

Spontanrapportering av bivirkninger hos barn i Norge for perioden 1998-2007

Catrine Pansegrau Hauge



Masteroppgave i farmasi
Institutt for indremedisin
Senter for farmasi

Universitetet i Bergen
Vår 2009

FORORD

Masteroppgavearbeidet foregikk fra august 2008 til mai 2009. Arbeidet har vært en lang og lærerik prosess og det er mange som har bidratt til at jeg nå er ferdig med oppgaven.

Først vil jeg takke mine veiledere Jan Schjøtt og Jenny Bergman som har gitt meg god veiledning under mitt arbeid med oppgaven og som har latt meg luften ideer i forhold til oppgaven og gitt uvurderlige tilbakemeldinger underveis i mitt arbeide. Jeg vil særlig takke Jenny Bergman for sitt endeløse engasjement i bivirkningsproblematikken.

Videre vil jeg takke *Stiftelsen til fremme av norsk apotekfarmasi* og *Senter for farmasi* for økonomisk støtte til kurs i min oppgave. Jeg vil også takke *RELIS Vest* for økonomisk støtte i forhold til hospiteringer, arbeidsgruppemøter, kurs og deltakelse på konferanse.

Jeg vil takke mine foreldre, Heidi Pansegrau og Elias Hauge, som har vært en stor støtte og har alltid stor tro på meg og stiller opp for meg. Det er jeg utrolig takknemlig for.

Tilslutt vil jeg takke min fremtidige samboer, Eivind Tangen, for hans tålmodighet og støtte.

Bergen, 19. mai 2009

Catrine Pansegrau Hauge

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Legemidler har tidligere blitt brukt hos barn, fra 0 til og med 17 år, uten at disse har blitt tilstrekkelig testet og/eller mangler formulering og autorisasjon til å bli brukt i denne populasjonen. Forskjeller i legemidlers effekt og effekter kroppen har på legemidlene, er forskjellig hos barn og voksne og dette gjør at kliniske studier gjort på voksne vanskelig kan ekstrapoleres til å gjelde barn. Et nytt europeisk regulativ gjeldende fra januar 2007 har økt fokus på legemiddelovervåking av legemidler brukt av barn. Statens Legemiddelverk lagde i samarbeid med Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) en informasjonskampanje kalt "Melding av bivirkninger på barn". Målgruppen for kampanjen var leger på barneavdelinger og i barne- og ungdomspsykiatrien. Denne skulle stimulere til økt meldefrekvens av bivirkninger på barn i helsevesenet.

Den norske bivirkningsdatabasen (DNBD) var ikke analysert forut for innføringen av det europeiske regulativet. Formålet med denne oppgaven var å analysere bivirkningsmeldingene på barn som finnes i databasen, og kartlegge eventuelle faktorer som kan bidra til økt meldefrekvens ved hjelp av status for databasen samt spørreskjema utdelt under informasjonskampanjen.

Metode

Bivirkningsmeldinger fra 1. januar 1998 til 31. desember 2007 ble ekstrahert fra DNBD etter følgende inklusjonskriterier:

- Pasient \leq 17 år
- Et eller flere mistenkte legemidler eller legemiddelrelatert produkt(er), unntatt vaksiner
- Bivirkning som følge av bruk av et/flere legemidler, ikke ved amming eller in utero eksponering
- Årsaksvurdering gitt som sikker, sannsynlig eller mulig

Legemidlene var kategorisert etter anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) klassifiserings-system og meldingene var vurdert som alvorlige eller ikke.

Spørreskjema ble sendt ut til leger i målgruppen før kampanjen startet og et nytt skjema ble delt ut etter hver presentasjon under kampanjen for å kartlegge eventuelle holdningsendringer i forhold til melding av bivirkninger hos barn.

Resultater og diskusjon

DNBD inneholdt 531 bivirkningsmeldinger på barn med et snitt på 2,1 bivirkninger og 1,15 legemidler per melding. 45 % (n = 240) av meldingene var alvorlige inkludert 14 med fatalt utfall. Antall meldinger økte med stigende alder hos begge kjønn. Meldingene kom hovedsakelig fra leger (n = 473), men fra 2003 var det registrert meldinger fra farmasøytter (n = 35) og annet helsepersonell, ikke spesifisert (n = 22).

221 av meldingene involverte legemidler i ATC-gruppe N Nervesystemet. ATC-gruppe R Respirasjonsorganer var den nest meldte legemiddelgruppen med 68 meldinger og J Antiinfektiva var den tredje mest meldte gruppen med 52 meldinger. Bivirkningene som ble meldt var hovedsakelig hud-, nevrologiske- og psykiatriske reaksjoner. Antall meldinger på barn var lavere enn det som regnes som god meldefrekvens, men viste en jevn økning gjennom perioden.

Spørreskjemaene avdekket at kjente bivirkninger så vel som usikker årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning hindret meldeatferd, mens alvorlige, ukjente og bivirkninger som følge av bruk av nytt legemiddel stimulerer meldeatferd. Enkelte leger svarte at legemidler på "Overvåkningslisten" var grunn til å melde. 83 % av legene som besvarte spørreskjemaet etter kampanjepresentasjonen svarte at de ville melde bivirkninger oftere enn før, men en liten andel mente at taushetsplikt hindret meldeatferd samt trodde at det å melde kunne gi juridiske konsekvenser.

Konklusjon

En jevn gjennomsnittlig stigning i meldinger gjennom perioden kan indikere mer årvåkenhet på legemiddelbivirkninger hos barn. Forhåpentligvis vil trenden fortsette da det er ønskelig at flere bivirkninger meldes, da særlig de meldepliktige.

"Overvåkningslisten" til Legemiddelverket samt artikler/mediaoppslag om advarsler vedrørende bruk av legemidler ser ut til å stimulere meldeatferd.

Verdien av påminnelser til helsepersonell kan ikke undervurderes, og informasjon om legemidler og bivirkninger må frem til helsepersonell og foresatte når det er barn som skal bruke dem.

Basert på resultatene fra denne analysen av DNBD som viser en lav meldefrekvens av bivirkning hos barn forventer man å kunne oppdage en endring grunnet de regulatoriske endringer i Europa, kampanjen med økt fokus på legemiddelovervåkning hos barn og andre intervensjoner. Det blir i den forbindelse spennende å se om den aktuelle kampanjen har hatt noen effekt.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	III
SAMMENDRAG	IV
INNHALDSFORTEGNELSE	VII
DEFINISJONER	X
FORKORTELSER	XII
1. BAKGRUNN FOR OPPGAVEN	13
1.1 Godkjenningprosessen av legemidler i Europa.....	14
1.1.1 Overvåking av markedsførte legemidler.....	16
1.2 Nasjonal legemiddelovervåkning	20
1.2.1 Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS).....	21
1.2.2 Andre meldesystemer.....	24
1.3 Europeisk legemiddelovervåkning	25
1.3.1 European Medicines Agency (EMA).....	26
1.3.2 Komiteer i EMA	26
1.3.3 EudraVigilance.....	26
1.4 Internasjonal legemiddelovervåkning	27
1.4.1 Uppsala Monitoring Centre (UMC).....	27
1.4.2 VigiBase.....	28
1.4.3 VigiSearch	29
1.4.4 VigiMine	29
1.5 Internasjonale harmoniseringsorganisasjoner og bivirkningsterminologier.....	31
1.5.1 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).....	31
1.5.2 The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).....	31
1.5.3 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).....	32
1.6 Fokus på legemidler til barn.....	34

1.6.1 Forekomst av ikke-lisensert og off-label bruk.....	35
1.6.2 Legemidler godkjent til bruk hos barn i Europa.....	35
1.6.3 Ny lovgivning for legemidler til barn.....	36
1.7 Legemiddelovervåkingsproblematikk.....	37
1.7.1 Bruk av bivirkningsmeldinger i legemiddelovervåkning.....	38
2. HENSIKTEN MED OPPGAVEN	39
3. MATERIALE OG METODE.....	40
3.1 Den norske bivirkningsdatabasen (DNBD).....	40
3.1.1 Valg av material	40
3.1.2 Inklusjonskriterier for meldinger og innhenting av manglende informasjon.....	41
3.1.3 Skjematisk fremstilling av data.....	44
3.2 Kampanje ”Melding av bivirkninger hos barn”	45
3.2.1 Før kampanjestart	45
3.2.2 Under kampanjen	45
3.3 Informasjonskilder	46
4. RESULTATER	47
4.1 Den norske bivirkningsdatabasen (DNBD).....	47
4.1.1 Generell informasjon.....	47
4.1.2 Kjønn-, aldersfordeling og alvorlige meldinger	49
4.1.3 ATC-gruppene	51
4.1.4 Virkestoff og bivirkninger etter organsystemklasser.....	69
4.2 Kampanjen ”Melding av bivirkninger hos barn”	72
4.2.1 Før kampanjestart	72
4.2.2 Under kampanjen	73
5. DISKUSJON.....	75
5.1 Materialet	75
5.2 Metode.....	76

5.2.1 Bivirkningsdatabasen	76
5.2.2 Spørreskjema brukt i anledning kampanjen ”Melding av bivirkninger hos barn”	76
5.2.3 Legemiddelovervåkningssystemer	77
5.3 Resultater.....	78
5.3.1 Generell informasjon.....	78
5.3.2 Kjønn-, aldersfordeling og alvorlige meldinger	79
5.3.3 ATC-gruppene	80
5.3.4 Virkestoff og bivirkninger etter organsystemklasser	84
5.4 Kampanjen	86
5.5 Betydningen av resultatene og videre studier.....	87
6. KONKLUSJON	88
7. ETTERORD	89
REFERANSER	90
Vedlegg 1 - Det norske skjemaet for bivirkningsmeldinger	95
Vedlegg 2 - Green form, skjema brukt i PEM i Storbritannia	97
Vedlegg 3 - Spørreskjema før kampanjestart.....	98
Vedlegg 4 - Spørreskjema gitt etter kampanjepresentasjon.....	100

DEFINISJONER

Forskrift om legemidler, fastsatt av Helsedepartementet 22. desember 1999 (korttittel Legemiddelforskriften) § 11-1 definerer noen begreper innenfor legemiddelovervåkning.

Bivirkning

”en skadelig og utilsiktet virkning av et legemiddel som inntreffer ved doser som normalt brukes til mennesker eller dyr med sikte på forebyggende behandling, diagnose, behandling av sykdom eller å gjenopprette, korrigere eller modifisere fysiologiske funksjoner”

Alvorlig bivirkning

” en bivirkning som for mennesker eller dyr er livstruende, ender med død, som for mennesker krever eller forlenger en sykehusinnleggelse, eller som for dyr medfører kroniske eller langvarige symptomer, som medfører vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet, eller er en medfødt anomali/fødselsdefekt”

Uventet bivirkning

“en bivirkning hvis natur, alvorlighet eller resultat ikke er i samsvar med preparatomtalen”

Ikke-lisensert bruk

all bruk av legemidler som aldri har mottatt en europeisk markedsføringstillatelse for medisinsk bruk verken hos voksne eller barn [1]

Legemiddelovervåkning

vitenskapelig arbeid og virksomhet med sikte på å påvise, utrede, få forståelse for og forhindre bivirkninger eller legemiddelrelaterte problemer eng; pharmacovigilance [2]

Off-label bruk

all bruk av markedsførte legemidler som ikke er spesifisert i Summary of product characteristics (SPC), inkludert terapeutisk indikasjon, bruk i aldersgruppene, passende styrke (dosering), legemiddelformulering og administreringsmåte [1]

Pediatrisk off-label bruk

all bruk av markedsførte legemidler i pediatrien som ikke er spesifisert i SPC med spesielt hensyn til [1]

- terapeutisk indikasjon
- terapeutisk indikasjon for bruk i aldersgruppene
- legemiddelformulering
- administreringsmåte

Signal

rapportert informasjon om et mulig forhold mellom en bivirkning og et legemiddel, hvor forholdet er tidligere ikke blitt eller er ikke fullstendig dokumentert tidligere. Vanligvis trengs det mer enn en enkelt rapport for å generere et signal, avhengig av alvorlighetsgraden av hendelsen og kvaliteten på informasjon. Publisering av signal indikerer behov for en type review eller handling [2]

Barn

Ifølge International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population klassifiseres de ulike aldersgruppene i pediatrien som

<i>Nyfødte</i>	0-27 dager
<i>Spedbarn og smårollinger</i>	28 dager - 23 måneder
<i>Barn</i>	2 - 11 år
<i>Tenåringer</i>	12 - 17 år (i Europa).

”Barn” brukes videre som en fellesbetegnelse for alle aldersgruppene dersom annet ikke er nevnt.

FORKORTELSER

ADHD	- Hyperkinetisk forstyrrelse
ATC	- Anatomisk terapeutisk kjemisk
BCPNN	- Bayesian Confidence Propagation Neural Network
CHMP	- Committee for Human Medicinal Products
CIOMS	- The Council for International Organization of Medical Sciences
DNBD	- Den norske bivirkningsdatabasen
DSRU	- Drug Safety Research Unit
EU	- Den europeiske unionen
EU-RMP	- EU- Risikominimeringsplan
EMA	- European Medicines Agency
EØS	- Det europeiske økonomiske samarbeidsområde
IC	- Information Component
ICH	- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
LoQ	- List of Questions
MedDRA	- Medical Dictionary for Regulatory Activities
MT	- Markedsføringstillatelse
NARA	- Nettverk for alvorlige allergiske reaksjoner under anestesi
PDCO	- Pediatric Committee
PEM	- Prescription Event Monitoring
PIP	- Pediatric Investigation Plan
RELIS	- Regionale legemiddelinformasjonscenter
SOC	- System Organ Class
SPC	- Summary of Product Characteristics (preparatomtale)
SPSS	- Statistical Package for Social Sciences version 15.0 Copyright SPSS.inc
UMC	- Uppsala Monitoring Centre
WHO	- Verdens helseorganisasjon
WHO-ART	- Verdens helseorganisasjon Adverse Reaction Terminology

1. BAKGRUNN FOR OPPGAVEN

Flere legemidler forskrives til barn uten at legemidlene har blitt tilstrekkelig testet og/eller formulert og autorisert til bruk hos barn. Manglende klinisk utprøving hos barn bidrar til at legemidler hyppig brukes off-label eller ikke-lisensert [3]. Variasjoner innad i aldersgruppen i forhold til vekst og utvikling gjør det vanskelig å finne kliniske studier som vil være representativ for alle. Det er også etiske betenkeligheter ved å utsette friske og syke barn for legemidler som ikke har blitt grundig undersøkt med tanke på risiko- og nytteforhold [4]. Legemiddeldoseringen til barn blir da basert på doseringsanbefalingene, med modifikasjoner, som kommer fra studier utført på voksne. Det finnes, per i dag, fire tilgjengelige metoder for utregning av første legemiddeldose hos barn og disse er kroppsoverflate-, alders-, kroppsvektbasert eller ved allometrisk skalering [5], avhengig av hva som er mest hensiktsmessig.

