hyppigst brukte antibiotikagrupperne ble redusert eller holdt seg relativt stabilt i perioden, og at gruppen av

sulfonamider i kombinasjon med trimetoprim var den eneste gruppen som hadde en økning i forbruket i samme periode. Dette omtales videre i del 3.3.1 «Forbruk av og bivirkningsmeldinger for sulfametoksazol og trimetoprim» Også forbruket av de resterende 17 gruppene antibiotika gikk ned i denne perioden, med unntak av gruppen «penicilliner i kombinasjon med betalaktamasehemmere» (ikke vist i figur). Fra 2012 til 2019 økte forbruket av penicilliner i kombinasjon med betalaktamasehemmere fra 0,04 DDD/1000 innbyggere/døgn til 0,1 DDD/1000 innbyggere/døgn Det var et relativt stabilt forbruk av antibiotikagruppen «andre aminoglykosider» (J01GB) fra 2012 til 2019, men antibiotikumet gentamicin viste derimot en 75 % økning i forbruket i samme periode (ikke vist i figur).

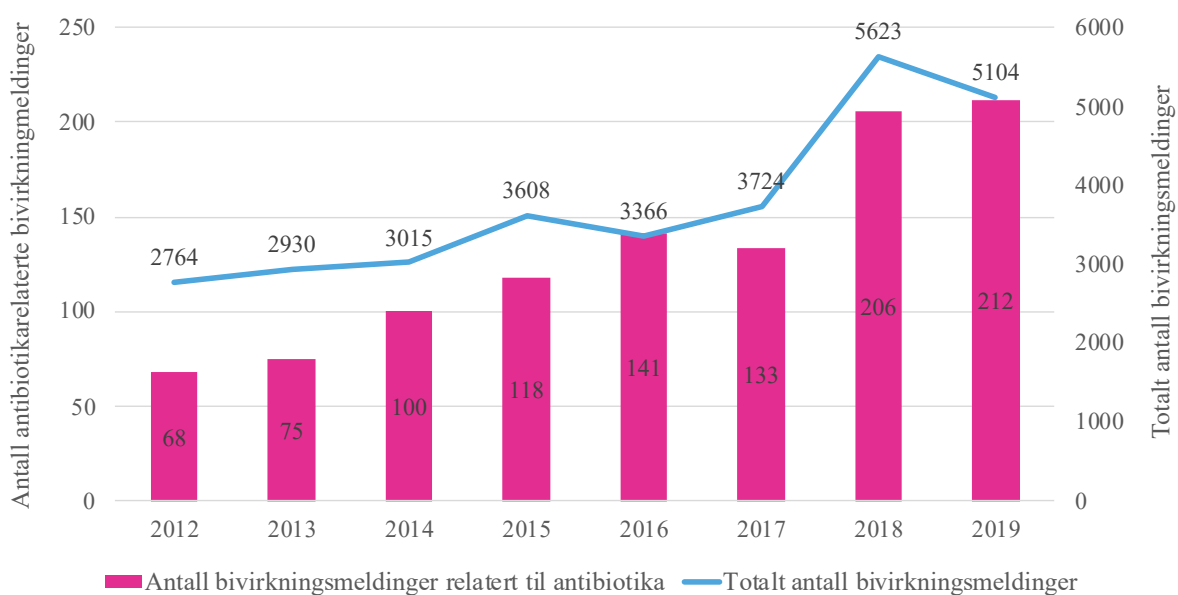


Figur 4: Forbruk av de ti hyppigst brukte antibiotikagruppene i Norge (ATC-nivå 4) 2012-2019 målt i definerte døgn doser (DDD)/1000 innbyggere/døgn.

3.2 Bivirkningsmeldinger

I perioden 2012-2019 ble det meldt inn totalt 1053 antibiotikameldinger i Norge. Figur 5 viser at antall meldinger økte for hvert år, med unntak av i 2017. I 2019 ble det meldt inn mer enn tre ganger så mange antibiotikameldinger som i 2012.

Antibiotikameldingene rapportert i 2012 til 2019 utgjorde i gjennomsnitt 3,3 % av det totale antallet bivirkningsmeldinger rapportert i Norge i samme periode. Utviklingen for antibiotikameldingene var i perioden lik utviklingen for alle bivirkningsmeldingene totalt i Norge samme periode (figur 5).



Figur 5: Antall antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger rapportert i Norge 2012-2019 og totalt antall bivirkningsmeldinger rapportert i Norge 2012-2019

Av de totalt 1053 antibiotikameldingene ble 422 meldinger (40%) klassifisert som alvorlige, og de resterende 60% som ikke alvorlige. 290 meldinger (28%) ble meldt fra sykehus, og blant disse ble 252 (87%) klassifisert som alvorlige

3.2.1 Fordeling av kjønn og aldersgrupper

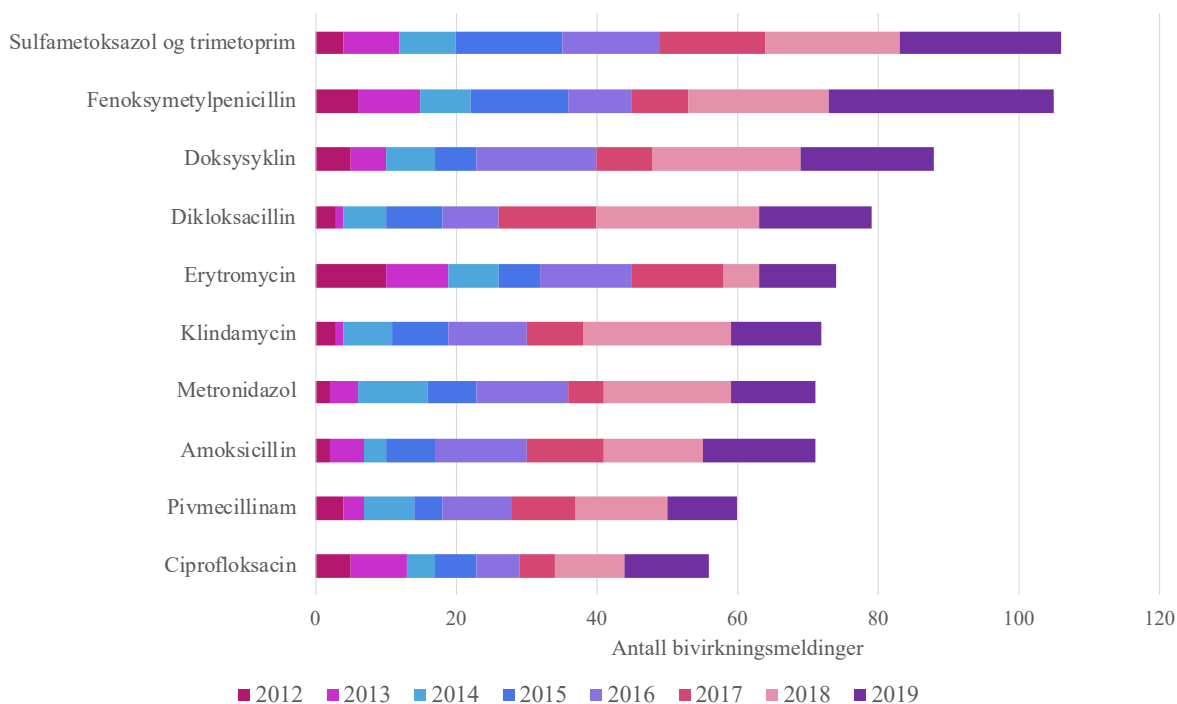
I 64 % av alle antibiotikameldingene var pasienten en kvinne, i 35 % en mann og i 1 % av meldingene var kjønn ukjent. Kvinner utgjorde også den største andelen i samtlige aldersgrupper. Aldersgruppen 20 til 39 år skilte seg spesielt ut ved at 80 % av meldingene i denne gruppen var pasienten en kvinne (tabell 4). Dette blir videre utdypet under punkt 3.2.7 «Bivirkningsmeldinger for gruppen kvinner 20 til 39 år.»

Tabell 4 Fordeling av kjønn og aldersgrupper for pasienter omtalt i antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger i Norge 2012-2019

Kjønn	Aldersgrupper, ant (%)						Sum
	0-19 år	20-39 år	40-59 år	60-79 år	80-99 år	Ukjent	
Menn	47 (47)	63 (20)	76 (34)	107 (46)	26 (38)	50 (45)	369 (35)
Kvinner	53 (53)	251 (80)	149 (66)	127 (54)	42 (62)	56 (51)	678 (64)
Ukjent	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	6 (1)
Sum	101 (100)	314 (100)	226 (100)	234 (100)	68 (100)	110 (100)	1053

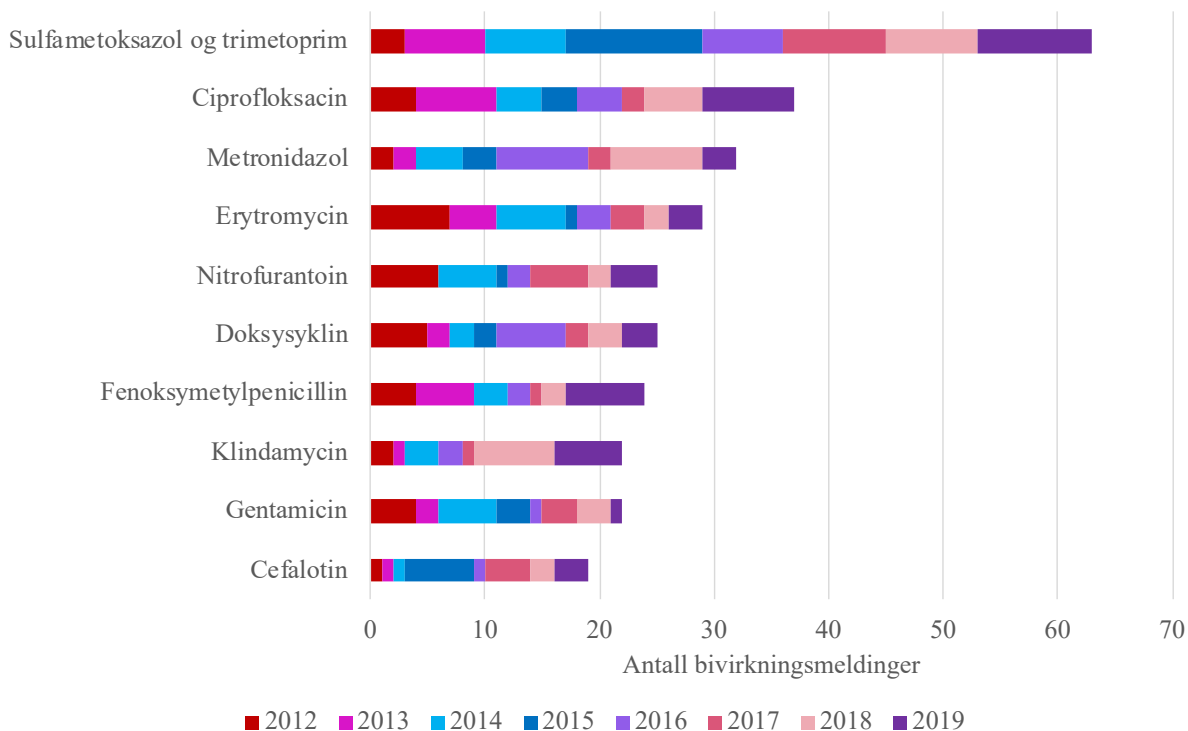
3.2.2 Rapporterte antibiotika

Oversikt over de ti hyppigst rapporterte antibiotika i perioden 2012 til 2019 finnes i figur 6. Kombinasjonen sulfametoksazol og trimetoprim, heretter omtalt som «trim-sulfa», fenoksymetylpenicillin og doksykyklin var de tre hyppigst rapporterte antibiotika i bivirkningsmeldingene registrert i perioden, med henholdsvis 106, 105 og 88 meldinger hver (figur 6). For de hyppigst meldte antibiotika ble det for de fleste meldt færre bivirkninger i perioden fra 2012 til 2015, enn fra 2016 til 2019, tilsvarende før og etter innføring av Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015 – 2020.



Figur 6: De ti hyppigst rapporterte antibiotika i bivirkningsmeldinger i Norge 2012-2019

Flere av de antibiotika med størst antall antibiotikameldinger i perioden 2012 til 2019 gjenfinnes også i statistikken for de midlene med mest alvorlige bivirkninger rapportert i samme periode (figur 6 og 7). Dette gjelder for trim-sulfa, fenoksymetylpenicillin, doksysykin, erytromycin, klindamycin, metronidazol og ciprofloksacin. Det var langt flere alvorlige bivirkninger meldt for trim-sulfa enn andre antibiotika (figur 7). Blant antibiotika med hyppigst meldte alvorlige bivirkninger finner man også nitrofurantoin, gentamicin og cefalotin, selv om de ikke var blant de hyppigste rapporterte antibiotika totalt sett. Antallet alvorlige bivirkninger for gentamicin var stabilt i perioden.



Figur 7: De ti hyppigst rapporterte antibiotika med alvorlige bivirkninger i Norge 2012-2019

3.2.3 Rapporterte primære systemorganklasser

I antibiotikameldingene ble det totalt sett rapportert flest bivirkninger i primær SOC-ene mage- og tarmsykdommer, hud- og underhudssykdommer, og nevrologiske sykdommer (tabell 5). Eksempler på bivirkninger i de forskjellige primære SOC-ene var henholdsvis diaré, kvalme, urticaria, kløe, hodepine og nevropati.

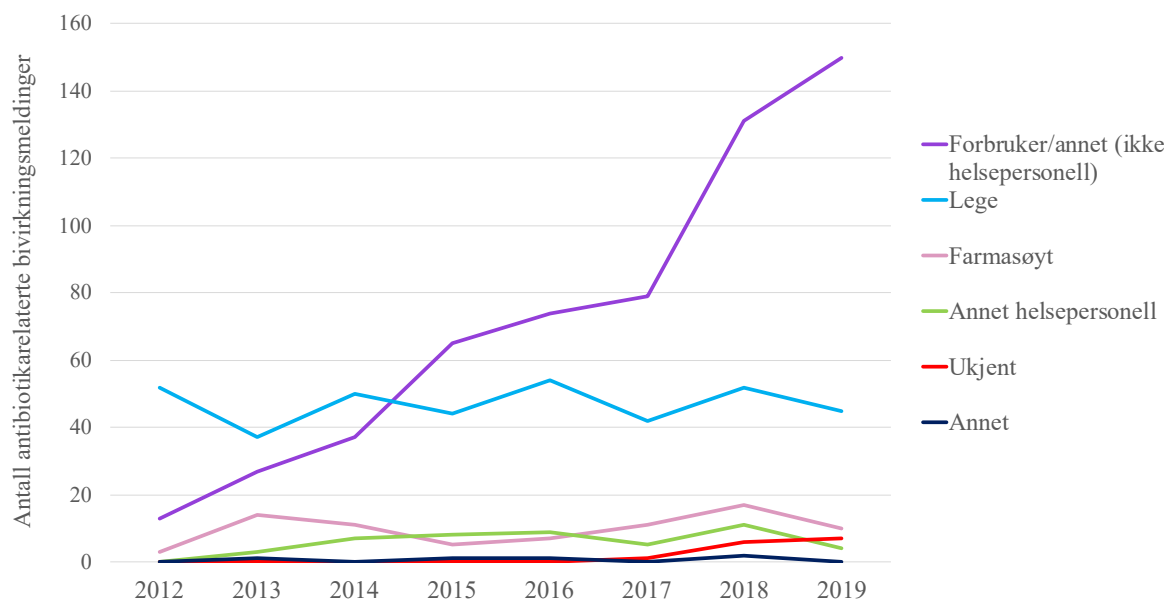
Tabell 5 De ti hyppigst rapporterte primære systemorganklassene meldt i antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger i Norge 2012-2019

	Systemorganklasse	Antall bivirkninger meldt inn (%)
1	Mage- og tarmsykdommer	459 (19)
2	Hud- og underhudssykdommer	457 (19)
3	Nevrologiske sykdommer	269 (11)
4	Generelle lidelser	266 (11)
5	Sykdommer i luftveiene	120 (5)
6	Sykdommer i muskel, bindevev og skjelett	96 (4)
7	Undersøkelser	91 (4)
8	Psykiatriske lidelser	70 (3)
9	Forstyrrelser i immunsystemet	61 (3)
10	Sykdommer i nyre og urinveier	59 (2)
	<i>Andre (totalt 17 klasser)</i>	452 (19)
	Sum	2400 (100)

3.2.4 Melder kategorier

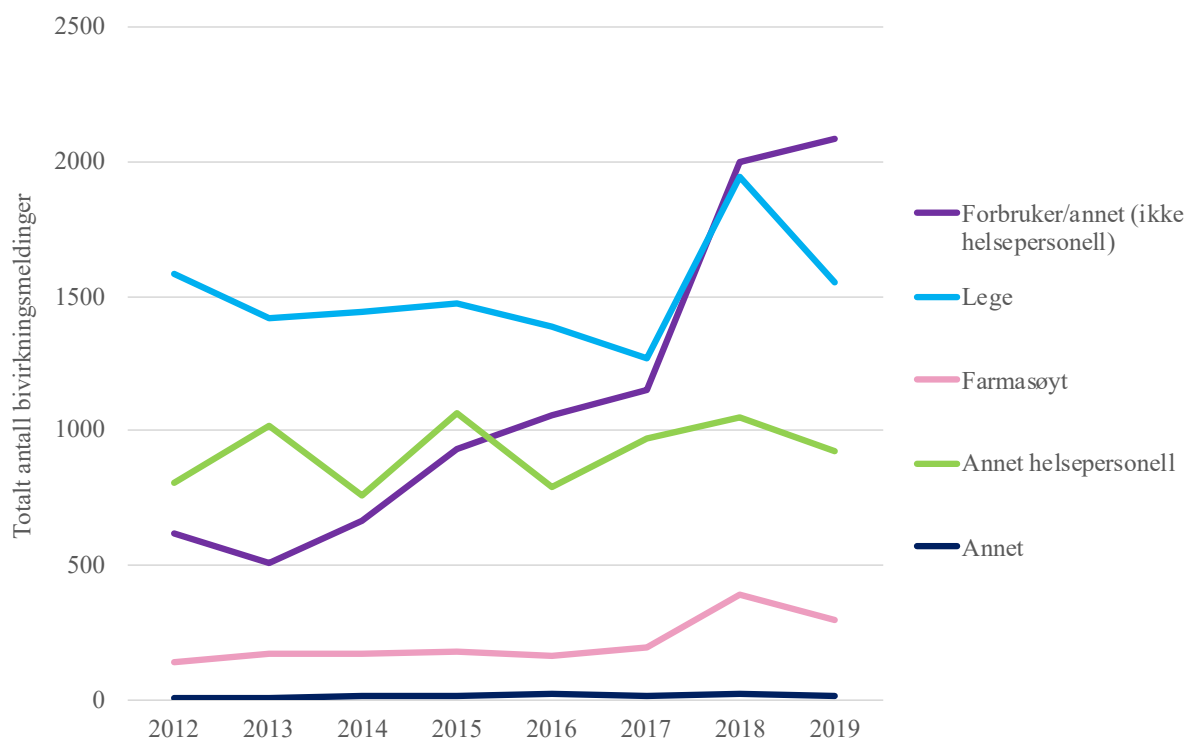
Fra 2012 til 2019 utgjorde forbrukerne/annet (ikke helsepersonell) den største gruppen meldere, med totalt 576 meldinger (51 %). Legene rapporterte inn 376 meldinger (36 %), farmasøytene 78 meldinger (7 %), annet helsepersonell 47 meldinger (4 %), ukjent meldere 14 meldinger (1 %), og andre meldere 5 meldinger (0,5 %). Under kategorien «andre meldere» finner vi blant annet advokater og rettsinstanser.

Antall meldinger var stabilt for alle melder kategorier i perioden, med unntak av forbruker/annet (ikke helsepersonell) der antallet økte for hvert år (figur 8).



Figur 8: Fordeling av ulike melder kategorier i antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger i Norge 2012-2019

Figur 9 viser fordelingen av melder kategorier i bivirkningsmeldinger for alle legemidler i Norge 2012-2019. I denne perioden ble det meldt inn totalt 30 229 bivirkningsmeldinger, og her var det derimot legene som utgjorde den største meldergruppen. De meldte inn til sammen 12 074 meldinger (40 %) i denne perioden. Forbrukerne rapporterte inn 8994 meldinger (30 %), annet helsepersonell 7367 meldinger (24%), farmasøytene 1699 meldinger (6 %), og andre meldere 95 meldinger (0,3 %).

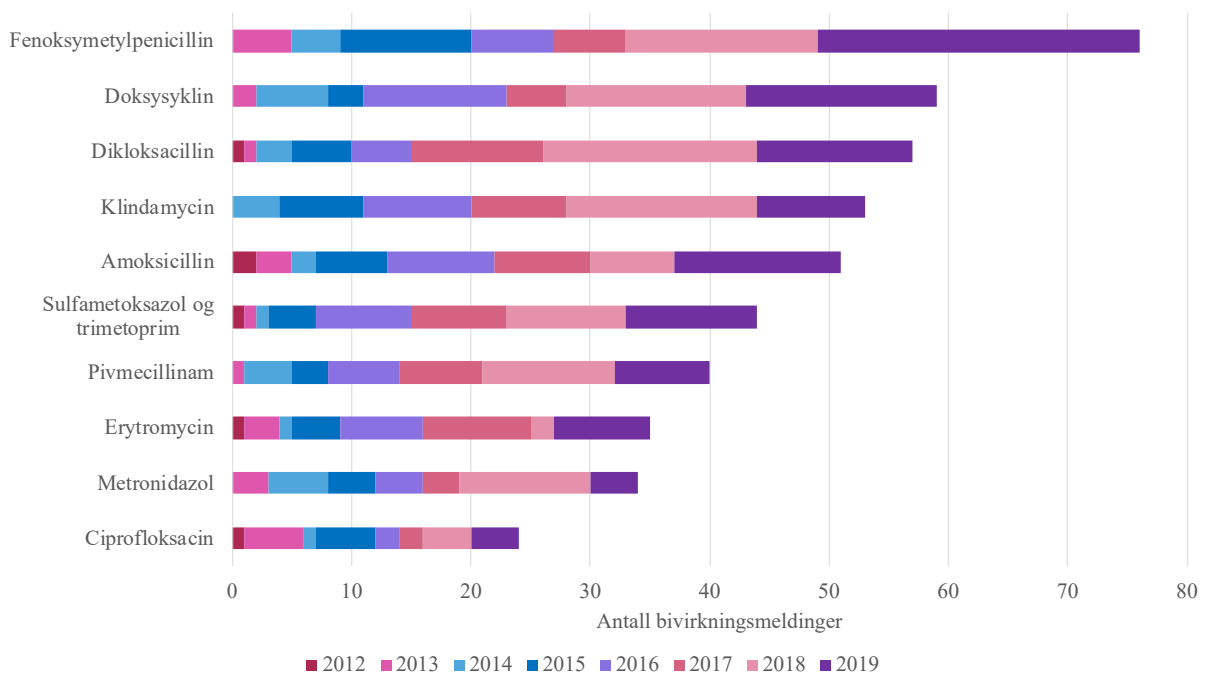


Figur 9: Fordeling av ulike melder kategorier i bivirkningsmeldinger for alle legemidler i Norge 2012-2019

Figur 9 viser i likhet med figur 8 at det var kun gruppen for forbruke/annet (ikke helsepersonell) som hadde en konstant økning av rapporterte bivirkningsmeldinger for hvert år. I 2018 og 2019 var antallet meldinger fra denne gruppen høyere enn antallet meldinger fra legegruppen.

3.2.5 Bivirkningsmeldinger fra forbrukere/annet (ikke helsepersonell)

51% av alle meldere som rapporterte inn antibiotikameldinger fra 2012 til 2019 var forbrukere/annet (ikke helsepersonell). Antibiotikameldingene omhandlet hyppigst fenoksymetylpenicillin, doksisyklin og dikloksacillin (figur 10). For de fleste antibiotika i figuren økte antallet meldinger per år fra 2012 til 2019. For noen midler var antallet bivirkningsmeldinger lavere i 2019 enn i 2018, eksempelvis dikloksacillin.



Figur 10: De ti hyppigst rapporterte antibiotika fra forbrukere/annet (ikke helsepersonell) i Norge 2012-2019

Av meldingene rapportert fra denne melder-kategorien ble kun 15% kategorisert som alvorlige bivirkninger (tabell 6). Antall ikke alvorlige meldinger økte hvert år fra 2012 til 2019, mens antall alvorlige meldinger kun hadde en liten økning. I 2012 utgjorde andelen alvorlige meldinger nesten én tredjedel av alle meldingene, mens i 2019 utgjorde de kun én sjettedel. Tilsammen i hele perioden utgjorde de alvorlige meldingene fra forbrukerne kun 15 % av alle bivirkningsmeldingene.

Tabell 6 Fordeling alvorlige og ikke alvorlige bivirkningsmeldinger fra forbrukere/annet (ikke helsepersonell) i Norge 2012-2019

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Sum
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Alvorlige	4	11	8	9	10	8	14	22	86
	(31)	(42)	(22)	(14)	(14)	(10)	(11)	(15)	(15)
Ikke alvorlige	9	15	29	55	64	71	117	128	488
	(69)	(58)	(88)	(86)	(86)	(90)	(89)	(85)	(85)
Sum	13	26	37	64	74	79	131	150	574
	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	

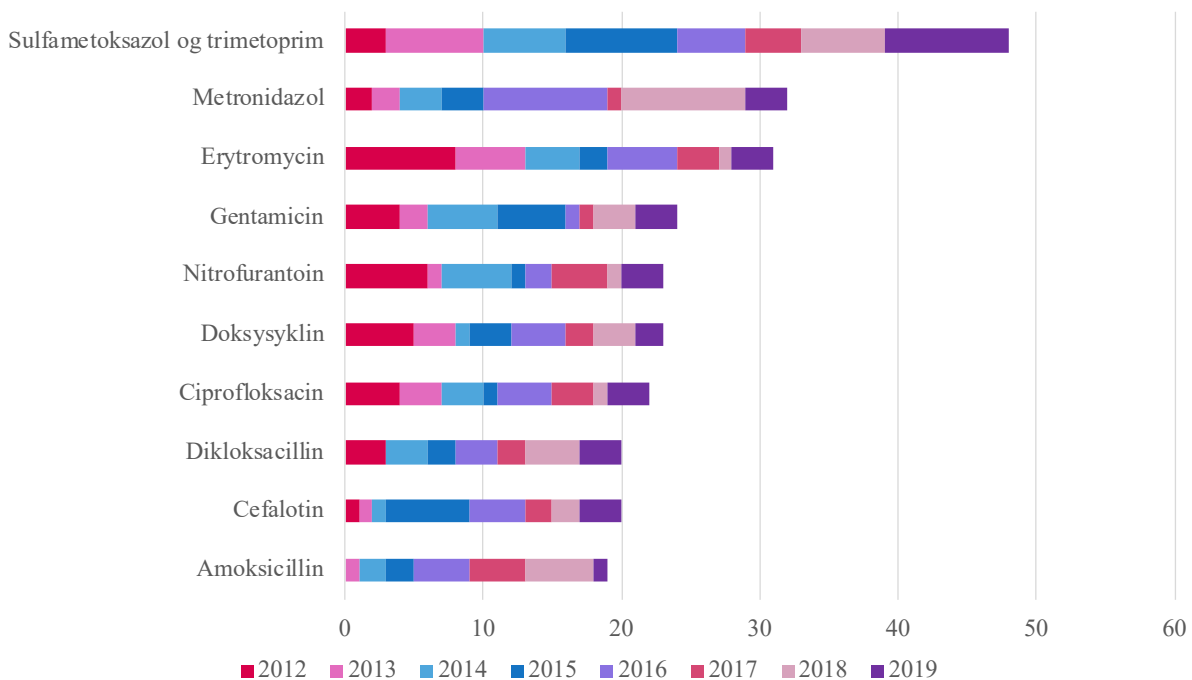
Forbrukere/annet (ikke helsepersonell) rapportere inn flest bivirkninger som tilhører SOC-ene mage- og tarmsykdommer, hud- og underhudssykdommer og generelle lidelser (tabell 7). I organklassen «generelle lidelser» finner man blant annet feber, frysninger og utmattelse.