Farmakokinetikken og -dynamikken i tillegg til sykdomsbilde varierer hos barn sammenlignet med voksne. Vekst og modning hos barn kan påvirke kroppens behandling av legemidler og deres effekt og dette kan gi bivirkninger man ikke ser hos voksne [3]. Dette gjør det vanskelig å ekstrapolere data fra kliniske studier utført på voksne til å gjelde barn [6].

Raske forandringer i kroppsmasse, morfologi og organenes modning gir utfordringer i forhold til å bestemme legemiddeldoseringen [3]. Dette er særlig viktig å merke seg med tanke på å optimere legemiddelbehandlingen hos de yngre enn 2 år. Ulikheter i farmakologien (farmakodynamikk og -kinetikk) viser seg for eksempel ved bruk av diazepam, hvor tiden det tar før legemiddelkonsentrasjonen i kroppen er halvert, synker frem til barnet er mellom 1-10 måneder gammel for så å stige etter som barnet blir eldre. Et annet eksempel er antiepileptika hvor barn tolerer høyere legemiddeldoser enn voksne før dosene blir toksiske [6].

Det antas at når barnet er 6 måneder gammelt er leveren utviklet tilsvarende som hos en voksen [6]. Modningen varierer noe, spesielt hos premature. Kroppens evne til å fjerne legemidler er hos barn ofte høyere enn hos voksne og dette kan forklares ved at evnen korrelerer mer med kroppsoverflaten enn kroppsvekten [6]. Farmakologiske forhold og presentasjon av symptomer og sykdom kan være forskjellig fra det vi finner hos voksne Dette gjør at bivirkningsprofilen hos barn kan variere fra den sett hos voksne. Eksempelvis kan barn

være ømfintlige for legemiddelinduserte vekst- og utviklingsforstyrrelser som man ikke vil se hos voksne [3].

1.1 Godkjenningprosessen av legemidler i Europa

Frem til 1995 ble det sendt inn søknad om markedsføringstillatelse (MT) til legemidler på nasjonalt plan i Europa og vedtakene om MT kunne variere mellom landene. Den europeiske unionen (EU) etablerte samarbeidsprosedyrer, innført i 1995, for godkjenning av legemidler for å harmonisere forvaltningspraksisen [7]. ”The rules governing medicinal products in the European Union”, fra EU-kommisjonen Volum 2 – Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal product for human use, forklarer prosedyrene ved søknad om MT og hvilken dokumentasjon som kreves.

Rent nasjonal prosedyre: Dersom en produsent ønsker MT i et enkelt europeisk økonomiske samarbeidsområde (EØS) land må søknaden leveres til det spesifikke landet såfremt det ikke er obligatorisk å benytte sentral prosedyre. Søker kan ikke sende søknad til flere land samtidig [7].

Den gjensidige anerkjennelsesprosedyren: Dersom innehaveren av MT tildelt etter nasjonal prosedyre ønsker MT for legemidlet i flere EØS-land, må den gjensidige anerkjennelsesprosedyren benyttes. Denne prosedyren legger grunnlag for en hurtig tilgang for nye legemidler til markedet i Europa, og bygger på at andre EØS-land anerkjenner den allerede utstedte MT. Dersom et lands syn er at det knyttes alvorlig fare for menneskers helse ved godkjenning av legemidlet, kan landet motsette seg denne anerkjennelsen. Prosedyren kan benyttes for alle legemidler såfremt de ikke må benytte sentral prosedyre [7].

Desentralisert prosedyre: Firma kan velge desentralisert prosedyre for å få MT i flere EØS-land, og prosedyren kan i utgangspunktet benyttes for alle typer legemidler såfremt det ikke kreves at de må benytte sentral prosedyre [7]. Prosedyren brukes ofte ved søknader som gjelder generiske produkter, nye legemiddelformuleringer og nye styrker av allerede godkjente virkestoffer.

Sentral prosedyre: En MT som godkjennes etter sentral prosedyre er gyldig for alle EU medlemsland. EØS-landene må fatte egne vedtak i forhold til MT innen 30 dager etter EU-kommisjonens vedtak. Alle europeiske land har adgang til å delta i den vitenskapelige evalueringen av søknaden, men EØS-avtalen gir ikke medlemslandene mulighet til å delta i selve beslutningen hvorvidt et legemiddel skal få godkjenning. Biologiske legemidler *må* via prosedyren dersom de, eller hjelpestoffene, er fremstilt ved [7];

- ”Rekombinant DNA-teknologi”
- ”Kontrollert ekspresjon av gener som koder for biologisk aktive proteiner i prokaryoter og eukaryoter, herunder transformerte pattedyrceller”
- ”Hybridomteknikk og metoder basert på monoklonale antistoffer”

Generiske legemidler som søker godkjenning på grunnlag av biosimulæritet hvor referanselegemidlet er utviklet etter metodene beskrevet over, må også søke MT etter sentral prosedyre. Legemidler med nye virkestoff til behandling av AIDS, kreftsykdommer, neurodegenerative sykdommer, diabetes og legemidler til behandling av sjeldne sykdommer må etter november 2005 behandles gjennom sentral prosedyre. Fra mai 2008 ble det også obligatorisk for legemidler med nye virkestoff til behandling av autoimmune sykdommer eller annen immunterapi og virale infeksjoner å sende inn søknad i samsvar med sentral prosedyre. Selv om referanselegemidlet ble vurdert og godkjent via sentral prosedyre er det valgfritt ved generiske legemidler hvorvidt det søkes for MT via denne [7].

Det er et krav i regelverket om system for risikohåndtering i søknad om MT. Dette må dokumenteres i EU-Risikohåndteringsplan (EU-RMP). Planen gir oversikt over problemstillinger som er av betydning for pasienters sikkerhet, legemiddelovervåkning og evaluerer behovet for risikominimeringsaktiviteter [8]. Eksempel på sistnevnte er prevensjonsprogrammet til virkestoffet isotretinoin (Roaccutan). Virkestoffet er teratogent og fertile kvinner må ta graviditetstester før, under og etter behandling. Legene kan kun forskrive en måneds behandling av gangen og utleveringen av legemidlet må skje innen sju dager etter forskrivning [9]. Ved behov skal en risikominimeringsplan vedlegges EU-RMP [8]. Det er ikke alltid krav om EU-RMP, men den *skal* vedlegges dersom det søkes om MT for legemiddel med nytt virkestoff eller som er biosimulært med et annet legemiddel med biologisk virkestoff. For generiske legemidler hvor referanselegemidlet må ha

risikominimeringstiltak, er det også krav om EU-RMP [8]. Dersom ikke annet er avtalt med legemiddelmyndighetene er det også påkrevd med EU-RMP dersom det søkes om ny legemiddelformulering, ny administrasjonsmåte, ny tilvirkningsmåte ved bioteknologisk fremstilte legemidler eller ved betydelig endring i indikasjon [8]. Det er også krav om EU-RMP dersom legemidlet trolig vil bli brukt av barn og bør da adressere spesielle hensyn til denne populasjonen [3].

1.1.1 Overvåking av markedsførte legemidler

Det er fem essensielle beskjeftigelser for legemiddelovervåking [10];

1. oppdage mistenkte bivirkningssignal og danne hypoteser om mulige årsakssammenhenger
2. analysere alle forhold ved et signal og særlig å bekrefte eller avkrefte hypoteser, estimere risikostørrelse og hvorvidt det finnes særlig utsatte pasienter
3. vurdere et sannsynlig endret effekt/risikoforhold i terapi
4. formidle informasjonen til helsepersonell og pasienter på en fornuftig måte og eventuelt iverksette en regulatorisk handling
5. evaluere trolige konsekvenser som følge av ulike handlinger, som eksempelvis advarsler

Det finnes ulike måter å overvåke legemidler på etter markedsføring, blant annet ved bruk av spontanrapporteringssystemet og prescription-event monitoring.

Spontanrapporteringssystemet

Systemet baserer seg på at helsepersonell, farmasøytisk industri og i noen land pasienter, frivillig melder fra til myndighetene ved mistanke om bivirkning(er) ved legemiddelbruk. I de fleste land er det laget egnede meldeskjema for dette, se **vedlegg 1** for det norske meldeskjemaet [11, 12].

Hovedpoenget med spontanrapporteringssystemet er at melderer *selv* velger å melde og ikke etter systematisk anmodning [11]. Systemet har identifisert og verifisert flere uventede og

alvorlige bivirkninger. Ny bivirkningsinformasjon kan blant annet resultere i at legemidler trekkes tilbake eller at tilleggsinformasjon blir lagt til preparatomtale og pakningsvedlegg for å fremme trygg bruk [12].

Meldepliktige bivirkninger i Norge er, etter Legemiddelforskriften § 11-7;

- Dødelige eller livstruende bivirkninger
- Bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger
- Uventede eller nye bivirkninger

Styrkene ved spontanrapporteringsystemet er at det er lite resurskrevende, følger alle legemidler gjennom hele deres levetid og dekker hele befolkningen [12, 13]. Situasjonene er også mer reelle da det meldes på normalpopulasjonen [12]. Den største ulempen er underrapportering [12, 14], som i noen tilfeller kan gjerne være så høy som 98 % sammenlignet med event monitoring¹ [14]. Buajordet, I. *et al* fant at kun 6 % av legemiddelrelaterte hendelser ble meldt av leger på barneavdeling ved et norsk sykehus [15], og Backstrom, M. *et al* fant at totalt var kun 14 % av studiens valgte alvorlige bivirkninger meldt [16]. Mulige bivirkningssignaler må bekreftes eller avkreftes ved formelle studier eller videre erfaringer. Spontanrapporteringsystemet er helt avhengig av at helsepersonell, og pasienter hvor systemet tar imot pasientmeldinger, er villige til å melde mistenkte bivirkninger. Underrapportering, bivirkningsmeldinger av ulik kvalitet og det at man ikke kjenner nevneren bidrar til at systemet er uegnet til å analysere bivirkningsfrekvenser [13].

I Norge legges meldinger fra spontanrapporteringsystemet inn i den norske bivirkningsdatabasen (DNBD) [17]. EU har egen europeisk bivirkningsdatabase, EudraVigilance, hvor meldinger på legemidler med MT i EU og EØS legges inn [18, 19]. Verdens Helseorganisasjon (WHO) samler meldinger fra hele verden i bivirkningsdatabasen VigiBase som drives av Uppsala Monitoring Centre (UMC) i Sverige [20].

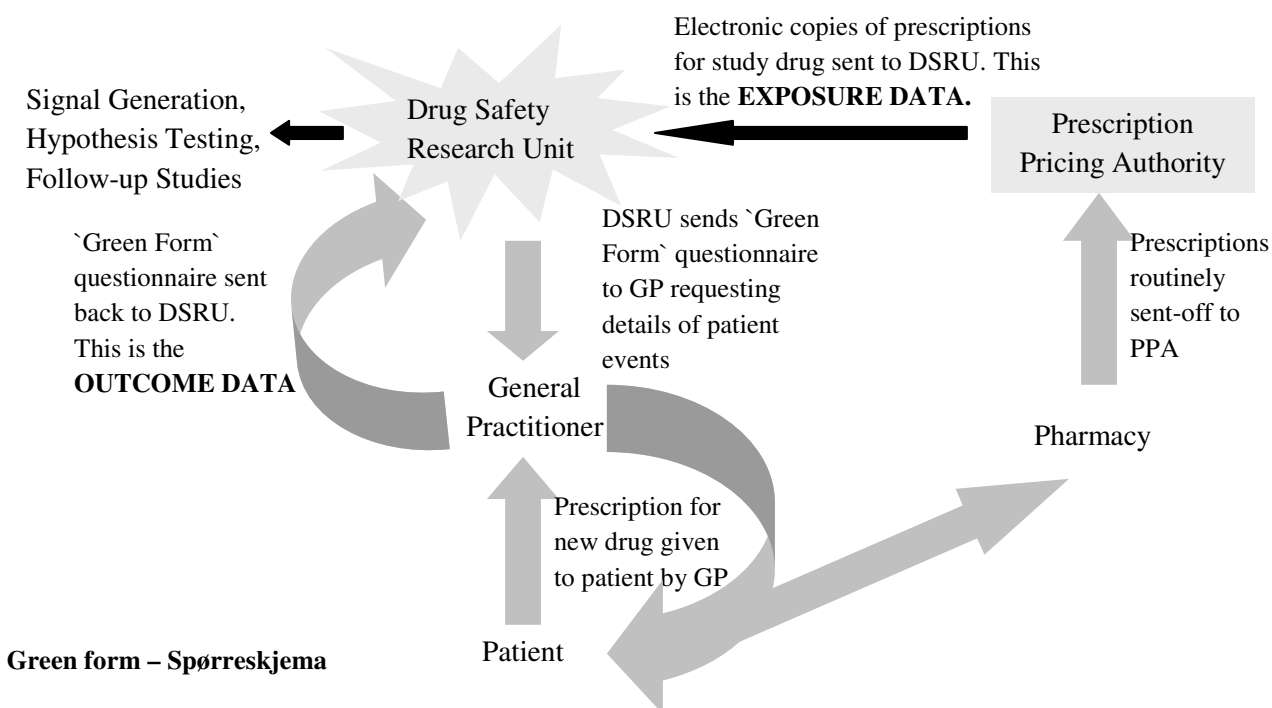
¹ Systematisk innsamling av alle hendelser

Prescription Event Monitoring

Prescription Event Monitoring (PEM) defineres som [2]

et system som er opprettet for å overvåke bivirkninger i en populasjon. Forskrivere oppfordres til å rapportere alle hendelser, uavhengig av om de er mistenkte bivirkninger, for identifiserte pasienter som mottar et spesifisert legemiddel.

Denne form for overvåkning av markedsførte legemidler utføres blant annet i Storbritannia [21], jamfør **Figur 1** og etterfølgende tekst.



Figur 1: Oversikt over PEM prosessen i Storbritannia. Kilde; The University of Liverpool, *Pharmacovigilance in the UK* [22].