Tabell 7 Antall bivirkninger i de ti hyppigst rapporterte primære systemorganklassene meldt av forbrukere/annet (ikke helsepersonell) i antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger i Norge 2012-2019

	Systemorganklasse	Antall bivirkninger meldt inn (%)
1	Mage- og tarmsykdommer	250 (19)
2	Hud- og underhudssykdommer	185 (14)
3	Generelle lidelser	157 (12)
4	Sykdommer i luftveiene	155 (11)
5	Hjertesykdommer	132 (10)
6	Nevrologiske sykdommer	122 (9)
7	Sykdommer i muskel, bindevev og skjelett	101 (7)
8	Psykiatriske lidelser	46 (3)
9	Ernæringsbetingede sykdommer	28 (2)
10	Sykdommer i øre og labyrint	22 (2)
	<i>Andre (totalt 17 klasser)</i>	<i>154 (11)</i>
	Sum	1352 (100)

3.2.6 Bivirkningsmeldinger fra leger

36% av alle melderne som rapporterte inn bivirkninger relatert til antibiotikabruk var leger. Denne gruppen meldte inn til sammen 435 antibiotika i 376 bivirkningsmeldinger. I figur 11 ser man at metronidazol, erytromycin, og trim-sulfa var de tre hyppigst rapporterte antibiotika fra legene, med henholdsvis 48, 32 og 31 meldinger. Det varierte i stor grad fra år til år hvor hyppig et antibiotikum ble meldt av denne melder-kategorien, med unntak av dikloksacillin og trim-sulfa som ble rapportert et relativt jevnt antall ganger hvert år.



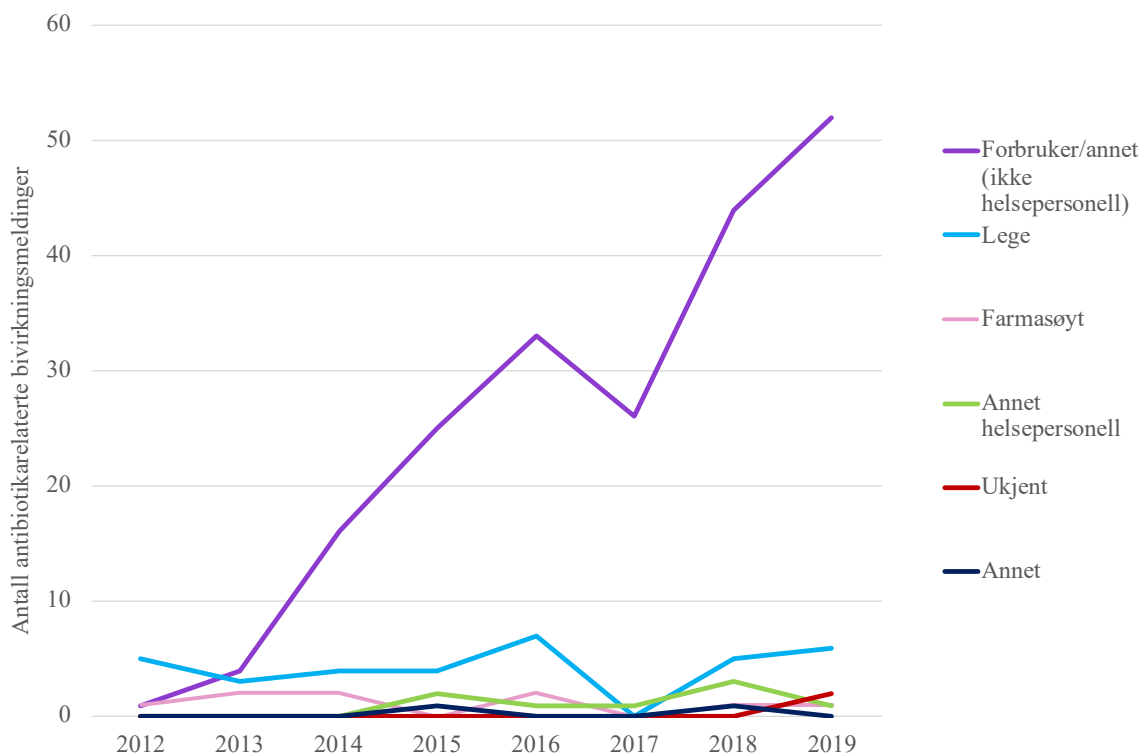
Figur 11: De ti hyppigst rapporterte antibiotika i bivirkningsmeldinger meldt av leger i Norge 2012-2019

Av antibiotikameldingene fra legene ble totalt sett 80% klassifisert som alvorlige, og de resterende 20 % som ikke alvorlige. Antallet og andelen alvorlige og ikke alvorlige meldinger meldt av leger var stabilt fra 2012 til 2019.

Legene meldte inn til sammen 828 antibiotikarelaterte bivirkninger, der de fleste omhandlet hud- og underhudssykdommer (15 %), generelle lidelser (9 %) og nevrologiske sykdommer (9 %). Bivirkninger som blant annet utslett, kløe, feber og migrene er inkludert i disse systemorganklassene.

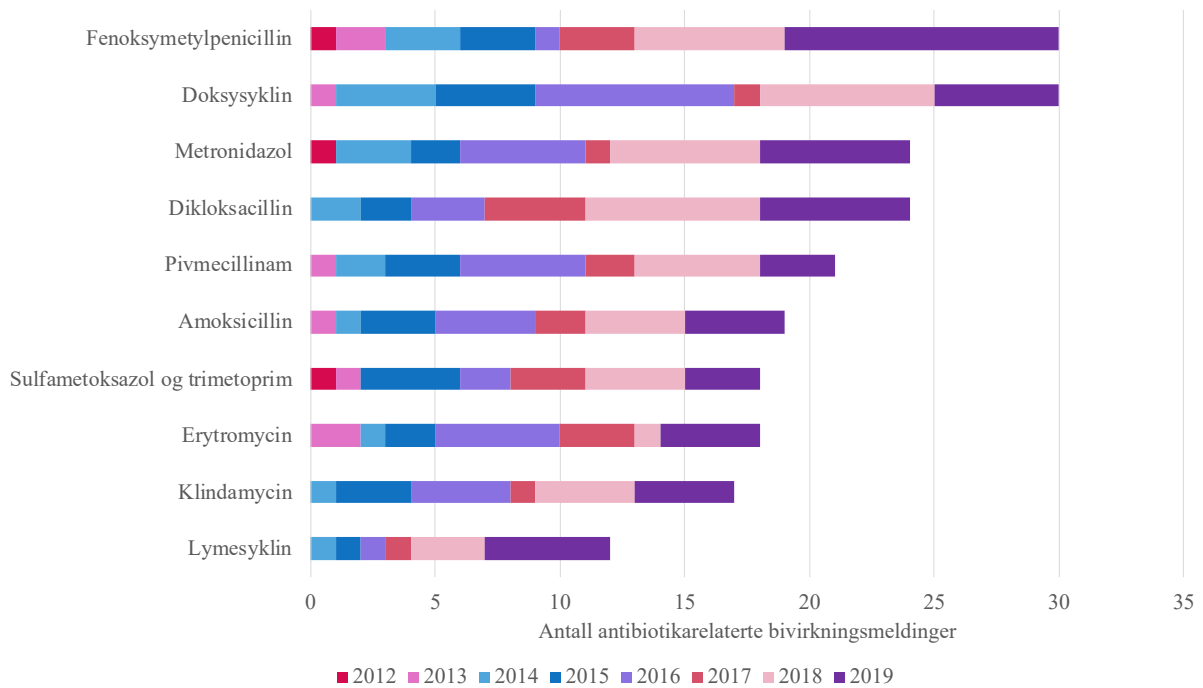
3.2.7 Bivirkningsmeldinger for gruppen kvinner 20 til 39 år

Som vist i tabell 4 var det kvinner i aldersgruppen 20 til 39 år som utgjorde den største andelen av pasientene i antibiotikameldingene. Det ble meldt inn 251 bivirkningsmeldinger fra tilsammen 256 meldere for denne gruppen. 201 (79 %) av disse meldingene ble rapportert av forbrukerne selv/annet (ikke helsepersonell) og av figur 12 kan man se en klar økning i antall meldinger i perioden.



Figur 12: Melder kategorier som rapporterte bivirkningsmeldinger relatert til antibiotika for gruppen kvinner 20 til 39 år i Norge 2012-2019

Av figur 13 kan man se at fenoksymetylpenicillin, doksisyklin og metronidazol var de antibiotika som ble rapportert hyppigst for gruppen kvinner 20 til 39 år. Antall meldinger i perioden 2016 til 2019 var for alle midlene høyere enn i perioden 2012 til 2015.



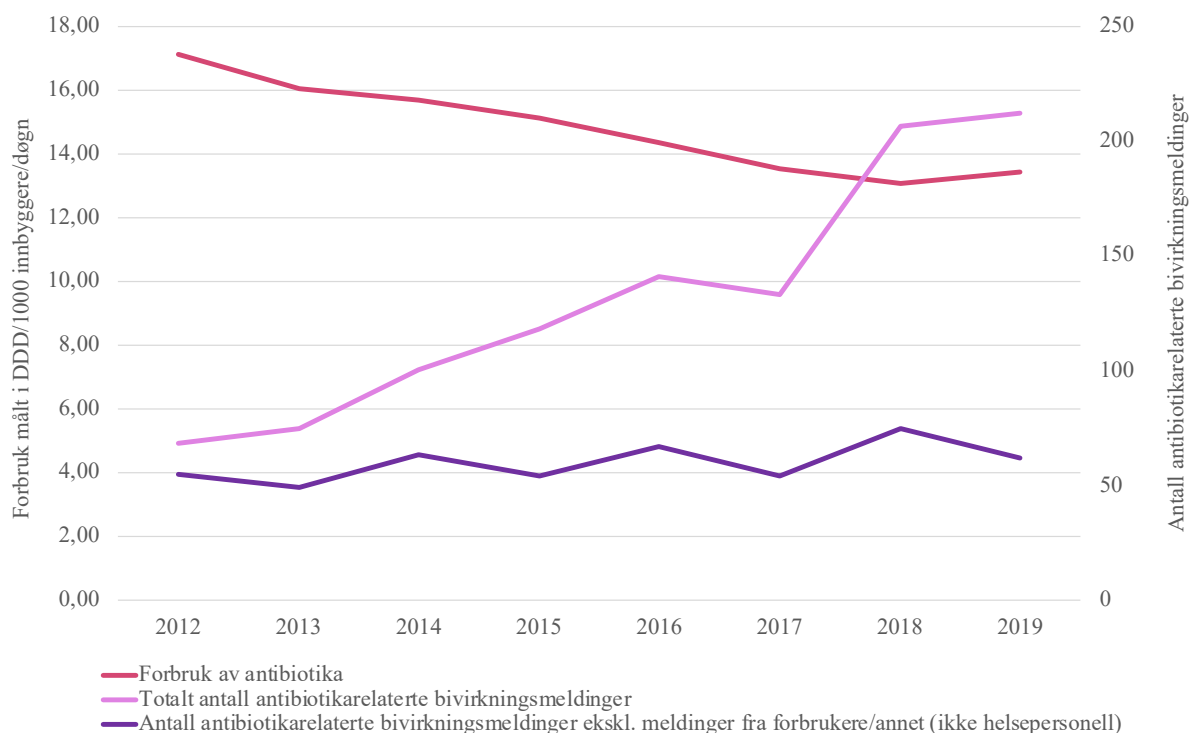
Figur 13: De ti hyppigst rapporterte antibiotika i bivirkningsmeldinger for gruppen kvinner 20 til 39 år i Norge 2012-2019

Av de 251 bivirkningsmeldingene for kvinner i aldersgruppen 20 til 39 år fra 2012 til 2019 var 82 % ikke kategorisert som alvorlige. Antallet ikke alvorlige bivirkninger økte i perioden (fra to til 55 bivirkninger per år), mens antallet alvorlige bivirkninger holdt seg relativt stabilt.

For denne gruppen ble det meldt flest bivirkninger innenfor kategoriene mage- og tarmsykdommer (32 %), hud- og underhudssykdommer (19 %) og nevrologiske sykdommer (12 %). Hyppig meldte bivirkninger var diaré, kvalme, magesmerter, kløe, utslett og hodepine.

3.3 Relasjon mellom meldte bivirkninger og antibiotikaforbruk

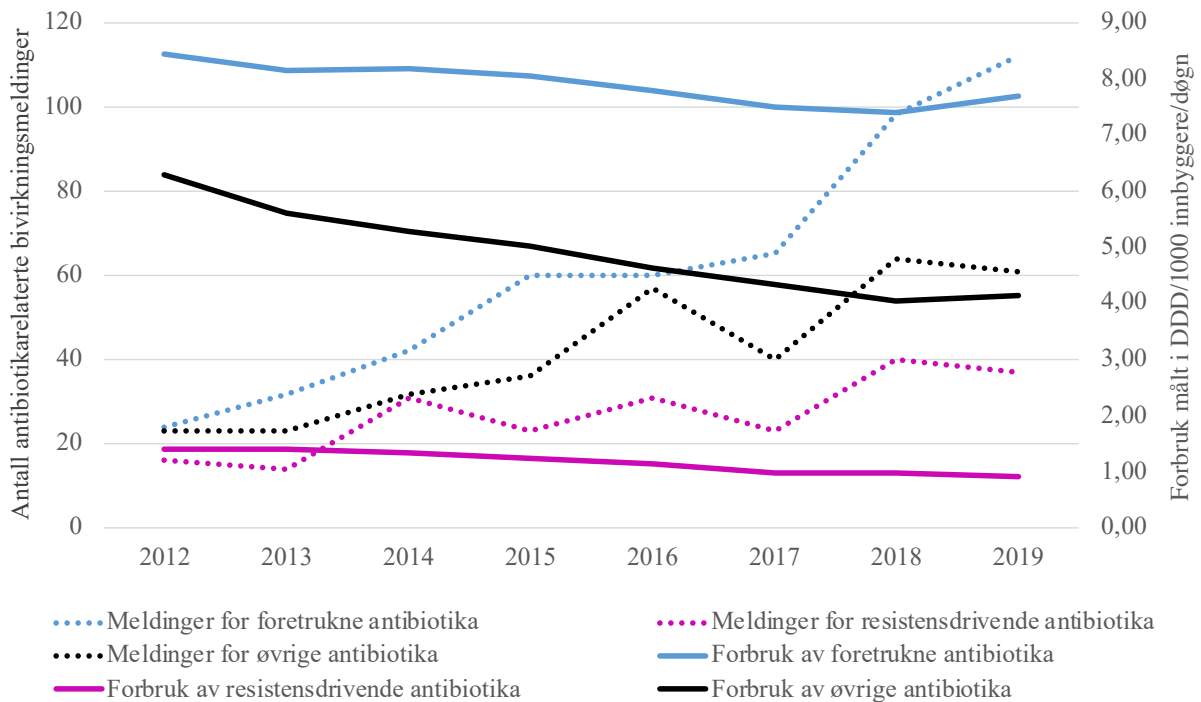
Til tross for at forbruket av antibiotika i Norge totalt sett ble redusert fra 2012 til 2019, hadde totalt antall antibiotikameldinger hatt en stor økning i den samme tidsperioden (figur 14). Man kan også se i samme figur at antall bivirkningsmeldinger fra alle melder kategorier, bortsett fra forbrukere/annet (ikke helsepersonell), holdt seg relativt stabilt disse årene.



Figur 14: Det totale forbruket av antibiotika i Norge 2012-2019 målt i definerte døgndoser (DDD)/1000 innbyggere/døgn, totalt antall antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger i Norge 2012-2019 og totalt antall bivirkningsmeldinger relatert til antibiotika ekskl. meldinger fra forbrukere/annet (ikke helsepersonell) i Norge 2012-2019

Figur 15 viser forbruket av og antall bivirkningsmeldinger rapportert for henholdsvis foretrukne, resistensdrivende og øvrige antibiotika. Her kan man se at det var størst forbruk av foretrukne antibiotika, og minst av resistensdrivende antibiotika. Forbruket av alle tre gruppene ble redusert fra 2012 til 2019, men forbruket av øvrige og resistensdrivende antibiotika hadde den største reduksjonen, med 34 % reduksjon hver. Forbruket av foretrukne antibiotika ble redusert

med 9 % i perioden. I samme figur kan man også se at antall bivirkningsmeldinger for både foretrukne, resistensdrivende og øvrige antibiotika økte i perioden. Det var bivirkningsmeldinger for foretrukne antibiotika som hadde den største økningen, og var den gruppen det ble rapportert mest for i hele perioden. Det ble rapportert inn færrest meldinger for resistensdrivende antibiotika.



Figur 15: Forbruk av og antall bivirkningsmeldinger for foretrukne antibiotika, resistensdrivende antibiotika og øvrige antibiotika i Norge 2012-2019. Foretrukne antibiotika inkluderte alle penicilliner (ekskl. kombinasjon med betalaktamasehemmere), aminoglykosider, og kombinasjonen sulfametoksazol og trimetoprim. Resistensdrivende antibiotika inkluderte penicilliner med betalaktamasehemmere, 2. og 3. generasjons cefalosporiner, karbapenemer, klindamycin, kinoloner, vankomycin (IV), linezolid, og teikoplanin. Øvrige antibiotika inkluderte tetrasykliner, 1. og 5. generasjons cefalosporiner, makrolider, metronidazol (PO og IV), kolistin, vankomycin (PO), og andre bakterielle midler (ekskl. metenamin). Inndelingen av foretrukne, resistensdrivende og øvrige antibiotika er lik den i Helse Vest sin rapport over forbruk av antibiotika 2012 til 2019 (35).

Korrelasjonsanalyser

Det ble utført korrelasjonsanalyser og beregnet p-verdi for å se sammenheng mellom antall bivirkningsmeldinger og forbruk av de fem hyppigst rapporterte antibiotika i perioden. Tabell 8 viser resultatene fra disse analysene. Det var kun signifikant korrelasjon mellom forbruket av og antall meldinger for doksysyklin og trim-sulfa. Korrelasjonen for trim-sulfa var positiv (0,97), mens den var negativ for doksysyklin (-0,75).

Tabell 8 Oversikt over beregnede korrelasjonskoeffisienter og p-verdi mellom forbruk av og meldinger relatert til de fem mest rapporterte antibiotika bivirkningsmeldinger i Norge 2012 til 2019

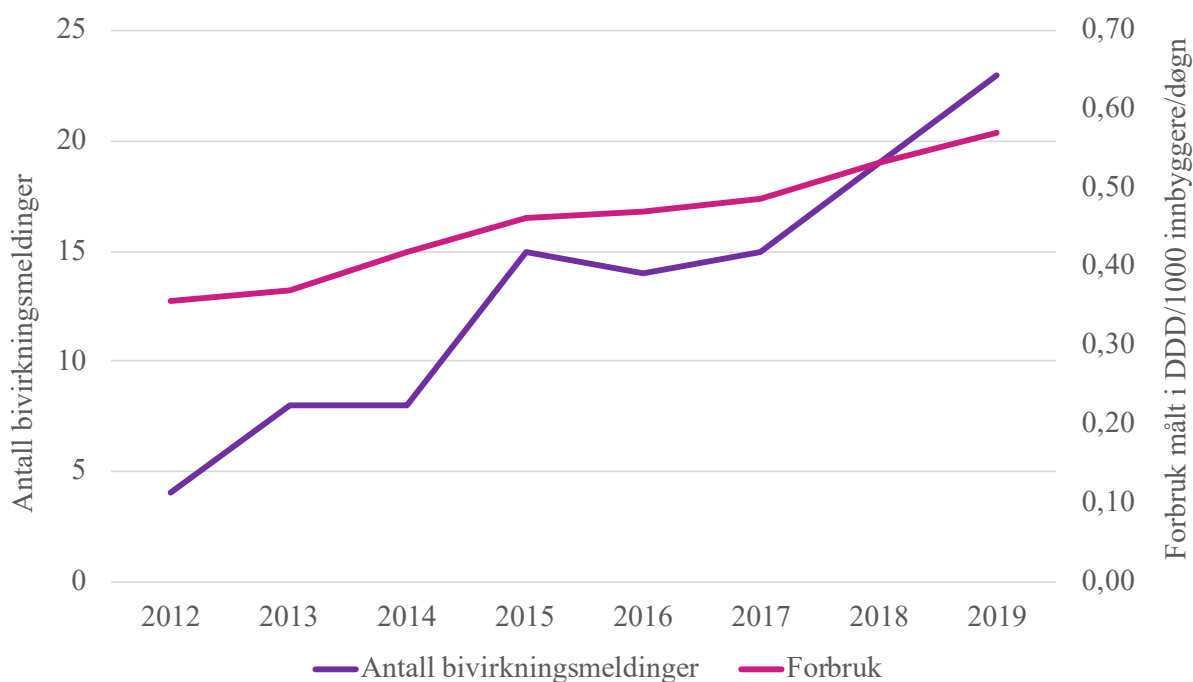
Antibiotika	Korrelasjonskoeffisient	P-verdi
Sulfametoksazol og trimetoprim	0,974	<0,01
Fenoksymetylpenicillin	-0,609	0,109
Doksysyklin	-0,754	0,031
Dikloksacillin	0,464	0,247
Erytromycin	0,066	0,876

3.3.1 Forbruk av og bivirkningsmeldinger for sulfametoksazol og trimetoprim

Som vist i figur 4 var legemiddelgruppen sulfonamider og trimetoprim én av kun to grupper som viste økning i forbruk fra 2012 til 2019. I denne gruppen er det syv kombinasjoner av antibiotika, men i Norge er det kun trim-sulfa som er markedsført, og den eneste kombinasjonen som ble brukt i Norge i hele denne tidsperioden. Trim-sulfa var også det antibiotikum som hadde flest alvorlige bivirkningsmeldinger (figur 7).

Totalt sett var det flest leger og forbrukere/annet (ikke helsepersonell) som rapporterte inn bivirkninger for trim-sulfa, med henholdsvis 47 og 44 meldinger hver. De andre melderkategoriene sendte inn tilsammen 19 meldinger 2012-2019. Av alle melderkategoriene var det kun forbrukerne som hadde økning i antall meldinger fra 2012 til 2019.

Figur 16 viser at både forbruket av og antall bivirkningsmeldinger for trim-sulfa økte fra 2012 til 2019. Forbruket økte totalt sett med 58 %.



Figur 16: Antall bivirkningsmeldinger for og forbruk av sulfametoksazol og trimetoprim målt i definerte døgndoser (DDD)/1000 innbyggere/døgn.

I tabell 9 ser man at flesteparten (60 %) av bivirkningsmeldingene for dette antibiotikumet ble klassifisert som alvorlige. Både antallet alvorlige og ikke alvorlige bivirkningsmeldinger økte i denne perioden, men antallet ikke alvorlige meldinger økte relativt sett mest, slik at forholdet mellom dem endret seg. I 2012 utgjorde de alvorlige bivirkningsmeldingene den største andelen, mens den gruppen var minst i 2019. Tallene for alvorlige og ikke alvorlige meldinger var små, og må derfor tolkes med forsiktighet.

Tabell 9 Alvorlige og ikke alvorlige antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger for sulfametoksazol og trimetoprim 2012-2019

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Sum
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Alvorlige	3	7	7	12	7	9	8	10	63
	(75)	(90)	(90)	(80)	(50)	(60)	(42)	(45)	(60)
Ikke alvorlige	1	1	1	3	7	6	11	12	42
	(25)	(10)	(10)	(20)	(50)	(40)	(58)	(55)	(40)
Sum (%)	4	8	8	15	14	15	19	22	105
	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	

Det ble tilsammen rapportert inn 253 bivirkninger i 106 bivirkningsmeldinger for trim-sulfa fra 2012 til 2019. Bivirkningene i meldingene ble hyppigst klassifisert under systemorganklassene hud og underhud (20 %), generelle lidelser (14 %), og mage- og tarmsykdommer (10 %).

4 Diskusjon

Hovedfunnene i denne studien var at det totale forbruket av antibiotika ble redusert med 22% fra 2012 til 2019, der forbruket i alle gruppene ble redusert, med unntak av trim-sulfa og penicilliner i kombinasjon med betalaktamasehemmere. Antall antibiotikameldinger økte i den samme perioden, fra 68 meldinger i 2012 til 212 i 2019. Av disse meldingene var det kun forbrukermeldingene som økte i antall for hvert år. Vi så at til tross for at det totale antibiotikaforbruket ble redusert, økte antall rapporterte bivirkninger i perioden og det var liten sammenheng mellom forbruk og meldte bivirkninger.

4.1 Diskusjon av metode

Datagrunnlag

Denne studien inkluderte alt forbruk av antibiotika og alle bivirkningsmeldinger rapportert for antibiotika i Norge, både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Dette inkluderer meldinger fra både helsepersonell, industri og forbrukere. Data inkluderte også tall for alle bivirkninger registrert i Norge i perioden. Dette ga oss tilnærmet komplette data og er et godt utgangspunkt for å oppnå målsettingene for studien.

J01XX05 - Metenamin ble ekskludert under innsamling av data for bivirkningsmeldingene og antibiotikaforbruket. Metenamin brukes profylaktisk mot urinveisinfeksjoner ved at det produseres formaldehyd i sur urin, som videre har baktericid virkning ved å denaturere bakterienes enzymer (80). Bruk av metenamin som profylakse vil derfor kunne redusere behandling med antibiotika. Det klassifiseres likevel under ATC-koden J01 – antibakterielle midler til systemisk bruk og inkluderes i nasjonale og internasjonale databaser for antibiotikastatistikk (18, 81). Inklusjon av dette middelet kunne bidratt til å endre resultatene for bivirkningsmeldingene, men vi valgte å ekskludere dette middelet da det strengt tatt er et antiseptikum og ikke et antibiotikum (80).