Legen forskriver et legemiddel til pasienten som pasienten får utlevert av en farmasøyt. Farmasøyten videregir resepten til Prescription Pricing Authority for refusjon. Drug Safety Research Unit (DSRU) mottar elektronisk kopi av resepten dersom legemiddelet overvåkes via PEM. Noen måneder etter første forskrivning sender DSRU et spørreskjema til legen kalt green form, se **vedlegg 2**, som søker informasjon om alle hendelser som kan ha skjedd pasienten etter at legemidlet først ble forskrevet. Legen blir ikke bedt om redegjøre for

hvorvidt en hendelse var som følge av en bivirkning, men oppfordres til å indikere på skjemaet hvis det har blitt sendt inn en bivirkningsmelding på en hendelse. Han/hun får ingen økonomisk kompensasjon for å fylle ut skjemaet. Informasjonen blir vurdert av DSRU og videre oppfølging avhenger av type hendelse [21].

En hendelse er definert som [21]:

enhver ny diagnose, ethvert grunnlag for henvisning til overlege/spesialist eller sykehus innleggelse, enhver uventet forverring (eller bedring) i en samtidig sykdom, enhver mistenkt bivirkning, enhver forandring i laboratorieverdier med klinisk viktighet eller andre klager som er vurdert til å være tilstrekkelig viktige til å bli notert i pasientjournalen.

Styrkene til PEM er at studien ikke griper inn i legens avgjørelser i forhold til legemiddelforskriving. Dette, sammen med at studien er en nasjonal kohort studie² [23] uten eksklusjonskriterier, gjør at dataene blir generaliserbare. PEM studier venter ikke på at leger skal ta initiativ, men spør alle involverte leger om å fylle ut skjemaet. Fordi systemet baserer seg på å melde hendelser kan man oppdage bivirkninger av legemidler som legene gjerne ikke hadde oppdaget eller mistenkt. Den direkte kontakten mellom DSRU og leger legger til rette for oppfølging på enkeltsaker og det kan gjennomføres livslange oppfølginger for å se etter senvirkninger. Databasen gir også grunnlag for sammenligning av legemidler og pasientgrupper [21]. Svakheterne til systemet er at ikke alle skjemaene returneres (58 % i en studie [21]), og ikke alle inneholder klinisk relevant data. Sykehus er foreløpig ikke inkludert og legemidler som startes og seponeres på sykehus blir ikke registrert. Samtidig er det er ingen garanti for at pasienten tar legemidlet som forskrevet [21].

² En gruppe eller gruppe av individer følges opp over lang tid for å se om de får en sykdom. Disse identifiseres etter hvorvidt de har brukt legemiddel eller ikke og skal ikke ha sykdommen da de tas opp i studien

1.2 Nasjonal legemiddelovervåkning

Helse- og omsorgsdepartementet forbereder nye lover eller foretar endringer i eksisterende lover innen legemiddelområdet. Norge er medlem av EØS og fordi europeisk legemiddelverk er omfattet av denne avtalen, blir europeisk regelverket gjort om til norsk rett [24]. Sentrale lover på legemiddelområdet er *Lov om apotek (Apotekloven)*, *Lov om legemidler (Legemiddeloven)* og *Forskrift om legemidler (Legemiddelforskriften)*. Relevant forskrift for legemiddelovervåkning i Norge er Legemiddelforskriften kapittel 11 Legemiddelovervåkning § 11-1 til og med § 11-7 [25].

Statens Legemiddelverk (Legemiddelverket) er resultatet av sammenslåingen av Statens legemiddelkontroll og Avdeling for apotek og legemidler i Statens Helsetilsyn i januar 2001 [26]. Legemiddelverket har som overordnet mål å sikre at legemidler som brukes i Norge er av god kvalitet, trygge og har den forventete virkningen. Etaten godkjenner legemidler, enten alene eller sammen med andre legemiddelmyndigheter i EØS-området, etter å ha vurdert kvalitet, sikkerhet, effekt og risiko- og nytteforholdet [26]. Legemiddeloven § 4 sier ” Et legemiddel skal oppfylle bestemte kvalitetskrav, være effektivt og ved normal bruk ikke ha skadevirkninger som står i misforhold til forventet effekt.”

Legemiddelverkets avdelinger [26]:

- | | |
|------------------------------------|--|
| <i>Laboratorieavdelingen</i> | - har ansvar for utredning og kontroll av humane vaksiner, farmakoppearbeid samt kjemisk og biologisk laboratoriekontroll. |
| <i>Avdeling for legemiddelbruk</i> | - tar seg av kliniske legemiddelutprøvinger, spesielt godkjenningsfritak, forskrivningstøtte, legemiddel- og bivirkningsovervåkning. |
| <i>Avdeling for tilsyn</i> | - sender ut tillatelser til tilvirkere, apotek, importører og grossister samt fører tilsyn av dem. Har ansvaret for forvaltningen av regelverket om doping, lovlig omsetning av narkotika og narkotikaprekursorer. |

Avdeling for legemiddelgodkjenning - vurderer søknader om MT og endringer av disse.

Avdeling for legemiddeløkonomi - vurderer søknader om pris, opptak av legemidler i Blåreseptordningen og forvaltningen av apotekøkonomi.

Administrasjonsavdelingen - er ansvarlig for den administrative driften.

Frem til 2003 hadde Legemiddelverket ansvaret for å registrere bivirkningsmeldinger i DNBD. Fra 1. januar 2003 ble denne oppgaven regionalisert og det er nå de regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) som mottar og behandler bivirkningsmeldinger mens Legemiddelverket har det overordnede ansvaret [17, 27]. Målsetningen ved regionaliseringen var å styrke bivirkningsarbeidet og bedre kommunikasjonen mellom behandler og melder for å øke kvaliteten på bivirkningsmeldingene [17, 27].

Legemiddelverket har, for å få en mer målrettet innrapportering av bivirkninger som gir mest mulig ny informasjon, utarbeidet en liste kalt "Overvåkingslisten". Denne oppdateres jevnlig med legemidler som er under spesiell overvåking. Dette kan komme som følge av bivirkningssignaler eller at man ønsker mer data om bivirkninger, uønskede reaksjoner og effekter av behandlingen. Nyhetsbrevet "Preparater i fokus" på Legemiddelverkets nettside setter preparater med bivirkningsproblemer eller nye forskningsresultat i søkelyset [28].

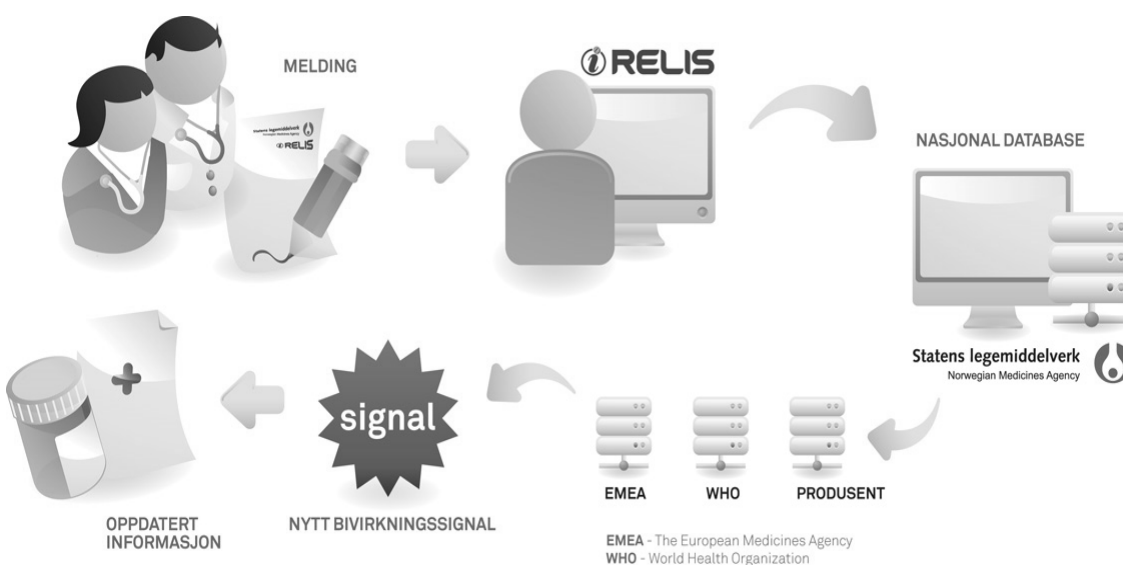
1.2.1 Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS)

RELIS er en offentlig tjeneste for helsepersonell i Norge og er lokalisert ved hvert regionssykehus i helseregionene [29]. De ansatte, som er leger (kliniske farmakologer) og farmasøyter, er blant annet ansvarlige for å bistå helsepersonell ved spørsmål om legemidler og bivirkninger, doseringer, interaksjoner samt delta i undervisning og kurs.

Alle bivirkningsmeldinger datostemples ved mottak og RELIS har deretter 10 kalenderdager på å behandle meldingen ved å vurdere årsakssammenheng og legge informasjonen elektronisk inn i DNBD [30]. Bivirkningene registreres ved hjelp av Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminologien [31], se **avsnitt 1.5.3**.

Det er nødvendig at RELIS opprettholder 10 dagers fristen på behandlingen av bivirkningsmeldinger da Legemiddelverket er lovpålagt å videresende alvorlige meldinger³ elektronisk til European Medicines Agency (EMA), og til produsent(e) via EMA, innen 15 dager etter at RELIS først mottok meldingen [30]. Produsent(e) får i tillegg halvårlige lister over alle ikke alvorlige meldte bivirkninger (personlig meddelelse, Pernille Harg, Legemiddelverket).

Papirversjonen av bivirkningsmeldingen samt eventuelle tilleggsdokumenter sendes til Legemiddelverket hver 14. dag for arkivering. Alle bivirkningsmeldingene overføres elektronisk til Verdens helseorganisasjons (WHO) internasjonale bivirkningsdatabase i Uppsala, men det er ingen tidsfrist forbundet med dette [30].



Figur 2: Forenklet oversikt over hvordan en bivirkningsmelding går gjennom det norske legemiddelovervåkningssystemet. Kilde: Statens legemiddelverk. Design: Tank

Det er kun meldinger fra helsepersonell, eller de som er bekreftet av helsepersonell, som registreres i den norske bivirkningsdatabasen [32]. I løpet av behandlingstiden skal RELIS forsøke å innhente eventuell manglende informasjon for å få en mest mulig komplett melding.

³ Se Legemiddelforskriften kap.11 § 11-1b

Det finnes retningslinjer i forhold til når og hvilken type informasjon som er ønskelig å innhente med hensyn til alvorlighetsgrad og meldingstype. [30].

Minimumskravene for at en melding skal bli registrert som bivirkningsmelding er [32]:

- ✓ En pasient (tilstrekkelig med navn/initialer *eller* alder/fødselsdato *eller* kjønn)
- ✓ Identifiserbar melder (tilstrekkelig med yrke/profesjon eller initialer)
- ✓ Mistenkt(e) legemiddel
- ✓ Mistenkt(e) bivirkning(er)

Informasjonen legges inn i databasen sammen med administrative data (type rapport, kilde, fra hvilke fylke og eventuelt sykehus) [31].

RELIS ansatte foretar en årsaksvurdering av meldingene de mottar. Denne kan være basert på opplysningene gitt i meldeskjemaet, og i eventuelt vedlagt tilleggsmateriale som journalnotater, laboratoriedata, epikriser eller obduksjonsrapporter [13]. I tillegg vil man vektlegge eksisterende dokumentasjon i litteraturen. Årsaksvurderingen legges sammen med andre opplysninger samt i tilbakemelding til melder. Ved vurdering av årsakssammenheng bør melderens vurdering registreres dersom den er signifikant annerledes enn den som gjøres av en RELIS ansatt [31].

Legemidlene vurderes til å være mistenkt, interagerende⁴ eller samtidig (brukt)⁵.

Definisjonene av årsaksvurderingene hvor legemiddelet ikke kan utelukkes å ha forårsaket den mistenkte bivirkningen er [31, 32]:

Sikker

Reaksjonen, inkludert patologiske laboratorieprøver, skjer i tidsmessig relasjon til bruk av et legemiddel. Reaksjonen kan ikke forklares ved underliggende sykdom, polyfarmasi eller kjemikalier. Ved seponering skal bedring være klinisk sannsynliggjort, og hvis nødvendig må

⁴ virker sammen med annet legemiddel og gir bivirkning

⁵ ikke ansvarlig for bivirkning

en reaksjon bekrefte ved provokasjon (rechallenge). *Alle andre årsaker til hendelsen skal ekskluderes eller være usannsynlige og alternativet vil derfor sjelden være aktuelt å bruke.*

Sannsynlig

Reaksjonen, inkludert patologiske laboratorieprøver, skjer i tidsmessig relasjon til bruk av et legemiddel. Reaksjonen kan lite trolig forklares ved underliggende sykdom, polyfarmasi eller kjemikalier. Seponering av legemiddel gir bedring. Alternativet krever ikke bekreftelse ved provokasjonsforsøk.

Mulig

Reaksjonen, inkludert patologiske laboratorieprøver, skjer i tidsmessig relasjon til bruk av et legemiddel. Reaksjonen kan forklares ved underliggende sykdom, polyfarmasi eller kjemikalier. Ved seponering kan reaksjon være uklar eller mangle.

1.2.2 Andre meldesystemer

Vaksinebivirkninger

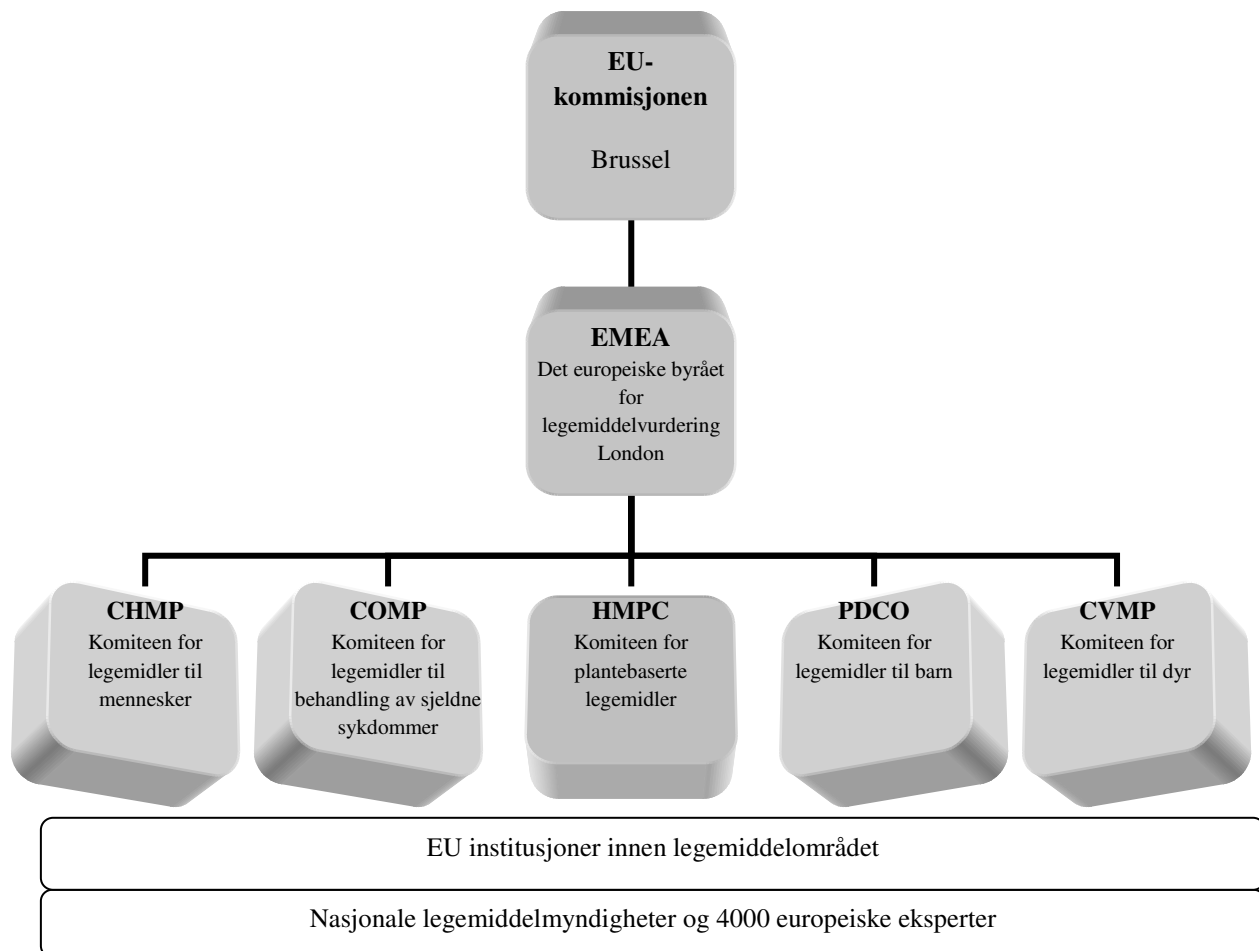
I henhold til Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i System for vaksinasjonskontroll er bivirkninger etter vaksinasjon meldepliktige i tillegg til de alvorlige og uventede bivirkningene, som er meldepliktige etter Legemiddelforskriften. Tidligere eksisterte det to parallelle meldesystemer for vaksinebivirkninger. Legemiddelverket og Nasjonalt folkehelseinstitutt inngikk et samarbeid om for å samle bivirkningsmeldingene på vaksiner. Samarbeidet var i full funksjon fra 1. januar 2008. Bivirkningsmeldinger på vaksiner sendes nå til Nasjonalt folkehelseinstitutt som registrerer opplysningene i DNBD [33].

Allergiske reaksjoner under anestesi

I mars 1999 arrangerte en arbeidsgruppe ved Haukeland Sykehus et strategimøte for å samordne og standardisere utredningen av pasienter med alvorlige allergiske reaksjoner under anestesi. Dette møtet resulterte i etableringen av nettverk for alvorlige allergiske reaksjoner under anestesi (NARA) som skal jobbe for å bedre registrering, diagnostikk og behandling [34].

1.3 Europeisk legemiddelovervåkning

Europakommisjonen er en uavhengig institusjon som skal sikre samarbeid og utvikling innen EU. Kommisjonen er det utøvende, saksforberedende og kontrollerende organet i regionen og legemiddelenheten skal sikre folkehelsen, fri varebevegelse av legemidler og utvikle forutsigbare betingelser for den farmasøytiske forskningen [26].



Figur 3: Den europeiske nettverksmodellen for godkjenning av legemidler. Kilde: Legemidler og juss, Hauge, M.S. og P.T. Thomassen [26].

1.3.1 European Medicines Agency (EMA)

EMA er det europeiske byrået for legemiddelvurdering og ble opprettet for å ivareta den praktiske og faglige håndteringen av den sentrale godkjeningsprosedyren for legemidler. Byrået skal blant annet koordinere legemiddelovervåkingen i EØS-område og legge til rette for offentlig tilgjengelig informasjon vedrørende legemidler [26].

1.3.2 Komiteer i EMA

Definisjon av ulike komiteer i EMA er vist i **Figur 3**.

CHMP er ansvarlig for å vurdere MT søknader i den sentrale prosedyren og komiteen utarbeider retningslinjer til dokumentasjon av kvalitet, sikkerhet og effekt. Medlemmene i komiteen representerer myndighetene de er utpekt av. I henhold til EØS-avtalen er Norge knyttet til *CHMP* arbeidet, men ved avstemninger teller EØS-landene for seg og påvirker derfor ikke utfallet. *CHMP* kan opprette arbeidsgrupper som skal bistå i arbeidet [26].

PDCO ble opprettet juli 2007 og erstattet Paediatric Expert Group [35]. Komiteen består av 5 representanter fra *CHMP*, representanter fra medlemsland som ikke representeres via *CHMP*, tre representanter for helsepersonell og tre for pasientforeninger utpekt av EU-kommisjonen [4, 31]. Komiteen har ulike oppgaver deriblant å vurdere plan for utprøvinger av legemidler på barn, og vurdere søknader hvor produsenten ønsker å bli unntatt fra kravet om å lage en Pediatric Investigation Plan (PIP) [4].

1.3.3 EudraVigilance

EudraVigilance er den europeiske bivirkningsdatabasen. Den ble opprettet desember 2001 og opprettholdes av EMA. Databasen inneholder bivirkningsmeldinger fra den farmasøytiske industrien og legemiddelovervåkingsmyndigheter fra hele Europa og skal gjøre det lettere å overvåke korrekt legemiddelbruk i EU/EØS. Informasjonen er tilgjengelig for myndigheter og produsenter, men ikke for pasienter eller helsepersonell. Det er planlagt at helsepersonell skal få tilgang til databasen ettersom EMA mener at informasjonen kan brukes til å bedre legemiddelbehandling og forhindre bivirkninger. Bivirkninger fra kliniske utprøvinger har siden mai 2004 også blitt innlemmet i databasen [19].

1.4 Internasjonal legemiddelovervåkning

Tidlig på 1960-tallet ble det oppdaget at mange barn ble født med store misdannelser som følge av at talidomid ble brukt mot kvalme tidlig i svangerskapet. Denne legemiddeltragedien var omfattende og viste hvor stort behovet for overvåking av markedsførte legemidler er [12]. WHO sitt internasjonale legemiddelovervåkningsprogram (videre referert til som WHO programmet) ble etablert etter tragedien og har siden 1978 blitt utført ved UMC i Sverige [10, 36]. For å kunne bli et medlemsland må landet ha et spontanrapporteringssystem som samler opp bivirkningsmeldinger, et senter for legemiddelovervåkning og teknisk kompetanse som oppfyller meldingskravene til WHO. Norge ble en del av WHO's program i 1971 [10]. WHO-programmet har blant annet utviklet en standardisert bivirkningsterminologi, WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) som kan brukes til å kode bivirkninger [10].

1.4.1 Uppsala Monitoring Centre (UMC)

UMC gjennomfører WHO programmet og har ansvaret for den verdensomspennende samlingen av bivirkningsdata samt detektering av signal på potensielt problematiske bivirkninger for legemidler [20]. UMC har som oppgave å [36]:

- Koordinere internasjonal legemiddelovervåkning
- Samle, vurdere og formidle informasjonen fra medlemsland om legemidlers fordeler, skader, effektivitet og risiko
- Samarbeide med medlemsland i utviklingen og utførelsen av legemiddelovervåkning
- Advare regulatoriske myndigheter i medlemsland ved potensielle sikkerhetsproblemer med legemiddel via WHO's signaldetekteringsprosess

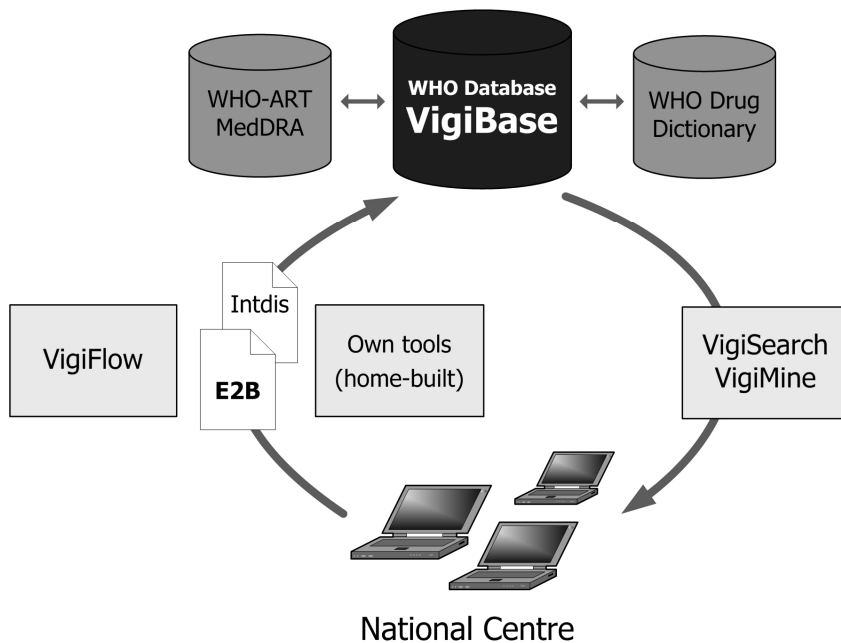
UMC er en ressurs for regulatoriske myndigheter, helsepersonell, forskere og den farmasøytiske industrien [20]. Datamaterialet i bivirkningsdatabasen til WHO undersøkes jevnlig ved hjelp av Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) som er et statistisk hjelpemiddel for å avdekke nye og alvorlige bivirkninger [10]. Information Component (IC) kalkuleres ved BCPNN og verdien brukes til å filtrere informasjonen [37], jamfør **avsnitt 1.4.4**. Ekspertpanel analyserer reaksjoner som tilhører spesifikke kroppssystem. I tillegg har det nylig blitt opprettet et ekspertpanel som evaluerer reaksjoner

på plantepreparater. Oppsummeringer på hva som er avdekket etter analysering sendes til nasjonale bivirkningssentre i et notat kalt "Signal" [10].

1.4.2 VigiBase

WHO's bivirkningsdatabase mottar bivirkningsmeldinger registrert etter ICH E2B retningslinjene og databasen er søkbar på internett for nasjonale sentre som er en del av WHO programmet. Det vil si at dersom et nasjonalt senter som RELIS mottar en bivirkningsmelding på en ukjent legemiddelreaksjon kan senteret utføre søk i VigiBase for å se om en lignende reaksjon har blitt meldt inn til WHO's bivirkningsdatabase fra andre steder i verden. At reaksjonen har blitt observert tidligere kan bidra til å styrke et eventuelt signal [10]. VigiBase aksepterer meldinger som er kodet etter MedDRA, se [avsnitt 1.5.3](#), eller WHO-ART [38].

WHO's internett baserte programvare VigiFlow tillater sentre som mangler meldesystem i ICH E2B format eller ikke har midler til å opprette et slikt meldesystem, å melde bivirkninger etter retningslinjene. VigiBase tar også imot meldinger som følger WHO's gamle format, INTDIS [10], jamfør [Figur 4](#).



Figur 4: Oversikt over hvordan en bivirkningsmelding går gjennom systemet til WHO. Kilde: Uppsala Monitoring Centre

1.4.3 VigiSearch

VigiSearch er en søkemotor som gir tilgang til alle aktive saksmeldinger i VigiBase, over 4,4 millioner individuelle meldinger i 2007, og alle medlemmer i WHO programmet har tilgang til disse [39]. Legemidler kan søkes etter i alle nivåer av ATC og bivirkninger i alle nivå av MedDRA og WHO-ART [40]. Resultater av søk gis i en oversikt med muligheter for å få mer detaljer [39].

1.4.4 VigiMine

VigiMine er et nylig utviklet program som tilhører VigiSearch [39, 41]. VigiMine kan brukes til å analysere og oppdage legemiddel-bivirkningskombinasjoner av interesse. Ulike filtrerings- og sorteringsfunksjoner gjør det mulig å søke etter legemidler i en eller flere ATC-grupper samt spesifikke bivirkningstermer i en eller flere grupper av termer [39].

Søkemotoren gjør at IC verdien og annen statistikk som antall meldinger er tilgjengelig via internett. Programmet gir tilgang til IC verdier for alle legemiddel-bivirkningskombinasjoner som finnes i VigiBase. Statistikken deles opp etter alder, kjønn, kjønn og alder, meldeland og hvilket år reaksjonen ble meldt [39, 41]. BCPNN kan håndtere store datasett og vurderer styrken til alle legemiddel-bivirkningskombinasjoner i databasen på en ikke-forutintatt måte og har muligheten til å finne signifikante assosiasjoner tidlig [37].

IC er et mål på styrken av den kvantitative avhengigheten mellom legemiddel og bivirkning og verdien baserer seg på [37];

- totalt antall meldinger i databasen (C)
- totalt antall saksmeldinger med legemiddel X (C_x)
- totalt antall saksmeldinger med bivirkningsterm Y (C_y)
- antall saksmeldinger med den spesifikke legemiddel-bivirkningskombinasjon (C_{xy})

Systemet kan håndtere at det meldes flere bivirkninger og legemidler på hver pasient [37].