Tall for antibiotika solgt i Norge ble hentet ut fra databasen for grossistbasert legemiddelstatistikk via FHI (21). Da vi valgte å hente ut kun totalforbruket av antibiotika, fikk vi ikke sett nærmere på forskjell i forbruk mellom spesialist- og primærhelsetjenesten. Vi hentet heller ikke ut informasjon om sluttbrukeren, som førte til at vi ikke fikk sett nærmere på forskjell i forbruk mellom for eksempel kjønn og ulike aldergrupper og sammenlignet dette med de rapporterte bivirkningsmeldingene i de samme gruppene. En tilleggsfaktor er at dersom bivirkningsmeldingene brytes ned i mange grupper blir det veldig få meldinger i hver gruppe og stor usikkerhet i dataene.

En svakhet ved disse data var at de kun baserte seg på salgstall av antibiotika i Norge, og beskrev ikke nødvendigvis det reelle forbruket. Ikke alle legemidlene som ble solgt ble nødvendigvis brukt. En styrke ved disse data var at de ble hentet direkte ut av databasen og inkluderer alt salg av antibiotika til hele Norge, både i spesialist- og i primærhelsetjenesten.

Antibiotikameldingene ble hentet ut fra den nasjonale bivirkningsdatabasen Vigonor. En svakhet ved studien er at det er en mulighet for at data for antibiotikameldingene fra 1. oktober 2019 til 31. desember 2019 ikke var fullstendige. Dette er fordi FHI, RELIS og SLV har en frist på tre måneder til å gå gjennom og bearbeide informasjonen i meldingene rapportert i hvert årskvartal. Data for denne perioden ble hentet ut 4. mars 2020, altså før fristen 31. mars, da kontaktpersonen som hentet ut data skulle ut i permisjon, samt at dersom data skulle bli hentet ut etter 31. mars ville det vært liten tid igjen til innleveringsfristen for oppgaven.

En styrke ved studien var at spontanrapporteringssystemet i Norge har en høy meldefrekvens. Ifølge SLV sin bivirkningsrapport for 2018, burde et velfungerende spontanrapporteringssystem ha en meldefrekvens på minst 0,3-0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år (65). I 2018 var det rapportert ca. 1,06 meldinger per 1000 innbyggere i Norge.

Data inkluderte også tall for det totale antallet bivirkningsmeldinger for alle legemidler. I perioden var det meldt totalt sett 2400 antibiotikarelaterte bivirkninger i 1053 meldinger til RELIS og SLV. Dette var et forholdsvis stort datagrunnlag, men antall meldte bivirkninger per

år representerer sannsynligvis et lite utvalg av de faktiske bivirkningene pasientene opplevde. Det er stor underrapportering av bivirkninger både fra pasienter og helsepersonell og det antas at kun ca. 6% av bivirkninger som bør meldes inn blir faktisk rapportert (63).

Fra 1. januar 2020 fikk alt helsepersonell meldeplikt, men kun nye, uventede og alvorlige bivirkninger er meldepliktige (56). Før dette var det kun behandlende lege og tannlege som hadde meldeplikt (70). Annet helsepersonell som farmasøyter og sykepleiere ble kun oppfordret til å melde. Det vil derfor være mange opplevde bivirkninger som ikke ble inkludert i denne undersøkelsen. I og med at ikke alle bivirkninger pasienter opplever rapporteres inn, vil heller ikke bivirkningsmeldingene kunne gi oss informasjon om de ulike legemidlers bivirkningsprofil eller representere bivirkningenes reelle hyppighet (65). Før et legemiddel kan komme på markedet kreves det randomiserte kliniske studier der sikkerheten og effekten vurderes (63). Slike studier foregår kun over en kortere periode og har ofte strenge inklusjonskriterier, og studiepopulasjonen vil da sjeldent representere de store, varierte gruppene av pasienter i klinisk praksis (82). Flere av bivirkningene vil derfor ikke bli oppdaget i disse studiene, men først etter at de har kommet på markedet. Dette gjelder typisk for langtidsbivirkninger og sjeldne og alvorlige bivirkninger (82, 83). Bivirkningene som oppdages under kliniske studier ivaretas av andre registre (84).

Til tross for at RELIS og SLV for hver melding gjorde en vurdering for sannsynligheten at legemidlene som ble oppgitt var årsaken til hver enkelt bivirkning, gjorde de ikke en vurdering om hvilket av legemidlene som mest sannsynlig var årsaken. I 17 % av meldingene ble antibiotika brukt i kombinasjon enten med andre antibiotika, andre ikke-antibakterielle legemidler, eller begge deler. I de resterende 83 % av meldingene ble de oppgitt alene i meldingene. Det var derfor mulig at noen av de meldte bivirkningene skyldtes andre legemidler enn antibiotika.

Vi ønsket å sammenligne alders- og kjønnsfordeling mellom antibiotikameldingene og bivirkningsmeldinger for øvrig, men det var en feil i databasen (Viginor) som ga stor usikkerhet i aldersfordeling av de totale bivirkningene. For antibiotikameldingene ble denne informasjonen hentet fra Escel-filene og medførte ikke samme usikkerhet. Dette medførte at vi brukte en studie fra 2015, der bivirkningsmeldingene meldt inn for alle legemidler fra 2010 til 2013 i Norge ble

kartlagt, og at vi derfor ikke fikk sammenlignet bivirkningsmeldingene for alle legemidler i den samme perioden vi studerte.

Databehandling

I grunnlagsdata for salgsdataene for antibiotika vil det ikke være plottefeil, da det ble hentet direkte ut av databasen for grossistbasert legemiddelstatistikk av FHI, og man sikrer reliabilitet. Dersom noen andre på et senere tidspunkt skulle hentet ut de samme dataene ville de fått de samme resultatene. Bivirkningsmeldingene ble hentet ut som pdf-format i Excel-filer fra databasen Viginor via RELIS Vest og deretter manuelt bearbeidet og plottet inn i ett nytt Excel-ark. Plottefeil kan ha oppstått under den manuelle bearbeidingen, men for å ta høyde for dette ble et uttrekk av data (10 %) validert av veileder (Brita Skodvin).

Det var stor variasjon i antall bivirkninger rapportert per bivirkningsmelding, alt fra én til 27 bivirkninger. Den største andelen av bivirkningsmeldingene (92 %) hadde fem eller færre bivirkninger rapportert. Det ble derfor registrert maksimum fem bivirkninger per bivirkningsmelding, da mer enn dette ville gitt oss et uoversiktlig materiale. De bivirkningene som ble prioritert var de som var mest alvorlige og de som lignet på hverandre, og dermed kunne kategoriseres under samme primær-SOC. Det ble diskutert og oppnådd konsensus mellom studenten og to veiledere med ulike fagbakgrunn (infeksjonsmedisiner og klinisk farmasøyt) hvilke bivirkninger som skulle prioriteres ved hver enkelt melding med over fem bivirkninger.

Ved å sette en begrensning på maksimum fem bivirkninger per bivirkningsmelding ble derimot ikke alle bivirkningene inkludert i analysene, og antallet bivirkninger ble underestimert. De inkluderte bivirkningene gir dermed ikke en fullstendig beskrivelse av antibiotikabivirkningene som ble meldt i Norge fra 2012 til 2019.

Bivirkningene som ble rapportert i bivirkningsmeldingene ble kategorisert i sine respektive primær-SOC. Dette ble gjort ettersom melderens hadde mulighet til å beskrive bivirkningene som fritekst i meldeskjemaet, og kunne dermed rapportere bivirkningene med egne ord.

Noen meldere brukte medisinske uttrykk for å beskrive bivirkningene, mens andre brukte mer hverdagslige ord. Det var også noe variasjon i hvor spesifikke bivirkningene er. Dette førte til at like (eller lignende) bivirkninger kunne beskrives på mange forskjellige måter, til tross for at RELIS og SLV kodet bivirkningene til MedDRA sine forhåndsgodkjente termer. Eksempler på lignende bivirkninger er «trøtthet», «slapphet», «sløvhet», «svakhet», «energiløs» og «sigen».

Ved slik kategorisering vil man kunne miste detaljene i bivirkningene, og flere vidt forskjellige bivirkninger kan havne under samme kategori, uansett alvorlighetsgrad av bivirkningen. For eksempel vil både «kløe» og «Steven-Johnson syndrom» havne under primær-SOC «hud- og underhudssykdommer». Samtidig vil samling av data i større forhåndsbestemte kategorier som primær-SOC egne seg bedre for bruk i analyser, da det er enklere å være konsekvent med kategoriseringen.

I flere av meldingene med over fem bivirkninger så vi at melderer ofte beskrev én og samme bivirkning med flere ord, eller beskrev alle symptomene til bivirkningen. Et eksempel på dette var meldinger som rapporterte om anafylaktisk sjokk, der de fleste melderne rapporterte dette som kun én bivirkning: «anafylaktisk sjokk». Denne bivirkningen kategoriseres under primær-SOC «forstyrrelser i immunsystemet», som alene gir en god beskrivelse av hva slags bivirkning pasienten har opplevd. I meldingene som dreide seg om anafylaktiske sjokk der flere bivirkninger ble rapportert, ble derimot ofte kun symptomene på anafylaktiske sjokk rapportert. Dette var for eksempel «pustebesvær», «hjertebank», «kaldsvette», «utslett» osv.

Ulempen med kategorisering av slike bivirkninger i meldinger der kun symptomene på bivirkningen ble meldt, var at disse symptomene ble kategorisert annerledes enn «anafylaktisk sjokk» alene. For eksempel ble «pustebesvær» kategorisert under primær SOC «sykdommer i luftveiene» og «hjertebank» under «hjertesykdommer», til tross for at man ut ifra meldingen i sin helhet skjønnte at pasienten i dette tilfellet strengt tatt ikke hadde pådratt seg en lunge- eller hjertesykdom som følge av behandling med antibiotika. Man mistet ofte med andre ord «det store bildet» av bivirkningsmeldingen dersom flere symptomer av samme bivirkning ble meldt.

Generaliserbarhet

Resultatene fra denne studien kan være generaliserbar til andre land som har lignende forbruk av og resistensmønster for antibiotika som Norge, som i tillegg har lignende system for spontanrapportering. Dette kan for eksempel være andre nordiske land som Sverige og Danmark.

4.2 Diskusjon av resultater

Forbruk av antibiotika

Det totale antibiotikaforbruket i Norge hadde en jevn reduksjon fra 2012 til 2019, med unntak av en liten økning fra 2018 til 2019. Både antibiotika som ble kategorisert som foretrukne, resistensdrivende og øvrige hadde en jevn reduksjon. En mulig årsak for dette kan være målene og tiltaksområdene satt i verk fra den nasjonale handlingsplanen og strategien mot AMR, der man blant annet har jobbet for å bedre infeksjonskontroll, samt å øke kunnskapsgrunnlaget og kompetansen om bruk av antibiotika hos helsepersonell og befolkningen (2, 39). Et tiltak har vært å optimalisere forskrivningspraksis slik at forskrivning av antibiotika i større grad var i tråd med faglige retningslinjer. Wathne viste i sin doktoravhandling at når forskrivning av antibiotika var i henhold til de faglige retningslinjene, var det i hovedsak brukt smalspektrede antibiotika, og at intervensjonen audit med feedback førte til redusert bruk av bredspektrede antibiotika i sykehus (85, s. 46 og 48).

Vi fant at ved inndeling av de ulike antibiotika etter ATC-kodene på 4. nivå, var det enten en reduksjon i forbruk eller relativt likt forbruk av alle midlene i perioden 2012 til 2019, med unntak av penicilliner i kombinasjon med betalaktamasehemmere og trim-sulfa, som økte i forbruk denne perioden. Europeisk senter for sykdomsforebygging og -kontroll (ECDC) publiserte i 2019 en rapport som viste forbruket av antibiotika i europeiske land fra 2009 til 2018 (86). Den viste at forbruket i Norge hadde en lik utvikling som forbruket i Sverige og Danmark. Både Norge, Sverige og Danmark hadde et økt totalt forbruk av antibiotika til 2011 eller 2012, og deretter en jevn reduksjon mot 2018 (86).

ECDC-rapporten fra 2019 viste også at penicilliner, tetrasykliner og makrolider, var blant de mest brukte antibiotika i både primær- og spesialisthelsetjenesten i de skandinaviske landene i 2018 (86). ECDC sin forbruksdatabase viste at Sverige og Danmark de siste årene har hatt et lignende forbruksmønster for antibiotika som Norge, deriblant stabilt eller redusert forbruk av for eksempel penicilliner, makrolider, kinoloner, cefalosporiner og tetrasykliner, og økende forbruk av penicilliner i kombinasjon med betalaktamasehemmere og av trim-sulfa (87).

I denne studien ble kun det totale forbruket av antibiotika i Norge 2012 – 2019 studert, og fordelingen mellom primær- og spesialisthelsetjenesten ble ikke nærmere gjort rede for. Denne fordelingen har derimot blitt beskrevet i NORM-rapportene. Ifølge rapporten fra 2018 ble 84 % av antibiotika (målt i DDD) solgt i Norge brukt i primærhelsetjenesten og 8 % i sykehus (18). Til tross for at kun en liten andel av forbruket av antibiotika skjer i sykehus, står sykehusene for en stor andel av bruken av bredspektrede antibiotika. I 2018 utgjorde bredspektrede antibiotika for 21 % av forbruket av antibiotika i norske sykehus (18).

Bivirkningsmeldinger

Bivirkningsmeldingene i denne studien ble meldt inn av både helsepersonell, industri og pasienter via spontanrapporteringsystemet.