IC øker eller minker ettersom nye meldinger legges inn i databasen. Verdiene av IC kommer fra spesifikke legemiddel og bivirkning kombinasjoner [37]:

Positiv IC kombinasjonen er meldt til databasen oftere enn hva en ville antatt basert på meldinger i databasen med assosiasjon til andre legemidler

Negativ IC kombinasjonen dukker opp sjeldnere enn statistisk forventet

IC = 0 ingen kvantitativ avhengighet

I VigiMine får man ved søk opp verdien til $IC_{0.25}$. Verdien er den laveste grensen av 95 % konfidensintervallet til IC. Dess smalere intervallet er, dess høyere er stabiliteten av verdien [42]. Dette vil si at dersom $IC_{0.25}$ er høy og positiv indikerer dette sterk avhengighet mellom bivirkning og legemiddel

1.5 Internasjonale harmoniseringsorganisasjoner og bivirkningsterminologier

1.5.1 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

ICH ble opprettet april 1990 etter initiativ fra myndighetene i EU, Japan, USA og foreningen som representerer legemiddelindustrien. Kravene til dokumentasjonen for å få MT varierte tidligere mellom regionene og formålet med ICH var å få felles internasjonale retningslinjer for kartleggingen av kvalitet, sikkerhet og effekt [26]. Ved å gjøre kravene enhetlige vil man [38]:

- unngå at studier duplikeres
- økonomisere ressursbruken
- fjerne unødvendig forsinkelse i tilgjengeligheten til nye medisiner

CHMP deltar i arbeidet til ICH og en ICH retningslinje vil også bli retningslinje for CHMP [26]. ICH har blant annet retningslinjer relatert til legemiddelovervåkning og utførelsen av kliniske utprøvinger av legemidler.

1.5.2 The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

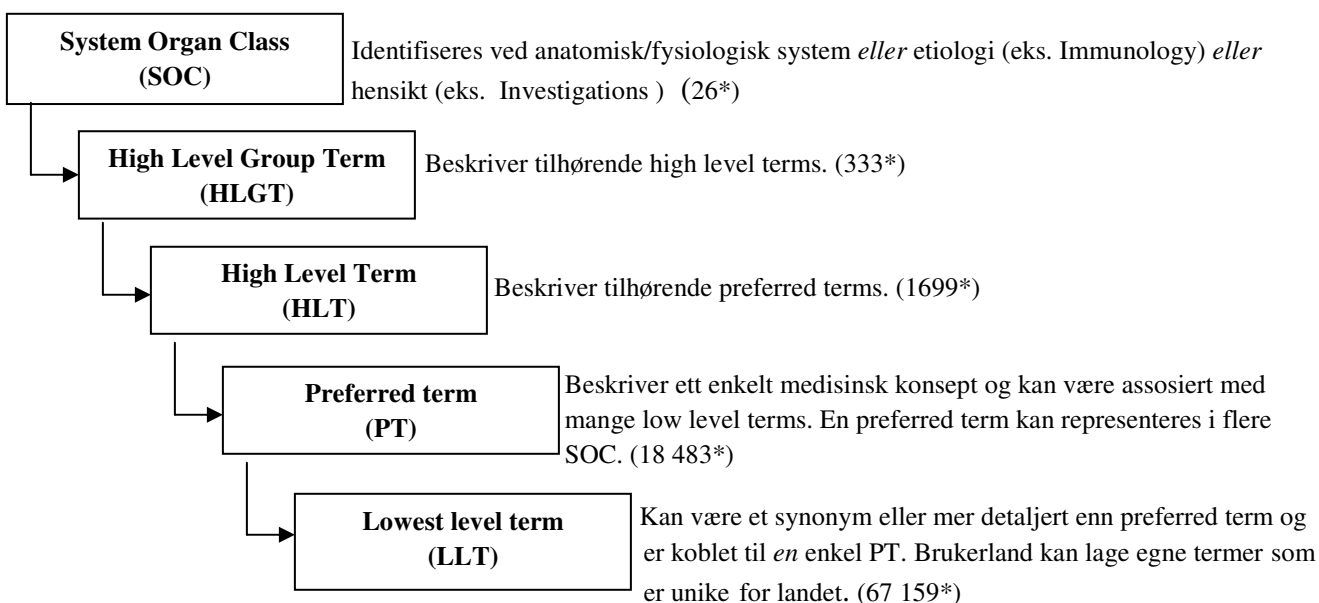
Organisasjonen er uavhengig, internasjonal og arbeider ikke for økonomisk vinning. Den er resultatet av et samarbeid mellom WHO og United Nations Educational Scientific and Cultural Organisation i 1949. Organisasjonen har særlig bidratt med internasjonale retningslinjer med hensyn til etikk innen varierte nøkkelområder [43].

CIOMS har ulike arbeidsgrupper hvorav eksempelvis CIOMS V (2001) Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches tar for seg viktige elementer som det må tas hensyn til ved håndtering av legemiddelsikkerhet til markedsførte legemidler [43].

1.5.3 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

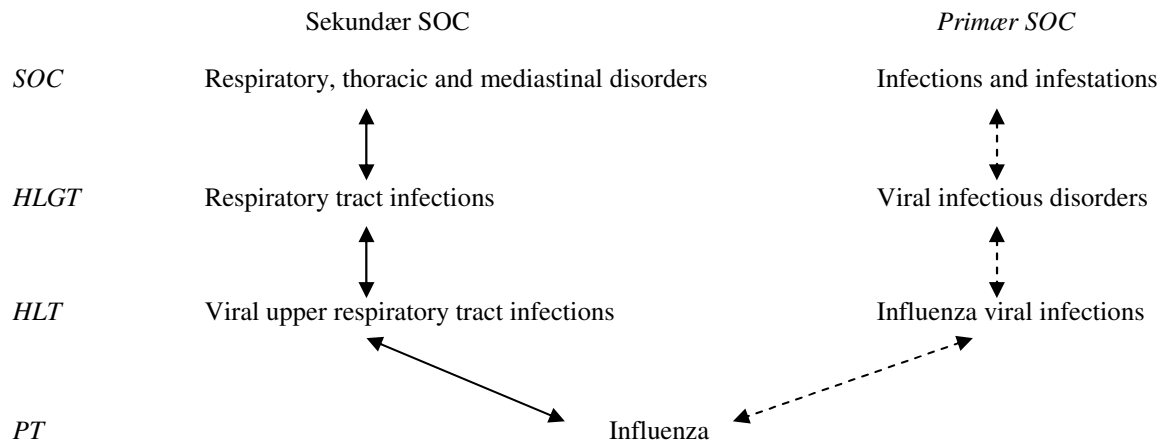
MedDRA er en ICH godkjent internasjonal standard med termer som dekker klinisk informasjon og flere medisinske produktområder. Den inneholder terminologier for medisinske tilstander, syndromer, diagnoser, kliniske tegn, symptomer, laboratorie- og kliniske data og sosiale forhold. MedDRA kan brukes gjennom hele den regulatoriske prosessen av legemiddelutvikling, i spontanrapporteringen av bivirkninger og i bivirkningspresentasjoner som eksempelvis SPC. MedDRA oppdateres kontinuerlig og oppdateringene kommer ut hvert halvår [40]. MedDRA er organisert i en hierarkisk struktur, jamfør **Figur 5**, og brukes parallelt med WHO-ART i VigiBase da terminologien ble inkorporert i databasen mars 2008 [44].

MedDRA er en multiaksial terminologi og tillater gruppering etter ulike klassifikasjoner, som igjen resulterer i at en preferred term kan tilhøre flere SOC, jamfør **Figur 6**. Det vil alltid være *en primær* SOC til hver preferred term og opptil fire sekundære [40].



*Versjon 12.0 (2009)

Figur 5: Hierarkiske strukturen til MedDRA samt antall termer i de ulike nivåene. Kilde: MedDRA kurskompendium



Figur 6: Eksempel på hvordan den multiaksiale terminologien fungerer. Kilde: MedDRA kurskompendium

1.6 Fokus på legemidler til barn

Det er ikke lengre akseptabelt å behandle barn med legemidler uten etablert dokumentert effekt og sikkerhet som følge av endret forskningsetisk syn og ny vitenskapelig kunnskap om barn som pasientgruppe. I 1998 anbefalte *National Institutes of Health* i USA at dersom legemidlene kunne tenkes brukt på barn, burde barn inkluderes i de kliniske utprøvingene med mindre det var sterke vitenskapelige og etiske grunner for ikke å gjøre dette. Lovgivningen *Best Pharmaceutical for Childrens Act* kom i 2002 som en følge av anbefalingen [4].

I Europa arrangerte EMEA en konferanse i 1997 om legemidler til barn som endte i et lovforslag og en forordning som ble godkjent 12. desember 2006 og ble gjeldende i EU fra 26. januar 2007 [4]. Dette åpner for å bedre barns helse ved at effektiviteten og sikkerheten for legemidler til barn får nye lovrammer. Legemiddelbehandlingen av barn skal bedres ved å [35]:

- Se til at legemidler til bruk hos dem i økende grad studeres i kliniske studier av høy kvalitet
- Fremme utviklingen og godkjenningen av legemidler til barn og over tid påse at størstedelen av legemidler brukt av barn er godkjent til bruk i aldersgruppen
- Bedre tilgjengeligheten av informasjon på legemidler laget for barn

Dette skal gjøres uten å [35]:

- Utsette barn for unødvendige kliniske studier
- eller forsinke godkjenningen av legemidler til bruk hos andre aldersgrupper

Forordningen innlemmes via EØS-avtalen i det norske lovverket etter hvert [4].

1.6.1 Forekomst av ikke-lisensert og off-label bruk

Conroy, S. *et al* fant at nesten halvparten av barna mottok en ikke-lisensert eller off-label rekvisisjon under opphold på sykehus. Studien tok for seg barneavdelinger i Storbritannia, Sverige, Tyskland, Italia og Nederland [45]. Buajordet, I. *et al* fant at et ikke-lisensert legemiddel som racemisk adrenalin ble forskrevet til 42 % av barna som ble behandlet med legemidler på norsk sykehus mens en ikke godkjent formulering av midazolam ble forskrevet til 11 % av barna [15].

I EMEAs studie kom det frem, basert på meldinger i EudraVigilance systemet fra 1. desember 2001 til 29. mars 2004, at 820 alvorlige bivirkninger ble rapportert hos barn som mottok legemiddel off-label, hvorav 7,2 % (n = 130) var fatale. Et definitivt forhold mellom legemidlene og mistenkte bivirkninger var ikke etablert, men ifølge studien er det tilstrekkelig bevis på at off-label bruk eller bruk av ikke-lisenserte legemidler kan skade [46].

1.6.2 Legemidler godkjent til bruk hos barn i Europa

Fra oktober 1995 til september 2001, ble en tredjedel av alle EMEA godkjente medisinske produkter godkjent til bruk hos barn, og fra oktober 2001 til september 2005 ble omtrent en femtedel godkjent [47, 48]. I løpet av perioden 1995-2005 tilhørte legemidlene som ble godkjent til bruk hos barn 11 av de 14 anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) gruppene hvorav G, P og M ikke var representert. Andelen av pediatriske legemidler varierte mellom ATC-gruppene. Gruppen med størst forholdsmessige andelen av de godkjente produktene var J Antiinfektiva med 68 % mens gruppe N Nervesystemet hadde lavest andel med 5 % [48].

Flere legemidler hadde MT dokumentasjon hvor aldersgruppene ikke korresponderte med ICH E11 retningslinjene, jamfør **Definisjoner**, som medfører at de kun blir tilgjengelig for en mer avgrenset populasjon. Et fåtall av legemidlene, 16 % (n = 12), var godkjent for *alle* aldersgrupper gjennom hele perioden [48]. For perioden 1995–2000 var ti av 16 legemidler godkjent til de yngre enn 2 år, vaksiner [47].

Ceci, A. *et al* fant at prosentandelen av legemidler til barn som hadde hatt kliniske studier på barn økte fra 77 % i perioden 1995-2001 til 91 % i 2001-2005. Andelen legemidler til barn

og kliniske studier på barn var signifikant lavere hos legemidler med godkjenning gjennom nasjonal og desentralisert prosedyre sammenlignet med de godkjent gjennom sentral prosedyre. Dette gjaldt begge 5 års periodene [48].

1.6.3 Ny lovgivning for legemidler til barn

Det vil, etter de nye europeiske regulativa, fra 26. juli 2008 være obligatorisk ved søknader om MT for legemidler med nye virkestoff å ha PIP. PIP skal ha en tidsplan og tiltak for å sikre dokumentasjonskravene for kvalitet, sikkerhet og effekt i forhold til barn samt stadfeste hvordan produsenten har tenkt å utvikle egnede legemiddelformuleringer for barn for å bedre bruken av legemiddelet [4]. Denne bør dekke alle aldersgruppene hos barn. Produsenten er bundet til å oppfylle kravene lagt frem i planen [35], men produsenten kan også søke om å bli unntatt fra kravet. Grunnlaget for å søke om unntak er i tilfeller hvor det medisinske produktet mest sannsynlig er skadelig eller ineffektiv hos barn, sykdommen/tilstanden det skal brukes for forekommer kun hos voksne eller at det ikke gir signifikant terapeutisk gevinst sammenlignet med allerede eksisterende behandlinger [49].

Normalt skal foreldre eller foresatte samtykke til klinisk utprøving på vegne av sine barn, og alle barn skal få informasjon gitt på en slik måte at de har forutsetninger til å forstå innholdet. Det skal hovedsakelig utarbeides separat pasientinformasjon for barn som er 12 år eller eldre, som de selv kan signere [4].

Dersom produsenten har etterkommet de avtalte kravene, har sentral godkjenning, all relevant informasjon fra studiene inkludert i produkt informasjonen og legemidlet er fremdeles under patentbeskyttelse vil patentet utvides med 6 måneder som belønning [4, 50]. Denne utvidelsen av patenttiden gjelder uavhengig om gjennomføringen av planen har ført til godkjenning av indikasjon hos barn [4].

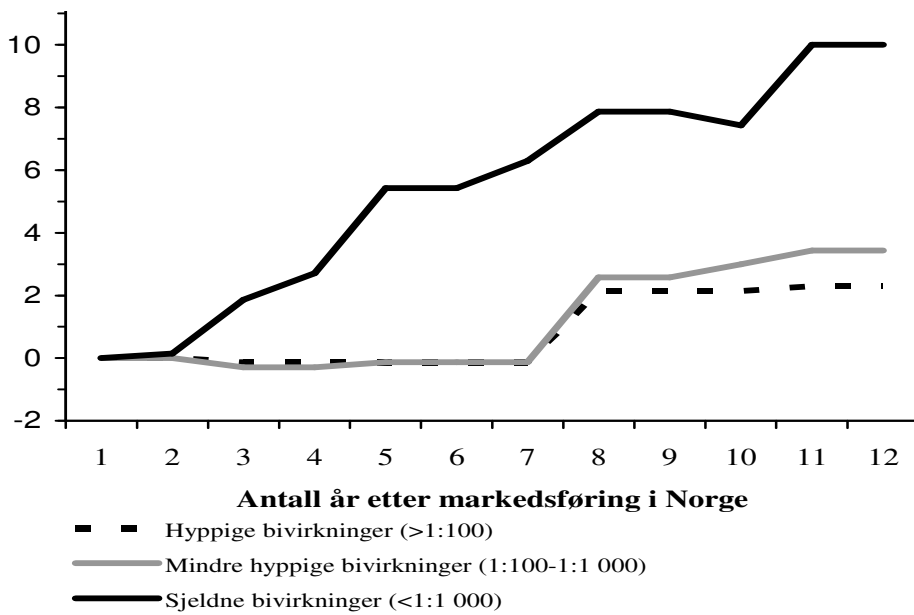
EMA har lagd en liste over hvilke legemidler det bør prioriteres å forske på med hensyn til off-label bruk hos barn. Denne skal øke tilgjengeligheten av legemidler autorisert til bruk hos barn samtidig som den skal øke tilgjengelig informasjonen om legemidlene. Eksempelvis ønskes det ved fluoksetin mer informasjon om sikkerhet og effekt ved kort- og langvarig bruk ved indikasjon generell angst og obsessiv-kompulsiv forstyrrelse [51].

1.7 Legemiddelovervåkingsproblematikk

Kliniske data på barn vil, når MT gis, være begrenset uansett om indikasjonen forekommer hyppig eller legemiddelet er godkjent for bruk hos barn. Som hos voksne vil utvalget i studien oftest være for lite til å plukke opp de sjeldnere bivirkningene og ikke stort nok til å plukke opp alle de vanlige bivirkningene. Målgruppen for legemiddelet vil være spesielt liten for barn. Gruppen vil i tillegg være heterogen på grunn av forskjellen mellom nyfødte og spedbarn i forhold til de eldre barna. Disse faktorene gjør det viktig å opprette et system som optimaliserer informasjonen man får ut av bivirkningsmeldinger [3].

Kliniske studier er ikke alltid nok for å få et oversiktlig bilde over bivirkningsprofilen til et legemiddel. Eldholm R.S. *et al* studerte bivirkningene oppført i Felleskatalogen til sju legemidler som var de første i sine terapigrupper. Kun halvparten av bivirkningene nevnt i 2001 utgaven av Felleskatalogen var nevnt i den første utgaven hvor midlene ble omtalt. Det kom i snitt 1,6 bivirkninger per år per preparat [52], jamfør

Figur 7. Dette er en vesentlig forandring man kan se etter markedsføring.



Figur 7: Gjennomsnittlig utvikling i antallet nye bivirkninger basert på frekvens, etter godkjenning [52].

Spontanrapporteringssystemet greier ikke å plukke opp alle bivirkninger på grunn av underrapportering, mangelfulle meldinger og ved at man ikke systematisk følger opp legemidlene. Barn er en enda større utfordring for systemet [3, 46] på grunn av faktorer som at;

- Barn kan ha problemer med å kommunisere, særlig mindre barn [3, 48]
- Bivirkning kan påvirke utviklingen og/eller modningen og vil ikke oppdages før etter lang tid [3, 48]
- Legemiddelbehandling kan være ikke-lisensert eller off-label og det kan tenkes at helsepersonell kan vegre seg for å melde bivirkninger som følge av dette [3, 48]
- Bivirkning kan komme av amming eller in utero eksposisjon og mors legemiddelbruk kan være dårlig dokumentert [53]
- Polyfarmasi hos premature og syke nyfødte sammen med off-label eller ikke-lisensert legemiddelbruk reduserer muligheten for at helsepersonell gjenkjenner bivirkninger og påvirker dermed hvorvidt de melder [53]

1.7.1 Bruk av bivirkningsmeldinger i legemiddelovervåkning

Bivirkningsdatabasen gjennomgås årlig av Legemiddelverket og resultatene publiseres i Bivirkningsrapporten som kommer ut hvert år. Vurdering av nye sikkerhetsdata kan føre til endringer i legemiddelmarkedet og har tidligere ført til, sammen med en studie utført av Florvaag, E. *et al* som viste at folkodin (Tuxi) gav økt risiko for hypersensitivitets-reaksjoner ved bruk av suksametonium [54], at folkodin mikstur ble trukket fra det norske markedet [55]. Karisoprodol (Somadril) ble avregistrert etter at Legemiddelverket i en samlet vurdering kom frem til at nytten ikke sto i forhold til risikoen ved bruk av legemidlet [55, 56]. Ut fra statistisk vurdering må det behandles over 3000 pasienter for å oppdage en bivirkning med forekomst hos 1/1000. Dersom bivirkningen skal oppfattes som noe annet enn en tilfeldighet, er det vanlig å si at tre tilfeller må oppstå for å gi et signal om en mulig bivirkning [8].

2. HENSIKTEN MED OPPGAVEN

Denne studien beskriver og systematiserer informasjonen som er i DNBD om bivirkninger av legemidler brukt hos barn. På bakgrunn av funn av endret meldefrekvens formuleres hypoteser for hva som bidrar til endringene i frekvens og for metoder som kan bedre meldefrekvensen på bivirkninger hos barn. I tillegg skal studien sammenligne bivirkningsmeldingene hos barn med statistikken for hele databasen.

Studien legger et grunnlag for senere å måle hvorvidt samarbeidskampanjen mellom Legemiddelverket og RELIS, ”Melding på bivirkninger hos barn”, samt de regulatoriske endringene internasjonalt har ført til økt meldefrekvens på bivirkninger blant barn. I tillegg vil de umiddelbare resultatene fra spørreskjemaer i forbindelse med kampanjen beskrives og systematiseres.

3. MATERIALE OG METODE

3.1 Den norske bivirkningsdatabasen (DNBD)

3.1.1 Valg av material

Den norske bivirkningsdatabasen består av alle mottatte bivirkningsmeldinger som har kommet som en følge av spontanrapporteringssystemet i Norge. Disse meldingene kan hentes ut ved hjelp av standardsøk. Meldingene fra perioden 1.1.1998 til og med 31.12.2007 ble ekstrahert fra databasen for ett år av gangen og i kommaseparert format for overføring til Excel, jmfør **Bilde 1**. Alle andre standard innstillinger ble beholdt.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	NO-NOMAADVRE-RELISN-2007-3553	ACICLOVIR HEXAL	Finger arthri	N	Female	16 Year	unknown	Possible
2			Urticaria				unknown	Possible
3	NO-NOMAADVRE-FHI-2008-5208	TUBERKULIN PPD F	Breathing dif	N	Male	14 Year	recovered/resolved	Possible
4			Feeling hot				recovered/resolved	Possible
5			Red face				recovered/resolved	Possible
6			Shivering				recovered/resolved	Possible
7			Sweating				recovered/resolved	Possible
8	NO-NOMAADVRE-RELISO-2007-4833	SB12, Antula Healt	Gum swellin	N	Female		recovering/resolvin	Probable
9			Lip swelling				recovering/resolvin	Probable
10			Redness				recovering/resolvin	Probable
11	NO-NOMAADVRE-RELISS-2007-3867	Efalex (S) (null)	Epileptic fit	N	Female	15 Year	recovered/resolved	Possible
12	NO-NOMAADVRE-RELISO-2007-3914	Peel-off masque (Contact dem	N	Female	12 Year	recovered/resolved	Probable
13	NO-NOMAADVRE-RELISO-2007-3913	Peel-off masque (Contact dem	N	Female	12 Year	recovered/resolved	Probable
14	NO-NOMAADVRE-FHI-2007-4835	PPD (S) (null)	Dizziness	N	Male	14 Year	recovered/resolved	Possible
15			Headache				recovered/resolved	Possible
16			Nausea				not recovered/not r	Possible
17			Sweating				recovered/resolved	Possible
18	NO-NOMAADVRE-RELISO-2007-3970	DESCUTAN (S) (A0	Anaphylactic	Y	Male	15 Year	recovered/resolved	Possible
19		FORTECORTIN (S)	Bronchospasm				recovered/resolved	Possible
20			Flushing				recovered/resolved	Not assessed
21			Hypotension				recovered/resolved	Possible
22			Tachycardia				recovered/resolved	Possible
23	NO-NOMAADVRE-RELISS-2007-4862	Hextril (S) (A01AB	Allergic reac	N	Female			Possible
24	NO-NOMAADVRE-RELISS-2007-4347	KENACORT-T (S) (/	Blisters	N	Male	17 Year	not recovered/not r	Possible
25			Headache				not recovered/not r	Possible
26			Itch				not recovered/not r	Possible
27			Rash				not recovered/not r	Possible
28	NO-NOMAADVRE-RELISO-2007-3970	DESCUTAN (S) (S0	Anaphylactic	Y	Male	15 Year	recovered/resolved	Possible
29		FORTECORTIN (S)	Bronchospasm				recovered/resolved	Possible
30			Flushing				recovered/resolved	Not assessed
31			Hypotension				recovered/resolved	Possible
32			Tachycardia				recovered/resolved	Possible
33	NO-NOMAADVRE-RELISM-2007-3920	ONDANSETRON FF	Lack of drug	Y	Male	10 Year	unknown	Possible
34	NO-NOMAADVRE-RELISS-2007-4699	NOVORAPID (S) (/	Hyperglycem	Y	Male	3 Year	recovered/resolved	Possible
35			Lack of drug effect				recovered/resolved	Possible
36	NO-NOMAADVRE-RELISO-2007-4934	Metformin Alphar	Hypoglycem	N	Male		recovered/resolved	Possible
37	NO-NOMAADVRE-RELISO-2007-4980	MAREVAN (S) (B0J	Gastrointest	Y	Female		unknown	Probable
38	NO-NOMAADVRE-RELISS-2007-4411	MAREVAN (S) (B0J	Anemia	Y	Male		recovering/resolvin	Certain
39			Bleeding				recovering/resolvin	Certain
40			Overdose effect				recovering/resolvin	Certain
41	NO-NOMAADVRE-RELISN-2007-4650	ALBYL-E (S) (B01A	Melena	Y	Female			Possible
42			Ulcer stomach with hemorrhage					Possible
43			Ulcer gastrici					Possible

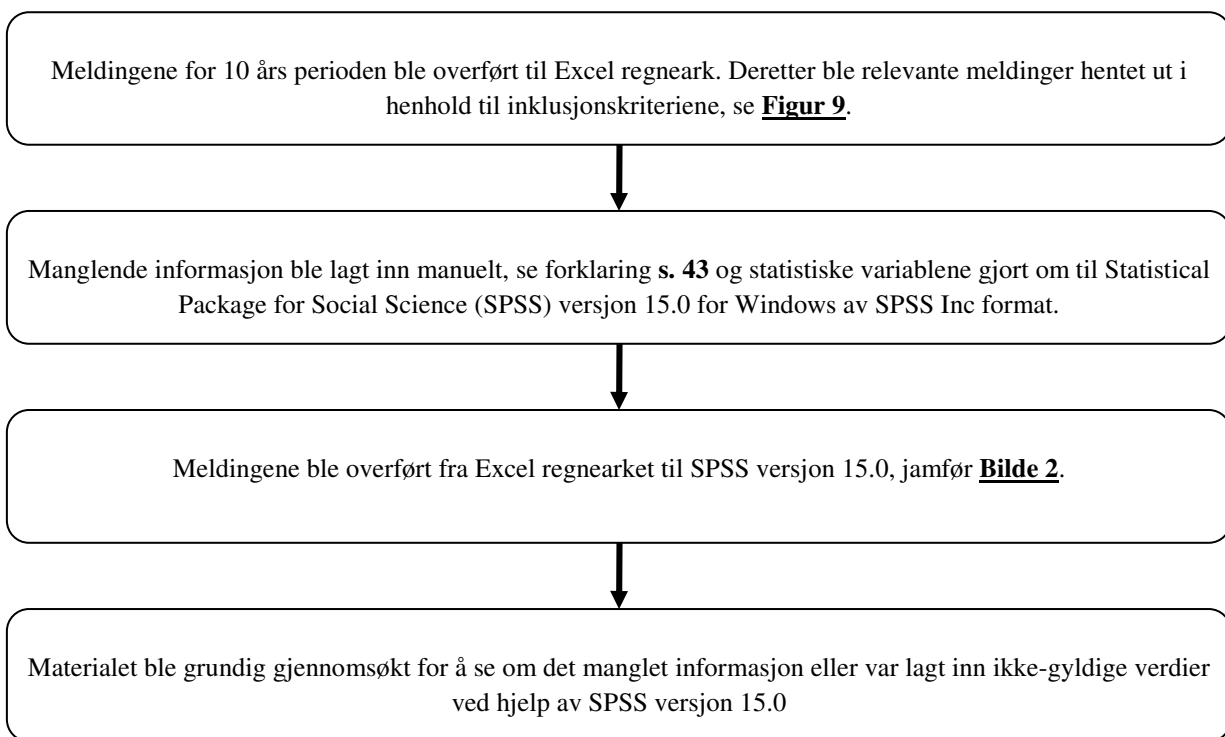
Bilde 1: Resultat av et søk overført til et Excel regneark. (Datamaterialet fortsatte videre bortover i arket.)