Det ble rapportert inn totalt 1053 bivirkningsmeldinger relatert til antibiotikabruk i perioden 2012 til 2019. Antallet meldinger økte fra 68 i 2012 til 212 i 2019. I gjennomsnitt utgjorde antibiotikameldingene 3,3 % av alle bivirkningsmeldingene i Norge i samme periode. Både antall meldinger for foretrukne, resistensdrivende og øvrige antibiotika økte i perioden, og det var rapportert inn færrest meldinger for resistensdrivende antibiotika. En mulig forklaring er at av alle melderkategoriene var det kun for forbrukergruppen at antallet meldinger økte hvert år. Det er grunn til å tro at forbrukere i stor grad melder om legemidler brukt utenfor sykehus, selv om vi ikke har data på dette. Ved bruk av antibiotika utenfor sykehus i Norge får pasienter som oftest resept på smalspektrede og foretrukne antibiotika i perorale formuleringer, og da er det naturlig at disse antibiotika også blir hyppigst meldt hos forbrukergruppen. Norge har generelt færre perorale formuleringer for bredspektrede og resistensdrivende antibiotika tilgjengelig på markedet enn mange andre europeiske land (88).

I 2012 var legene den største melder-kategorien, og i 2019 var forbrukerne den største gruppen. Økningen i antall meldinger fra pasienter kan være forårsaket av at det har blitt enklere for pasienter å melde elektronisk, og fordi flere og flere pakningsvedlegg informerer og oppfordrer pasientene til å melde bivirkninger selv. Også internettsiden «helsenorge.no» informerer pasientene om muligheten for å melde bivirkninger til lege eller selvstendig til SLV (89). Antallet bivirkningsmeldinger for alle legemidler i Norge hadde også lignende økning i den samme perioden. I 2015 og 2018 var det en større økning i antallet bivirkningsmeldinger for alle legemidler, noe som blant annet kan ha vært forårsaket økt overvåkning ved innføring av Rotarix-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet fra oktober 2014 til september 2015 (90). Økningen i 2018 kan ha vært delvis forårsaket av økt overvåkning av HPV-vaksine til gutter fra august 2018 (90).

Bivirkningsmeldinger fra leger og forbrukere

I vår studie fant vi at meldingene fra pasientene og legene skiller seg fra hverandre blant annet ved at leger rapporterte om en langt større andel alvorlige bivirkninger enn pasientene. Av pasientmeldingene var kun 15 % av dem kategorisert som alvorlige, mens 80 % av meldingene fra legene var alvorlige. Dette stemmer overens med resultatene fra en studie utført i Storbritannia der man fant at helsepersonell meldte om en større andel bivirkninger som førte til innleggelse på sykehus, livstruende skader eller død enn pasientmeldingene (91).

I vår studie utgjorde de alvorlige bivirkningsmeldingene totalt sett 40 % av alle meldingene rapportert i 2012 til 2019, og de ikke-alvorlige 60 %. Andelen alvorlige meldinger gikk fra i 2012 å være den største andelen meldinger, til å være den minste i 2019. Dette kan henge sammen med at hvert år meldte stadig flere pasienter bivirkninger selv, og disse ble hyppigst kategorisert som ikke alvorlige, og samtidig var antall meldinger fra helsepersonell stabilt.

Hyppigst rapporterte antibiotika

Trim-sulfa, fenoksymetylpenicillin og doksyklin var de tre hyppigst rapporterte antibiotika i bivirkningsmeldingene fra 2012 til 2019. For disse ble det rapportert henholdsvis 106, 105 og 88 bivirkningsmeldinger hver. For fenoksymetylpenicillin og doksyklin kan dette forklares ved at de var blant de antibiotika som hadde høyest forbruk i denne perioden. Trim-sulfa tilhører

antibiotikagruppen «sulfonamider og trimetoprim» som var blant de ti antibiotikagruppene med høyest forbruk i perioden.

En av grunnene til at trim-sulfa økte i forbruk fra 2012 til 2019 kan være at denne kombinasjonen brukes ved mange ulike indikasjoner og kategoriseres som et foretrukket antibiotika for norske sykehus da det er lite resistensdrivende (92). Trim-sulfa kan ifølge retningslinjene brukes som førstevalg eller alternativ behandling til blant annet infeksjoner i øvre og nedre urinveier, prostatitt, bakteriell meningitt, kolecystitt, MRSA-infeksjoner og profylakse ved kirurgi (15). Trim-sulfa har effekt på et bredt spekter av bakterier, da grampositive kokker og gramnegative stavbakterier, men også ved soppinfeksjon av *Pneumocystis Jiroveci* (15, 93, 94).

Trim-sulfa kan ha vært blant de mest rapporterte antibiotika på grunn av at den var en av få antibiotika som økte i forbruk i perioden. Antallet bivirkningsmeldinger per år økte i perioden, sammen med forbruket. Trim-sulfa var også blant de hyppigst rapporterte antibiotika i meldingene fra både leger og forbrukere, og i bivirkningsmeldinger for gruppen kvinner 20 til 39 år. Den var også den mest rapporterte antibiotika i bivirkningsmeldinger som ble kategorisert som alvorlige. Dette kan komme av at til tross for at trim-sulfa er et mye brukt antibiotikum, er det også assosiert med flere potensielt alvorlige, men sjeldne, bivirkninger (95). I trim-sulfa sin SPC finner man flere bivirkninger som kategoriseres som alvorlige, blant annet Stevens-Johnsons syndrom, nyresvikt, kramper, aseptisk meningitt og hallusinasjoner (96).

I vår undersøkelse var de hyppigste rapporterte SOC ved bruk av trim-sulfa hud- og underhudssykdommer, generelle lidelser, mage- og tarmsykdommer, og nevrologiske sykdommer. Når man ser i trim-sulfa sin SPC ble de vanligste bivirkningene kategorisert i SOC-ene mage- og tarmsykdommer, hud- og underhudssykdommer, forstyrrelser i immunsystemet, sykdommer i lever og galleveier, og sykdommer i nyre- og urinveier (96). Gjennom VigiAccess fikk vi informasjon om hvilke SOC som ble hyppigst meldt for trim-sulfa i WHO sin globale database VigiBase. Dette var SOC-ene hud- og underhudssykdommer, generelle lidelser, mage- og tarmsykdommer, og sykdommer i blod og lymfatiske organer. Dersom man sammenligner våre resultater med SOC oppført i trim-sulfa sin SPC og dataene fra VigiAccess kan man se at det er høy grad av likhet. De to klassene som går igjen i alle tre kildene er hud- og underhudssykdommer og mage- og tarmsykdommer.

Bivirkningsmeldinger om kvinner 20 til 39 år

I vår studie skilte kvinner i aldersgruppen 20 til 39 år seg ut ved at 24 % av alle antibiotikameldingene angikk denne gruppen. Totalt sett utgjorde kvinner 64 % av pasientene i antibiotikameldingene, og 80 % av meldingene for aldersgruppen 20 til 39 år. Disse resultatene stemmer overens med en studie fra 2015, der alle bivirkningsmeldingene for alle legemidler i Norge fra 2010 til 2013 ble kartlagt (97). I denne studien ble meldinger fra pasienter sammenlignet med meldinger fra helsepersonell og her utgjorde kvinner totalt sett størstedelen av pasientene omtalt i meldingene, der 63 % og 58 % av meldingene gjaldt kvinnelige pasienter fra henholdsvis pasientene selv og helsepersonell. Studien viste også at aldergruppene 20 til 29 år og 30 til 39 år var de aldergruppene som var hyppigst representert og til sammen utgjorde de omtrent halvparten (52 %) av alle pasientene om inngikk i materialet (97).

Våre resultater stemte også godt overens med det som ble funnet i en internasjonal studie der man undersøkte alle bivirkningsmeldingene for alle legemidler i WHO sin bivirkningsdatabase VigiBase meldt inn fra 1967 til 2018 (98). I denne studien ble over 18 millioner meldinger fra 131 land kartlagt, og pasienten var en kvinne i 60 % av meldingene. Blant meldingene for kvinner var aldersgruppen 18 til 44 år den største gruppen, og overlappet dermed med den største aldersgruppen i vår studie (20 til 39 år) (98). Den samme studien viste også at kvinner utgjorde den største andelen pasienter i bivirkningsmeldingene til 96 % av landene inkludert i studien. Vi lyktes ikke å finne litteratur om aldersfordeling i bivirkningsmeldinger som omhandlet antibiotika.

Årsaken til at mange bivirkningsmeldinger omhandlet kvinner, kan være at kvinner i Norge generelt sett oppsøker legehjelp oftere enn menn (99). Dette gjelder spesielt kvinner mellom 16 og 49 år som i 2015 hadde over dobbelt så mange legekonsultasjoner som menn i samme aldersgruppe (99). Hvert år fra 2014 til 2018 fikk også en større andel kvinner enn menn utlevert legemidler på resept, med henholdsvis gjennomsnittlig 76 % og 62 % hvert år (100). I følge FHI sin rapport «Reseptregisteret 2014 – 2018» var det aldersgruppen 15 til 44 år som fikk flest resepter på antibiotika i 2018 under ATC-koden J01 – antibakterielle midler til systemisk bruk i Norge (100).

En av forklaringene på dette kan være at kvinner oftere får urinveisinfeksjoner enn menn, en tilstand som ofte må behandles med antibiotika (101). Det er blant annet vist at kvinner i aldersgruppen 26 til 30 år har 100 ganger så mange urinveisinfeksjoner enn menn i samme aldersgruppe (102).

De tre hyppigst rapporterte midlene i antibiotikameldingene for kvinner 20 til 39 år var fenoksymetylpenicillin, doksisyklin og metronidazol. Fenoksymetylpenicillin, som brukes mot luftveis-, hud- og bløtvevsinfeksjoner, var et av midlene det var høyest forbruk av i Norge, og det er da rimelig at dette også vises igjen på statistikken for antibiotikameldinger for kvinner 20 til 39 år (103). Det var også et høyt forbruk av doksisyklin i Norge. Middelet brukes blant annet mot luftveisinfeksjoner og klamydiainfeksjoner (103). Norge har høyt antall rapporterte tilfeller av klamydiainfeksjoner, spesielt hos kvinner under 25 år (104, 105). Ettersom vi ikke har tilgang til informasjon som sier noe om indikasjonen for antibiotikabehandlingen, kan vi imidlertid ikke med sikkerhet si at den høye insidensen av klamydiainfeksjoner var en medvirkende årsak til at det var mange meldinger for doksisyklin for gruppen av kvinner 20 til 39 år.

Rapporterte systemorganklasser

De SOC-ene som det ble meldt inn flest av for antibiotikameldingene var mage- og tarmsykdommer, hud- og underhudssykdommer, nevrologiske sykdommer og generelle lidelser. Disse organklassene var også blant de hyppigst rapporterte i antibiotikameldingene fra både forbrukerne og legene i denne studien. Dette er også vanlige SOC når man ser til studien fra 2015 der bivirkninger for alle legemidler 2010 til 2013 i Norge ble kartlagt (97). Der ble også bivirkninger i organklassene «generelle lidelser», «nevrologiske sykdommer», «mage- og tarmsykdommer» og «hud- og underhudssykdommer» hyppigst meldt (97).

Vi kunne ikke finne noen artikler som omhandlet SOC rapportert relatert til antibiotikabruk.

Relasjon mellom antibiotikaforbruket og meldte bivirkninger

Resultatene fra denne studien viste at antallet bivirkningsmeldinger økte i perioden, til tross for at forbruket av antibiotika ble redusert. Antall antibiotikameldinger fra helsepersonell var derimot stabilt i perioden, og kun meldinger fra pasienter har økt.

Vi gjorde korrelasjonsanalyse for de fem hyppigst brukte antibiotika i perioden, men kun trim-sulfa og doksisyklin viste en signifikant korrelasjon, da korrelasjonskoeffisienten mellom forbruket og antall meldinger ble beregnet til å være henholdsvis 0,97 ($p < 0,01$) og -0,75 ($p = 0,031$). Korrelasjonskoeffisienten for trim-sulfa var positiv, der både forbruket og antallet meldinger økte i perioden, mens for doksisyklin var korrelasjonskoeffisienten negativ. For denne økte antall bivirkningsmeldinger til tross for at forbruket ble redusert. Det var med andre ord ikke noe konsistens i korrelasjonsdataene. Selv om to variabler korrelerer med hverandre, betyr det ikke nødvendigvis at det er en årsakssammenheng mellom dem. Ut ifra resultatene i figur 14 skulle man tro at et redusert forbruk av antibiotika førte til et økt antall rapporterte bivirkningsmeldinger. Det er imidlertid mange andre faktorer som kan påvirke melding av bivirkninger ved bruk av antibiotika. Dette kan være på grunn av endringer i meldesystemet for hvem har lov til å melde og offentlig oppmerksomhet om mulighet til å melde bivirkninger. I og med at det er høy underrapportering av bivirkninger, vil det gi store svakheter i datagrunnlaget for bivirkningsmeldingene og de vil ikke reflektere hvert legemiddel sin egentlige bivirkningsprofil. Det å utføre en korrelasjonsanalyse mellom antibiotikaforbruk og bivirkningsmeldinger var derfor ikke en egnet tilnærming. En svakhet ved denne studien var at andelen pasientrapporterte bivirkningsmeldinger økte mye i perioden, som kan gjøre det vanskelig å sammenligne meldingene med forbruket av antibiotika.