3.1.2 Inklusjonskriterier for meldinger og innhenting av manglende informasjon

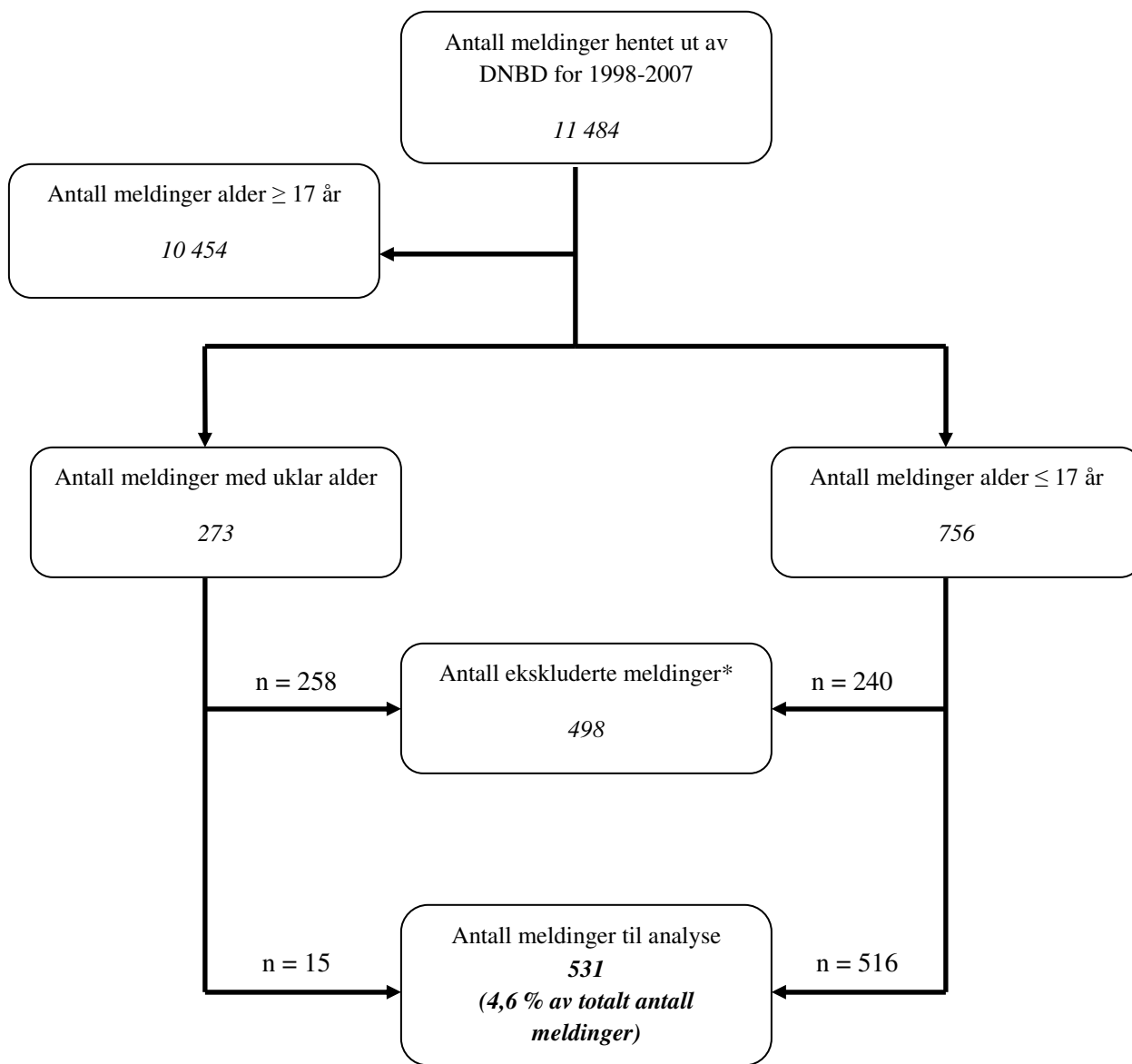
Bivirkningsmeldingene ble hentet ut etter følgende inklusjonskriterier:

- Pasient ≤ 17 år
- Et eller flere mistenkte legemidler eller legemiddelrelatert produkt(er), unntatt vaksiner
- Bivirkning som følge av et eller flere legemidler, ikke ved amming eller in utero eksponering
- Årsaksvurdering gitt som sikker, sannsynlig eller mulig

Meldinger med årsaksvurdering gitt som usannsynlig, ikke klassifiserbar, ikke klassifisert, ingen sammenheng eller ukjent ble ekskludert for å kun få meldinger hvor legemidlet hadde minst en mulig assosiasjon med bivirkningen(e).



Figur 8: Behandlingen av meldingene som ble hentet ut av DNBD



* Bivirkning som følge av in utero eksposisjon eller amming, vaksinemeldinger og meldinger med annen årsaksvurdering enn sikker, sannsynlig og mulig, meldinger der initialt uklar alder ikke kunne bekrefte ≤ 17 år.

Figur 9: Flytdiagram over eliminasjonsprosessen av meldinger i DNBD for 1998-2007

4	NO-NOMAADVRE-FHI-2008-5208	2007	TUBERKULIN PPD RT 23 SSI	S\W01WW0				
5	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980003	1998	CURUSURF	S\R07AA02				
6	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980017	1998	BREXIDOL "NYCOMED"	S\M01AC01				
7	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980025	1998	CLAFORAN	S\J01DD01	FLAGYL	S\J01XD01	MERONEM	S\J01DH
8	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980039	1998	FEVARIN	S\N06AB08				
9	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980067	1998	KLORHEXIDIN	S\D08AC02				
10	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980088	1998	ESMERON	S\M03AC09				
11	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980239	1998	BONNEYS BLUE	S\D01AE02				
12	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980327	1998	NYC OFLOX	S\N06AB03				
13	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980371	1998	STILNOCT	S\N05CF02				
14	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980421	1998	LAMICTAL	I\N03AX09	TEGRETOL - SLOW RELEASE	I\N03AF01		
15	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980430	1998	VERMOX	S\P02CA01				
16	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980454	1998	MINIRIN	S\H01BA02				
17	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980461	1998	ORFIRIL	S\N03AG01				
18	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980482	1998	CHLORAL HYDRATE	S\N05CC01				
19	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980487	1998	ERY-MAX	S\J01FA01				
20	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980508	1998	ROACCUTANE	S\D10BA01				
21	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980528	1998	KENACORT-T	S\H02AB08				
22	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980534	1998	TOPIMAX	S\N03AX11				
23	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980545	1998	ROACCUTANE	S\D10BA01				
24	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980619	1998	DORMICUM "ROCHE"	S\N05CD08	ESMERON	S\M03AC09	FENTANYL	S\N01AF
25	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980670	1998	XYLOCAIN-ADRENALIN	S\N01BB52				
26	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980764	1998	MAREVAN	S\B01AA03				
27	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980776	1998	PRIMPERAN	S\A03FA01				
28	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980804	1998	FENTANYL	S\N01AH01	NORCURON	S\M03AC03	PENTOTHAL-NATRIUM	S\N01AF
29	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980806	1998	SERDOLECT	S\N05AE03				
30	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980811	1998	PROMITEN	S\B05AA05				
31	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980832	1998	MINIRIN	S\H01BA02				
32	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980834	1998	ATROPIN	S\A03BA01	EMLA	S\N01BB20	PARACET	S\N02BE
33	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980846	1998	COSYLAN	S\R05DA01				
34	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19980857	1998	CITANEST-OCTAPRESSIN	S\N01BB54				
35	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19990015	1999	ANAFRANIL	S\N06AA04	XANOR	S\N05BA12		
36	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19990080	1999	APOCILLIN	S\J01CE02				
37	NO-NOMAADVRE-NOMAADVRE-19990082	1999	TOPIMAX	S\N03AX11				

Bilde 2: Overførte meldinger fra Excel regneark til SPSS 15.0 regneark. (Datamaterialet fortsatte videre bortover i arket.)

Noen meldinger manglet informasjon og måtte granskes nøyer. Årsakene var:

- Uklar alder (273 meldinger)

Noen meldinger ble registrert uten entydig alder i oppgitt felt, men med fødselsdatoen. Meldinger med utregnet alder ≤ 17 år ble inkludert.

- Årsaksvurderinger ikke oppgitt direkte (169 meldinger)

Dette gjaldt alle meldingene som ble registrert før 2003. Årsaksvurderingen ble hentet ut og lagt til manuelt.

- Legemidler med flere tilhørende ATC-koder (44 meldinger)

Virkestoff kobles opp mot ATC-register med det resultatet at noen virkestoff blir koblet til flere ATC-koder. Dette kan komme som følge av at virkestoffet finnes i ulike legemiddelformer, eksempelvis tabletter og mikstur. Administrasjonsmåten av legemiddelet bidro til å finne korrekt ATC-kode.

3.1.3 Skjematisk fremstilling av data

Opplysningene i hver bivirkningsmelding, bearbeidet som beskrevet i **avsnitt 3.1.2**, ble overført til SPSS versjon 15.0.

Fylkene ble fordelt etter tilhørende 5 helseregioner;

- Øst – Oppland, Hedmark, Akershus, Oslo og Østfold
- Vest – Sogn og Fjordane, Hordaland og Rogaland
- Sør – Vestfold, Buskerud, Telemark, Aust-Agder og Vest-Agder
- Nord – Finnmark, Troms, Nordland
- Midt – Møre og Romsdal, Nord Trøndelag og Sør Trøndelag

Dataene ble fordelt i aldersgruppene 0-2, 3-7, 8-12 og 13-17 år. Aldersgruppen 0-2 år ble opprettet på grunn av den farmakologiske heterogeniteten innad i gruppen med hensyn til modning og utvikling sammenlignet med de eldre barn [6].

3.1.4 Datahåndtering og statistiske beregninger

Datamaterialet var lite egnet for direkte analyser og måtte bearbeides før det ble sortert og analysert. Bearbeidingen ble gjort manuelt og det foreligger dermed en risiko for å gjøre feil.

3.4 % (n = 21) av meldingene hadde interagerende legemidler, men alle legemidlene ble betraktet som mistenkte i analysene.

En fiktiv ATC gruppe W er tilordnet for produkter som ikke er definert som legemidler slik at disse kan inkluderes i DNBD. Gruppe W er opprettet av Legemiddelverket og omfatter eksempelvis naturmidler, kosttilskudd, urter, helsekostprodukter og lignende i tillegg til produkter som alkohol, cannabis og kokain [57].

De endelige dataene ble analysert ved hjelp av SPSS versjon 15.0 med hensyn til kjønn, alder og aldersfordeling, alvorlighetsgrader, bivirkninger, melder, ATC-grupper, totalt antall meldinger samt årsvariasjoner. For øvrig ble rent beskrivende statistikk benyttet på bakgrunn av datamaterialets kvalitet og omfang.

3.2 Kampanje ”Melding av bivirkninger hos barn”

Legemiddelverket og RELIS inngikk et samarbeid høsten 2008 for å øke fokuset på barn og legemiddelbivirkninger som resulterte i kampanjen ”Melding av bivirkninger hos barn”. En arbeidsgruppe lagde en presentasjon som skulle holdes for relevante yrkesgrupper, i denne omgang leger som behandler barn på barneavdelinger og innen barne- og ungdomspsykiatrien. Presentasjonene ble holdt vinteren og våren 2009 av RELIS ansatte. Spørreskjemaer ble lagd i forbindelse med kampanjen i Helseregion Vest for å se hvorvidt den førte til en holdningsendring hos legene i forhold til det å melde bivirkninger på barn. Resultatene av begge spørreskjemaene ble analysert i SPSS versjon 15.0.

3.2.1 Før kampanjestart

Før kampanjen ble offentliggjort i Tidsskriftet i nr 24/2008 [58] ble et spørreskjema, inspirert av Vallano, A. *et al* [59] og Granas, A.G. *et al* [60], sendt med e-post via kontaktpersoner til leger i Helseregion Vest, se vedlegg 3. Spørreskjemaet skulle se på legenes kunnskaper og erfaringer med bivirkningsrapportering, hvilke forhold som stimulerer meldeatferd eller hindrer dem fra å melde samt kartlegge hvilke områder legene så på som spesielt viktige å melde på i forhold til barn.

3.2.2 Under kampanjen

Den RELIS ansatte i Helseregion Vest som holdt presentasjonene fikk med seg et kort spørreskjema, se vedlegg 4, som ble utlevert umiddelbart etter presentasjonen for besvarelse der og da. Spørreskjemaet skulle måle kunnskapen legene hadde om bivirkningsrapportering, hvilke typer bivirkninger de mente var viktige å melde samt kartlegge eventuelle holdningsendringer.

Rent beskrivende statistikk ble benyttet på datamaterialet på grunn av materialets kvalitet og omfang.

3.3 Informasjonskilder

Følgende søkeord ble brukt for å finne relevante artikler:

”children”+”medicines/drugs”
”pediatric/paediatric”+”medicines/drugs”
”pediatric/paediatric”+”underreporting”
”pediatric/paediatric”+”pharmacovigilance”
”pediatric/paediatric”+”adverse”+”drug”
”pediatric/paediatric/children”+”drug-related”+”death”
”pediatric/paediatric medicines”+”regulation”
”pediatric/paediatric drugs”+”surveillance”

Søkene ble utført ved bruk av Medical Subject Headings systemet, men da ikke alle stikkordene eksisterte ifølge systemet ble noen søk gjort i PubMed [61] i form av fritekstsøk.

På legemiddelovervåkningskurs og hospiteringer på Legemiddelverket og UMC ble man henvist til relevante informasjonskilder i form av bøker, artikler og kompendier.

Informasjon om utlevering av forskrevne legemidler ble gjort i Reseptregisteret [62]. Søkene ble utført for ”Antall brukere”, som vil si at det har blitt hentet minst en resept i løpet av året eller etter antall definerte døgndoser, som vil si den antatte gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne.

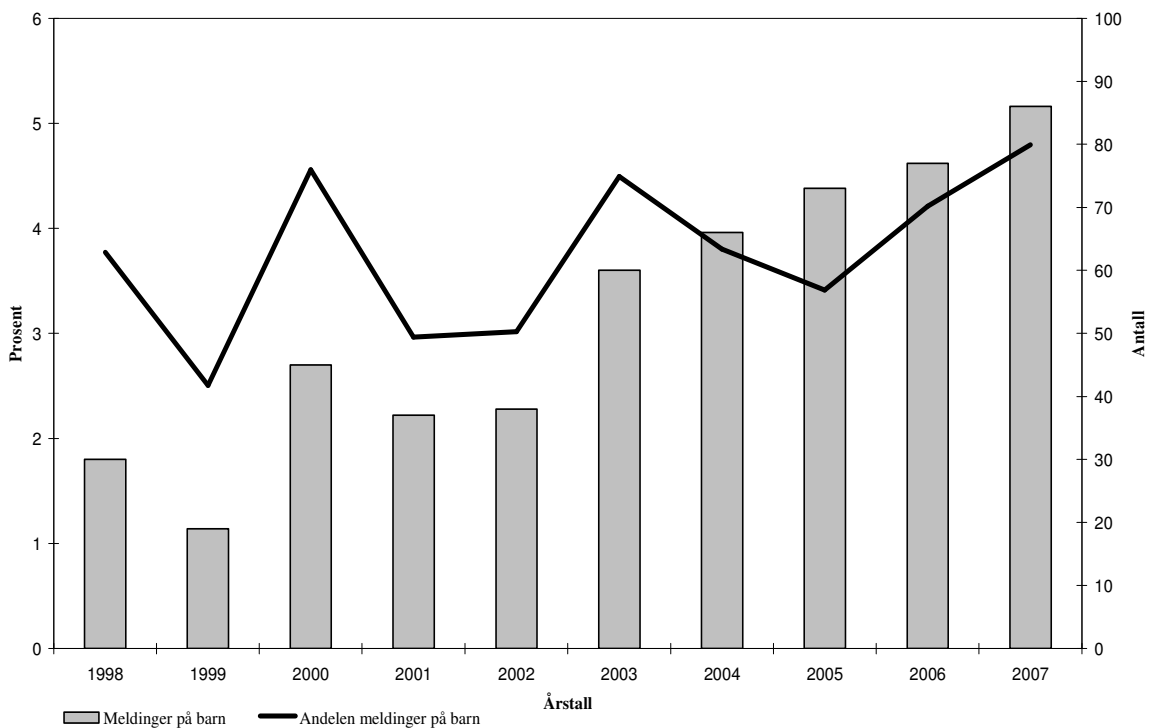
Relevante lover og forskrifter for oppgaven ble funnet i Lovdata [25].