Så vidt vi har kunnet finne, så har ingen andre artikler sammenlignet forbruket av og bivirkningsmeldinger relatert til antibiotika før. I en studie utført ved 43 sykehus i Michigan i USA i 2019 ble det funnet at hos pasienter som fikk behandling med antibiotika mot pneumoni var overflødig behandling med antibiotika assosiert med en økt risiko for bivirkninger etter utskrivning (106). For hver dag med overflødig behandling økte risikoen med 5 %. Dette viser at bivirkningsmeldingene ikke var en god parameter for effekten av redusert antibiotikabruk, ettersom antall meldinger i vår studie da skulle blitt redusert.

Vi ønsket også å se på forbruk av og bivirkningsmeldinger for aminoglykosidet gentamicin, ettersom det hadde vært diskusjon i Norge om sikkerheten rundt retningslinjenes anbefaling for bruk av dette antibiotikumet på viktige indikasjoner som alvorlig pneumoni og sepsis (60). Det var et relativt stabilt forbruk av antibiotikagruppen «andre aminoglykosider» (J01GB) fra 2012 til 2019, men antibiotikumet gentamicin viste derimot en 75 % økning i forbruket i samme periode. Gentamicin var blant de ti hyppigst rapporterte antibiotika med alvorlige bivirkninger, men det var kun 27 bivirkningsmeldinger rapportert totalt sett i perioden fra 2012 til 2019. Til tross for bekymring rundt økt andel pasienter som opplever akutt nyreskade ved økt anbefaling av gentamicin, var det ingen økning i antall alvorlige bivirkningsmeldinger for dette antibiotikum i perioden fra 2012 til 2019.

5 Konklusjon

I denne oppgaven ble endringer i forbruket av antibiotika og antibiotikarelaterte bivirkningsmeldinger i Norge fra 2012 til 2019 kartlagt, og samvariasjonen av disse ble undersøkt. Vi fant at det totale forbruket av antibiotika hadde blitt redusert med 22 % i perioden, og trim-sulfa og penicilliner i kombinasjon med betalaktamasehemmere var de eneste gruppene som hadde økt i forbruk i perioden. Antall antibiotikameldinger økte fra 68 meldinger i 2012 til 212 i 2019. Forbrukergruppen var den eneste melderkategori som hadde et økt antall meldinger hvert år, mens de andre kategoriene hadde et stabilt antall meldinger i perioden. I begynnelsen av perioden utgjorde legene den største andelen meldere, og i slutten av perioden var forbrukerne den største andelen. De hyppigst meldte antibiotika var trim-sulfa, fenoksymetylpenicillin og doksisyklin, og de hyppigst meldte systemorganklassene var mage- og tarmsykdommer, hud- og underhudssykdommer og nevrologiske sykdommer.

Korrelasjonsanalysene mellom forbruket og antall meldinger for de fem hyppigst rapporterte antibiotika i perioden viste ingen konsistente resultater, da noen viste positiv korrelasjon og andre negativ og kun to av analysene viste signifikant korrelasjon. Det var med andre ord lite samvariasjon mellom antibiotikaforbruket og antibiotikameldingene. En sannsynlig årsak til dette er høy underrapportering, og dermed en stor svakhet i datagrunnlaget for bivirkningsmeldingene.

Denne undersøkelsen har vist at metoden med bruk av dagens meldesystem for bivirkninger som datakilde ikke var godt egnet til å evaluere effekter av endret antibiotikaforbruk i Norge, da det var liten sammenheng mellom variablene. Undersøkelsen har imidlertid gitt ny innsikt i meldte antibiotikarelaterte bivirkninger, både med tanke på type meldinger og hvem som melder.

6 Veien videre

Denne studien har vist at dagens meldesystem for bivirkninger ikke egnet seg for å se på konsekvenser av endret antibiotikaforbruk, hovedsakelig på grunn av høy underrapportering av bivirkninger. For å styrke denne kilden og få et bedre bilde av bivirkningene som pasienten faktisk erfarer, bør det arbeides med å øke rapportering av bivirkninger. For å lykkes med dette burde flere ha kjennskap til RELIS og deres arbeid, og spontanrapporteringssystemet. Dette kan gjøres ved å utføre informasjonskampanjer rettet mot befolkningen og helsepersonell, og ved å gjøre det lettere å melde. Utvikling av smarttelefon applikasjoner og tilrettelegging for at leger kan melde direkte fra pasientens journaler vil gjøre det lettere for pasienter, leger og annet helsepersonell å rapportere bivirkninger. Det bør også i større grad brukes allerede eksisterende tiltak for å øke oppmerksomheten for bivirkninger og melding av disse, som for eksempel bruk av plakatene og brosjyrene SLV har utarbeidet for dette området (79). Disse kan henges opp på flere legekantor og apotek, og deles ut ved konsultasjoner eller utlevering av medisiner.

Ved utlevering av medisiner som er merket med sort trekant og står på den europeiske overvåkningslisten kan farmasøyter og andre apotekansatte bli flinkere til å informere kunder om å ha lav terskel for melding av bivirkninger (107). Grunner til at legemidler kan stå på denne listen kan være fordi virkestoffene er nye eller fordi det er særlige vilkår eller krav knyttet til legemiddelet (107). Det kan også for eksempel gjøres mulig for apotekansatte å melde direkte via apotekenes dataprogram, FarmaPro.

Fra og med 1. januar 2020 fikk ifølge bivirkningsforskriften alt helsepersonell plikt til å melde mistenkte bivirkninger (56). Ved ikke å begrense meldeplikten til kun behandlende lege og tannlege vil man forhåpentligvis øke antall rapporterte bivirkninger fra helsepersonell. I tillegg har SLV sitt bivirkningsregister fått status som et nasjonalt helseregister, der dataene kan kobles og deles med andre registre (108). Det vil gi bedre grunnlag til å vurdere årsakssammenhenger og dermed øke pasientsikkerheten.

Kunnskapen etterspurt i Strategi mot antibiotikaresistens 2015 – 2020 om konsekvenser knyttet til endring i antibiotikaforbruk i Norge ble ikke gjort rede for i denne studien. Det bør forskes

videre på dette området, og andre studier som kan være aktuelle er å se på nytten av å bruke meldinger for uønskede hendelser i sykehusene (Synergi, Achilles, Extended Quality System), samt journalundersøkelser eller registerundersøkelser som kan koble faktisk antibiotikabruk (eller mangel på antibiotika) til utkomme hos pasient. Det er viktig å forske videre på dette området for å sikre at pasienter får riktig og god behandling med antibiotika, med minst mulig risiko for uheldige konsekvenser.

7 Referanser

1. Henriksen SD, Bøvre K, Smebye ML. Antibiotika [Internett]. Oslo: Store norske leksikon; [hentet 20-04-22]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/antibiotika>
2. Regjeringen.no. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015 - 2020 [Internett]. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2015 [hentet 20-04-13]. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/5eaf66ac392143b3b2054aed90b85210/strategi_antibiotikaresistens_230615.pdf
3. Nathwani D, Barlow G, red. Antimicrobial Stewardship from Principles to Practise. Birmingham: British Society for Antimicrobial Chemotherapy; 2018. 347 s.
4. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):229-41.
5. Yazdankhah S, Lassen J, Midtvedt T, Solberg CO. Historien om antibiotika. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2013;133: 2502-7
6. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(3):572-5.
7. Harrison JW, Svec TA. The beginning of the end of the antibiotic era? Part I. The problem: abuse of the "miracle drugs". *Quintessence Int.* 1998;29(3):151-62.
8. Grayson ML, Heymann D, Pittet D, Grundmann H, O'Brien TF, Stelling JM, Cars O, Heddini A, Levy S, Aaerestrup FM, Aidara-Kane A, Cookson B, Gastmeier P, Seto WH, Chang S, So A, Dziekan G, Jauregui IL, Mathai E. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action [Internett]. Genève: World Health Organization; [hentet 20-03-24]. Tilgjengelig fra: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Norsk Legemiddelhåndbok. L1.1 Om bruk av antimikrobielle midler [Internett]. Oslo: Norsk Legemiddelhåndbok; 2016 [hentet 20-04-16]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/L1.1/Om_bruk_av_antimikrobielle_midler
10. Helsedirektoratet. Antibiotikabruk i sykehus, kortversjon av Nasjonal faglige retningslinje for antibiotikabruk i sykehus 2014 [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2014 [hentet 20-05-12]. Tilgjengelig fra:

https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/dokumenter-antibiotika-i-sykehus/Kortversjon%20-%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje%20for%20antibiotikabruk%20i%20sykehus.pdf/_/attachment/inline/17a7c6c9-9948-4188-981d-a60436271c05:33a002285734e39f1d36c17876b6bd857bafa47d/Kortversjon%20-%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje%20for%20antibiotikabruk%20i%20sykehus.pdf

11. Helsedirektoratet. Om Helsedirektoratets normerende produkter [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2019 [hentet 20-04-17]. Tilgjengelig fra:

<https://www.helsedirektoratet.no/produkter/om-helsedirektoratets-normerende-produkter#nasjonal-faglig-retningslinje>

12. Antibiotika.no. Om retningslinjene [Internett]. Oslo: Antibiotikasenteret for primærmedisin og Helsedirektoratet; 2016 [hentet 20-04-18]. Tilgjengelig fra:

<http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showarticle&article=pNv52RGY>

13. Helsedirektoratet. Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2012 [hentet 20-04-17]. Tilgjengelig fra:

[https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/utvikling-av-kunnskapsbaserte-retningslinjer/Veileder%20for%20utvikling%20av%20kunnskapsbaserte%20retningslinjer%20\(fullversjon\).pdf/_/attachment/inline/efa406d5-9fe5-4ff5-9a8c-3f0e143c55c8:2cc6aceb8963dcfec76bc036a10402f12729b8ad/Veileder%20for%20utvikling%20av%20kunnskapsbaserte%20retningslinjer%20\(fullversjon\).pdf](https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/utvikling-av-kunnskapsbaserte-retningslinjer/Veileder%20for%20utvikling%20av%20kunnskapsbaserte%20retningslinjer%20(fullversjon).pdf/_/attachment/inline/efa406d5-9fe5-4ff5-9a8c-3f0e143c55c8:2cc6aceb8963dcfec76bc036a10402f12729b8ad/Veileder%20for%20utvikling%20av%20kunnskapsbaserte%20retningslinjer%20(fullversjon).pdf)

14. Helsedirektoratet. Antibiotika [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; [hentet 20-04-17]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/antibiotika>

15. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018 [hentet 20-04-17]. Tilgjengelig fra:

<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>

16. Helsedirektoratet. Metode og prosess [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018 [hentet 20-04-19]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/om-retningslinjen?malgruppe=undefined>

17. Antibiotika.no [Internett]. Oslo: Antibiotikasenteret for primærmedisin og Helsedirektoratet; [hentet 20-04-17]. Tilgjengelig fra:

<http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no>

18. NORM/NORM-VET 2018. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2019. ISSN:1890-9965

19. ResistanceMap. Antibiotic Use [Internett]. Washington D.C. og New Delhi: The Center for Disease Dynamics, Economy & Policy; 2015 [hentet 20-05-14]. Tilgjengelig fra: <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>
20. Statens Legemiddelverk. Legemiddelstatistikk [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2020 [hentet 20-04-03]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/import-og-salg/legemiddelstatistikk>
21. Folkehelseinstituttet. Om den grossistbaserte legemiddelforbruksstatistikken [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018 [hentet 20-03-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/legemiddelbruk/om-den-grossistbaserte-legemiddelfo/>
22. Antibiotika.no. Overvåking av antibiotikaforbruk [Internett]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; [hentet 20-05-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/overvaking-av-antibiotikaforbruk-2/>
23. Legemiddelforbruk.no. Måleenheter [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; [hentet 20-03-02]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelforbruk.no/info/definertdogndose.html>
24. World Health Organization. J Antiinfectives for systemic use [Internett]. Genève: World Health Organization; 2019 [hentet 20-02-03]. Tilgjengelig fra: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J04AB02
25. World Health Organization. Defined Daily Dose (DDD) [Internett]. Genève: World Health Organization; [hentet 20-02-03]. Tilgjengelig fra: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/
26. World Health Organization. The ATC/DDD Methodology [Internett]. Genève: World Health Organization; [hentet 20-04-22]. Tilgjengelig fra: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_methodology/en/
27. Antibiotika.no. Hva er antibiotikaresistens? [Internett]. Oslo: Antibiotikaseret for primærmedisin og Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; 2019 [hentet 20-04-20]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/hva-er-antibiotikaresistens/>
28. Folkehelseinstituttet. Om antibiotikaresistens [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2015 [hentet 20-04-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/antibiotikaresistens/om-antibiotikaresistens/>
29. Astrup E, Kacelnik O, Eriksen-Volle HM, Litleskare I, Elstrøm P. Antibiotikaresistens [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; [hentet 20-04-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>

30. Gaustad P. Mekanismer for utvikling av antibiotikaresistente bakterier. Tidsskr Nor Legeforen. 2001;121: 3090-4
31. Helsebiblioteket. Antibiotikaresistens: Fra akademisk curiositet til folkehelseproblem [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; [hentet 20-04-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/antibiotikabruk-tannhelse/antibiotikaresistens>
32. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet. 2016;387(10014):176-87.
33. Norsk Legemiddelhåndbok. L1.2.9 Aminoglykosider [Internett]. Oslo: Norsk Legemiddelhåndbok; 2016 [hentet 20-04-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.9/Aminoglykosider>
34. Bhalodi AA, van Engelen TSR, Virk HS, Wiersinga WJ. Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. J Antimicrob Chemother. 2019;74(Supplement_1):i6-i15.
35. Neteland MI. Forbruk av antibiotika 2012-2019 Helse Vest RHF [Internett]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; [hentet 20-04-28]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/wp-content/uploads/2020/04/2019-Helse-Vest-RHF-antibiotikaforbruk.pdf>
36. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internett]. Genève: World Health Organization; 2018 [hentet 20-05-03]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
37. Helsenorge. Om antibiotikaresistens [Internett]. Oslo: Helsenorge; 2018 [hentet 20-05-02]. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/legemidler/om-antibiotikaresistens>
38. European Centre for Disease Control and Prevention. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans [Internett]. Stockholm: European Centre for Disease and Prevention; 2017 [hentet 20-05-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf>
39. Regjeringen.no. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten [Internett]. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2016 [hentet 20-03-20]. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928fce917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>
40. Folkehelseinstituttet. Generelle smitteverntiltak i helseinstitusjoner [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2015 [hentet 20-04-19]. Tilgjengelig fra:

<https://www.fhi.no/sv/forebygging-i-helsetjenesten/smittevern-i-institusjoner/generelle-smitteverntiltak/>

41. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(51):12896-901.
42. Legemiddelindustrien. Antibiotika [Internett]. Oslo: Legemiddelindustrien [hentet 20-05-03]. Tilgjengelig fra: <https://www.lmi.no/lmi/aktuelt/antibiotika/>
43. Harbarth S, Theuretzbacher U, Hackett J. Antibiotic research and development: business as usual? J Antimicrob Chemother. 2015;70(6):1604-7.
44. Folkehelseinstituttet. NORM [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2017 [hentet 20-04-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/norm/om-norm/>
45. Folkehelseinstituttet. Om Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2020 [hentet 20-04-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/meldesystemet-for-smittsomme-sykdommer/>
46. Antibiotika.no. Riktigere Antibiotikabruk i Kommunene (RAK) [Internett]. Oslo: Antibiotikasenteret for primærmedisin og Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; [hentet 20-05-07]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/rak-riktigere-antibiotikabruk-i-kommunene/>
47. Antibiotika.no. Riktigere antibiotikabruk for sykehjem i kommunene (RASK) [Internett]. Oslo: Antibiotikasenteret for primærmedisin og Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; [hentet 20-05-07]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/rask/>
48. RELIS. KUPP – Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter. Riktigere bruk av antibiotika [Internett]. Trondheim: RELIS; 2016 [hentet 20-05-07]. Tilgjengelig fra: <https://relis.no/content/4698/KUPP--Kunnskapsbaserte-oppdateringsvisitter.-Riktigere-bruk-av-antibiotika>
49. Høye S, Gjelstad S, Lindbaek M. Effects on antibiotic dispensing rates of interventions to promote delayed prescribing for respiratory tract infections in primary care. Br J Gen Pract. 2013;63(616):e777-86.
50. Legemiddelverket. Nytt om legemidler, riktigere bruk av antibiotika – varsler i EPJ [Internett]. Oslo: Legemiddelverket; 2016 [hentet 20-05-07]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Råd%20til%20helsepersonell/NYL/2016/2016_NYL_nr.%201_lavopløslig.pdf

51. Norsk Helseinformatikk. Antibiotika-varsler i EPJ [Internett]. Trondheim: Norsk Helseinformatikk; 2016 [hentet 20-05-07]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/for-helsepersonell/nytt-om-legemidler/arkiv-lmv-20152016/antibiotika-varsler-i-epj/>
52. Legemiddelverket. Kinoloner til inhalasjon og systemisk bruk - risiko for invalidiserende og langvarige bivirkninger og begrensinger for bruk [Internett]. Oslo: Legemiddelverket; 2019 [hentet 20-05-07]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Kjære%20helsepersonell-brev/2019/2018-03-26%20Quinolones%20and%20fluoroquinolones_langtidAE_Legemiddelverket_%20final.pdf
53. Legemiddelverket. Fluorokinoloner til inhalasjon og systemisk bruk gir risiko for aortaaneurisme og aortadisseksjon [Internett]. Oslo: Legemiddelverket; 2018 [hentet 20-05-07]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Kjære%20helsepersonell-brev/2018/Fluorokinoloner.pdf>
54. Felleskatalogen. Medisiner og bivirkninger [Internett]. Oslo: Felleskatalogen; [hentet 20-03-24]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/nyttig-om/bivirkninger>
55. Myhr K. G5 Bivirkninger og legemiddelovervåking [Internett]. Oslo: Norsk Legemiddelhandboka; [hentet 20-04-16]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/G5/Bivirkninger_og_legemiddelovervåking
56. Bivirkningsregisterforskriften. 2019. Forskrift om system for rapportering av bivirkninger av legemidler av 2019-12-15 nr 115.
57. Helsedirektoratet. Penicillinallergi og antibiotikabivirkninger [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018 [hentet 20-04-16]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/penicillinallergi-og-antibiotikabivirkninger>
58. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. Clostridium difficile infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2016;48(1):1-10.
59. Hayward RS, Harding J, Molloy R, Land L, Longcroft-Neal K, Moore D, et al. Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(2):223-38.
60. Nordøy I, Laake JH. Uforsvarlige retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus. Tidsskr Nor Legeforen. 2013;122: 1056.

61. Statens Legemiddelverk. Generelt om bivirkningsmelding [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2018 [hentet 20-02-03]. Tilgjengelig fra: [https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger - hvorfor-er-det-viktig-a-melde-bivirkninger?](https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger-hvorfor-er-det-viktig-a-melde-bivirkninger?)
62. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2017 [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2018 [hentet 20-03-20]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Rapporter%20og%20oversikter/Arssrapporter/Bivirkningsrapport%202017-endelig.pdf>
63. Inacio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(2):227-46.
64. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.
65. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2018 [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2019 [hentet 20-03-24]. Tilgjengelig fra: <https://view.publitas.com/norwegian-medicines-agency-qrogdeye7mm/bivirkningsrapport-2018/page/4-5>
66. RELIS. Årsrapport 2017 [Internett]. Oslo: RELIS; 2018 [hentet 20-04-20]. Tilgjengelig fra: https://relis.no/multimedia/360/RELIS_Arsrapport_2017
67. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2010 [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2011 [hentet 20-03-25]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Rapporter%20og%20oversikter/Arssrapporter/Arssrapport%20bivirkninger%202010.pdf>
68. RELIS. Pasienter kan nå melde bivirkninger av legemidler selv [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk og RELIS; 2010 [hentet 20-03-24]. Tilgjengelig fra: https://relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2010/Pasienter_kan_na_melde_bivirkninger_av_legemidler_selv/
69. Wolf A, Fuchs J, Schweim H. QRD Template Texts Intended for Package Inserts Development from the first QRD template up to the new draft of July 2012 [Internett]. Bonn og Jena: Pharmind; [hentet 20-03-24]. Tilgjengelig fra: https://www.researchgate.net/publication/298833810_QRD_Template_Texts_Intended_for_Package_Inserts_Development_from_the_first_QRD_template_up_to_the_new_draft_of_July_2012
70. Legemiddelforskriften. 2009. Forskrift om legemidler av 2009-12-18 nr 1839

71. Inacio P, Cavaco A, Airaksinen M. Current trends in pharmacovigilance: value and gaps of patient reporting. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):754-7.
72. Forskrift om meldeplikt for bivirkninger. 2000. Forskrift om meldeplikt for visse bivirkninger mv. ved legemidler av 2000-12-21 nr 1380.
73. European Medicines Agency. Inclusion/exclusion criteria for the “Important Medical Events” list [Internett]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020 [hentet 20-05-19]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eudravigilance-inclusion/exclusion-criteria-important-medical-events-list_en.pdf
74. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. MedDRA [Internett]. Genève: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; [hentet 20-04-22]. Tilgjengelig fra: <https://www.ich.org/page/meddra>
75. MedDRA. Introductory Guide MedDRA Version 13.1 [Internett]. Virginia: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2010 [hentet 20-02-22]. Tilgjengelig fra: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_13_1_english.pdf
76. Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA Hierarchy [Internett]. Virginia: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations; [hentet 20-03-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
77. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsmelding for helsepersonell [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2020 [hentet 20-04-24]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/helsepersonellmelding/sporsmal-og-svar-om-bivirkningsmelding-for-helsepersonell#personidentifiserende-opplysninger-og-konfidensialitet-i-bivirkningsmeldinger>
78. Statens Legemiddelverk. Personvernerklæring [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2019 [hentet 20-04-24]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/om-oss/organisasjon/personvernerklaring#bivirkningsmeldinger>
79. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsmelding for pasienter [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2018 [hentet 20-04-24]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/bivirkningsmelding-for-pasienter>
80. Felleskatalogen. Hiprex [Internett]. Oslo: Felleskatalogen; 2020 [hentet 20-04-27]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/hiprex-meda-559803>

81. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) [Internett]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; [hentet 20-05-16]. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>
82. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med.* 2009;122(2):114-20.
83. Alves C, Macedo AF, Marques FB. Sources of information used by regulatory agencies on the generation of drug safety alerts. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(12):2083-94.
84. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsregisteret [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2020 [hentet 20-05-07]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/bivirkningsregisteret>
85. Wathne JS. Bridging the gap for implementing antibiotic stewardship in Norway: Interventions, process measures and patient outcomes related to antibiotic prescribing in hospitals. [doktoravhandling]. Bergen: Universitetet i Bergen; 2019. 85 s.
86. European Centre for Disease Control and Prevention. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, Annual epidemiological report for 2018 [Internett]. Stockholm: European Centre for Disease and Prevention; 2019 [hentet 20-04-30]. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>
87. European Centre for Disease Control and Prevention. Trend of antimicrobial consumption by country [Internett]. Stockholm: European Centre for Disease and Prevention; 2020 [hentet 20-04-30]. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/trend-country>
88. Hobaek B, Lie AK. Less Is More: Norwegian Drug Regulation, Antibiotic Policy, and the "Need Clause". *Milbank Q.* 2019;97(3):762-95.
89. Helsenorge. Bivirkninger av legemidler [Internett]. Oslo: Helsenorge; 2019 [hentet 20-05-14]. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/legemidler/bivirkninger-av-legemidler>
90. Aaberge I, Aase A, Arnesen T, Bergsager G, Berild J, Blystad H, Bruun T, Daae A, Dorenberg D, Dvergsdal E, Greve-Isdahl M, Løvlie AL, Mengshoel AT, Rykkvin R, Stålcrantz J, Trogstad L, Vestrheim D, Watle S, Wiklund BS, Winje BA. Rapport for 2018 Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; [hentet 20-04-28]. Tilgjengelig fra:

https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/barnevaksinasjonsprogrammet-i-norge_rrapport-for-2018_publ.pdf

91. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, et al. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf.* 2010;33(9):775-88.
92. Antibiotika.no. Antibiotikaforbruksrapporter for norske sykehus [Internett]. Bergen: Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten; 2020 [hentet 20-05-11]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/antibiotikaforbruksrapporter-for-norske-sykehus/>
93. Felleskatalogen. L1.2.12.4 Trimetoprim–sulfametoksazol [Internett]. Oslo: Felleskatalogen; 2016 [hentet 20-05-11]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.12.4/Trimetoprim-sulfametoksazol>
94. Myrvang B. Trimetoprim-sulfa [Internett]. Oslo: Store norske leksikon; [hentet 20-05-11]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/trimetoprim-sulfa>
95. Ho JM, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *Cmaj.* 2011;183(16):1851-8.
96. Statens Legemiddelverk. Bacrim SPC [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2020 [hentet 20-05-08]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Sp/0000-05669.pdf
97. Fjermeros K, Werner MC, Harg P, Samdal H, Slordal L, Spigset O. [Patient reporting of adverse drug reactions in Norway 2010-13]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2015;135(6):536-40.
98. Watson S, Caster O, Rochon PA, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100188.
99. Statistisk sentralbyrå. Allmennlegetjenesten, 2015 [Internett]. Oslo: Statistisk sentralbyrå; 2016 [hentet 20-04-28]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/helse/statistikker/fastlegetj/aar/2016-06-08>
100. Berg C, Olsen K, Sakshaug S. Reseptregisteret 2014-2018 [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019 [hentet 2020-05-02]. Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/contentassets/c9197899c1e64baaa2c6588973c331a0/191303_legemiddelstatistikk2019.pdf

101. Helsenorge. Urinveisinfeksjon – blærekatarr [Internett]. Oslo: Helsenorge; 2019 [hentet 20-05-05]. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/sykdom/nyrer-og-urinveier/blarekatarr>
102. Norsk Helseinformatikk. Urinveisinfeksjon hos kvinner [Internett]. Trondheim: Norsk Helseinformatikk; 2018 [hentet 20-05-05]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/nyrerurinveier/urinveisinfeksjoner/urinveisinfeksjon-hos-kvinner/>
103. Antibiotika.no. Sykdommene [Internett]. Oslo: Antibiotikasenteret for primærmedisin og Helsedirektoratet; [hentet 20-05-14]. Tilgjengelig fra: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showchapter&chapter=AcPG6hD7>
104. European Centre for Disease Control and Prevention. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internett]. Stockholm: European Centre for Disease and Prevention; [hentet 20-05-08]. Tilgjengelig fra: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>
105. Folkehelseinstituttet. Chlamydiainfeksjon, genital (klamydia) - veileder for helsepersonell [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019 [hentet 20-05-08]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/chlamydiainfeksjon-genital-klamydia/>
106. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN, et al. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):153-63.
107. Statens Legemiddelverk. Svart trekant - kva vil det seie? [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2019 [hentet 20-05-17]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/legemiddelovervaking/svart-trekant-hva-betyr-det>
108. Statens Legemiddelverk. Nytt bivirkningsregister bidrar til økt pasientsikkerhet [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2020 [hentet 20-05-08]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/nytt-bivirkningsregister-bidrar-til-okt-pasientsikkerhet>