4. RESULTATER

4.1 Den norske bivirkningsdatabasen (DNBD)

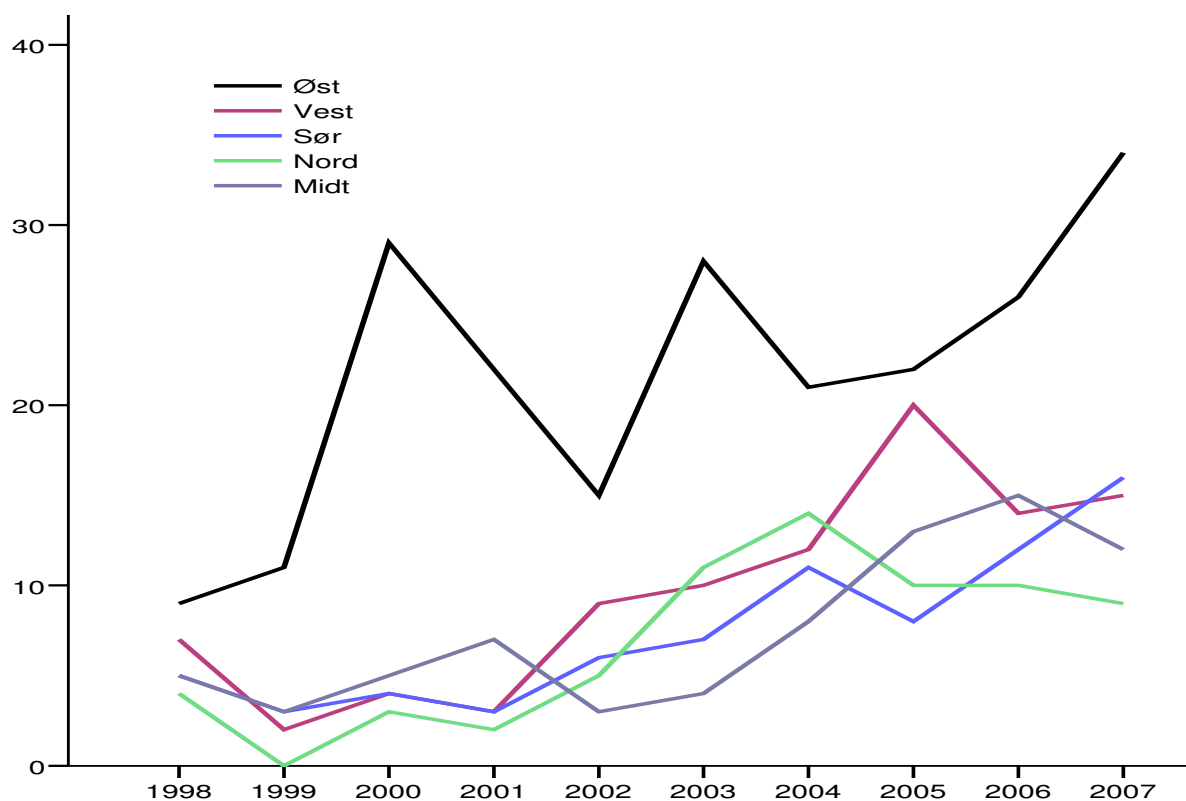
4.1.1 Generell informasjon

DNBD inneholdt 531 meldinger, jamfør **Figur 10**, på bivirkninger hos barn i 10-årsperioden 1998-2007. Den gjennomsnittlige økningen i antall meldinger var 5,6 per år. Meldingene inkluderte 1131 bivirkninger og 612 mistenkte legemidler som tilsvarer 2,1 bivirkninger og 1,15 legemidler per melding. Samlet antall meldinger per 100 000 barn basert på befolkningsgrunnet [63] var 3 i 1998 mot 8 i 2007. Det har vært en liten gjennomsnittlig stigning i prosentandelen av meldinger på barn gjennom perioden sett opp mot det totale antall meldinger i databasen.



Figur **10**: 531 bivirkningsmeldinger på barn i perioden 1998-2007 fordelt på år samt prosentandelen meldinger på barn sett opp mot totalt antall meldinger i DNBD.

61 % (n = 324) av meldinger kom fra sykehus. Helseregion Øst hadde totalt sett flest meldinger, 41 % (n = 217), mens de resterende meldingene var fordelt noenlunde jevnt mellom de andre regionene (n = 82 ± 14), jamfør **Figur 11**. Helseregion Nord hadde flest meldinger i forhold til befolkningsgrunnlaget med et snitt på 6,1 meldinger per 100 000 barn per år. Helseregion Øst lå tett opptil med 6 meldinger. Helseregion Midt og Vest hadde henholdsvis i snitt 5,1 og 4 meldinger per 100 000 barn per år mens region Sør hadde lavest meldefrekvens med 3,6 meldinger.



Figur **11**: Antall bivirkningsmeldinger på barn fordelt på helseregionene i perioden 1998-2007

89 % (n = 473) av meldingene kom fra leger. Fra 2003 ble det registrert meldinger fra annet helsepersonell. Farmasøytene hadde rapportert totalt 35 bivirkningsmeldinger, hvorav fire var alvorlige. Farmasøytmeldingene var hovedsakelig på barn ≥ 8 år (n = 29) hvorav legemidler tilhørende ATC-gruppene R Respirasjonsorganer (n = 17) og N Nervesystemet (n = 6) dominerte. 13 av farmasøytmeldingene gikk på manglende eller redusert terapeutisk effekt av legemidlene hvorav ni var på antihistaminer.

Annet helsepersonell (ikke nærmere spesifisert) sendte inn totalt 22 bivirkningsmeldinger hovedsakelig på barn ≥ 8 år. Seks meldinger var alvorlige. I rundt halvparten var mistenkte legemidler av typen lokalanestetika med lidokain kombinasjoner (Xylocain-adrenalin dental, n = 6) og artikain kombinasjoner (Septocaine, n = 6).

4.1.2 Kjønn-, aldersfordeling og alvorlige meldinger

Av de 531 meldingene ble 45 % (n = 240) vurdert til å ha minst en alvorlig bivirkning hvorav 60 % av de alvorlige meldingene kom fra sykehus (n = 194). Det var 10 % flere meldinger på jenter (276/253), jamfør **Tabell 1**. Det var også 22 % flere alvorlige meldinger på jenter (132/108).

Tabell 1: Fordelingen av meldinger etter kjønn og aldersgrupper

	<i>0-2 år</i>	<i>3-7 år</i>	<i>8-12 år</i>	<i>13-17 år</i>	<i>Totalt</i>
<i>Jente</i>	18	34	72	152 ¹	276
<i>Gutt</i>	25	46	90	92	253
<i>Total</i>	43 ²	80 ²	162	244	529

¹ 40 meldinger med mistenkte prevensjonsmidler

² 1 melding i hver gruppe manglet kjønn

2,6 % (n = 14) av meldingene hadde fatalt utfall, jamfør **Tabell 2**. Tre meldinger hadde antikonsepsjonsmidler som mistenkte legemidler, hvorav to på det utgåtte preparatet med levonorgestrel og østrogen (Trionetta). Antiepileptika var mistenkt legemiddel i tre tilfeller og homøopatisk middel var mistenkt i en melding.

Tabell 2: Fordelingen av meldingene i DNBD med fatalt utfall etter oppgitt alder, kjønn, virkestoff og meldt bivirkning(er)

Alder/ Kjønn	Mistenkte legemidler	Virkestoff	Bivirkning
2 / M	Vallergan	alimemazin	plutselig død
2 / M	Adriamycin Vincristine	doxorubicin vincristin	blodforgiftning og hjernehinnebetennelse med hjernenekrose
1 / F	Flolan Sildenafil	epoprostenol sildenafil	høyt blodtrykk i lungene
17 / M	Roaccutan	isotretinoin	selvmord
1 / F	Chloral hydrate	kloralhydrat	plutselig død
16 / F	Lamictal	lamotrigin	plutselig død
17 / F	Lamictal	lamotrigin	selvmord
16 / F	Trionetta	levonorgestrel og østrogen	dyp venetrombose/blodpropp i lungene
17 / F	Trionetta	levonorgestrel og østrogen	blodpropp i lungene
16 / F	Loette	levonorgestrel og etinylostradiol	hjerne-, hjerne og lungeinfarkt
0 / M	Curosurf	porcine lungelipider og proteiner	lungeblødning
1 / F	Valproatsyre	valproinsyre	levernekrose
3 / M	Valproate sodium	valproinsyre	hindret galleavløp/stoppet galleutskilling og levervevsdød
5 / F	Cuprum metallicum	-	feber, hjertestans og oksygenmangel

4.1.3 ATC-gruppene

Bivirkningsmeldingene involverte mistenkte legemidler fra alle ATC-grupper med flest legemidler i ATC-gruppe N Nervesystemet, jamfør **Tabell 3**. Noen meldinger hadde vaksiner i interaksjon eller som mistenkt med andre legemidler og dette medfører at det finnes noen vaksiner i antiinfektiva-gruppen, jamfør **Tabell 4**.

Tabell 3: Fordelingen av antall bivirkningsmeldinger og mistenkte legemidler for hver ATC-gruppe samt deres bidrag til det totale antall meldinger og mistenkte legemidler i DNBD

ATC		Meldinger (%)	Legemidler (%)
N	Nervesystemet	221 (41,6)	261 (42,0)
R	Respirasjonsorganer	68 (12,8)	68 (11,0)
J	Antiinfektiva til systemisk bruk	52 (9,8)	60 (9,8)
M	Muskler og skjelett	42 (7,9)	43 (7,0)
G	Urogenitalsystem og kjønns hormoner	42 (7,9)	42 (6,9)
L	Antineoplastiske og immunmodulerende midler	22 (4,1)	26 (4,2)
A	Fordøyelsesorganer og stoffskifte	24 (4,5)	25 (4,0)
D	Dermatologiske midler	24 (4,5)	24 (3,9)
V	Varia	18 (3,4)	19 (3,1)
H	Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønns hormoner og insulin	17 (3,2)	17 (2,8)
S	Sanseorganer	5 (0,9)	10 (1,6)
C	Hjerte og kretsløp	7 (1,3)	7 (1,1)
P	Antiparasitære midler, insekticider og insektmidler	7 (1,3)	7 (1,1)
B	Blod og bloddannende organer	3 (0,6)	3 (0,5)
W	Naturmidler, kosttilskudd, alkohol og lignende	16	16
Totalt		531 meldinger¹	612 legemidler²

¹En melding kan ha mistenkte legemidler i forskjellige ATC-grupper

²Meldinger kan inneholde mer enn et mistenkt legemiddel. W gruppen er ikke inkludert

Tabell 4: Fordeling av mistenkte legemidlene innen de tre største legemiddelgruppene meldt på barn samt deres bidrag til det totale antallet mistenkte legemidler i DNBD

<i>Hovedgruppe</i>	<i>Mistenkte legemidler (n)</i>	<i>% av totalt antall mistenkte legemidler</i>
Legemidler med virkning på nervesystemet		
Psykoanaleptika	97	15,8
Anestetika	74	12,1
Antiepileptika	41	6,7
Psykoleptika	36	5,9
Analgetika	13	2,1
Legemidler med virkning på respirasjonsorganer		
Antihistaminer til systemisk bruk	27	4,4
Midler ved obstruktiv lungesykdom	24	3,9
Hoste- og forkjølelsemidler	13	2,1
Rhinologika	3	0,5
Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet	1	0,2
Antiinfektiva til systemisk bruk		
Antibakterielle midler til systemisk bruk	48	7,8
Antivirale midler til systemisk bruk	6	1,0
Vaksiner ¹	4	0,6
Immunsera og immunglobuliner	2	0,3

¹ Vaksiner var kun inkludert hvis de var mistenkt i kombinasjon med andre mistenkte legemidler

Nervesystemet

Av 221 meldinger assosiert med legemidler i ATC-gruppe N Nervesystemet, var 111 vurdert til å ha alvorlige bivirkninger. Legemiddelgruppen var dominert av legemidler til bruk ved hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD), anestetika og antiepileptika.

Psykoanaleptika

I psykoanaleptika gruppen var meldt flere selvmordsforsøk blant jenter i forhold til gutter, i forholdet 4:1.

Legemidler ved hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD)

Rundt halvparten av meldingene på legemidler brukt mot ADHD var på barn ≤ 12 år. Av 67 meldinger gjaldt 60 av dem gutter. Det var en klar økning i antallet meldinger hos gutter fra aldersgruppen 3-7 år til 8-12 år, og for meldinger på jenter fra 8-12 år til 13-17 år, se **Tabell 5**. De meldte bivirkningene var hovedsakelig psykiatriske reaksjoner, jamfør **Tabell 15**.

Antidepressiva

Sertralin (Zoloft) hadde en meldetopp i 2004 og er det hyppigst meldte antidepressiva (n = 11). Bivirkningene meldt på antidepressiva var hovedsakelig psykiatriske reaksjoner, hvorav en melding med selvmordstanker ved sertralin og en med selvmordsforsøk på paroksetin (Seroxat).

Anestetika

Av totalt 74 anestetika meldt til DNBD var 21 mistenkt for å gi hypersensitivitetsreaksjoner, jamfør **Tabell 5**. 18 av legemidlene mistenkt for hypersensitivitetsreaksjoner var generelle anestetika. Meldinger på legemidler mistenkt for immunologiske reaksjoner dominerte i årene 1999 (2 av 2), 2001 (8 av 10), 2003 (1 av 1) og 2006 til 2007 (henholdsvis 2 av 3 og 2 av 4). Det var en liten økning i antall meldinger på hypersensitivitetsreaksjoner på anestetika fra to i 2000 til sju i 2001, for så å være fraværende frem til 2006.

De meldte bivirkningene med anestetika som mistenkt var hovedsakelig knyttet til hud, respirasjonsorganer og immunsystemet.

Antiepileptika

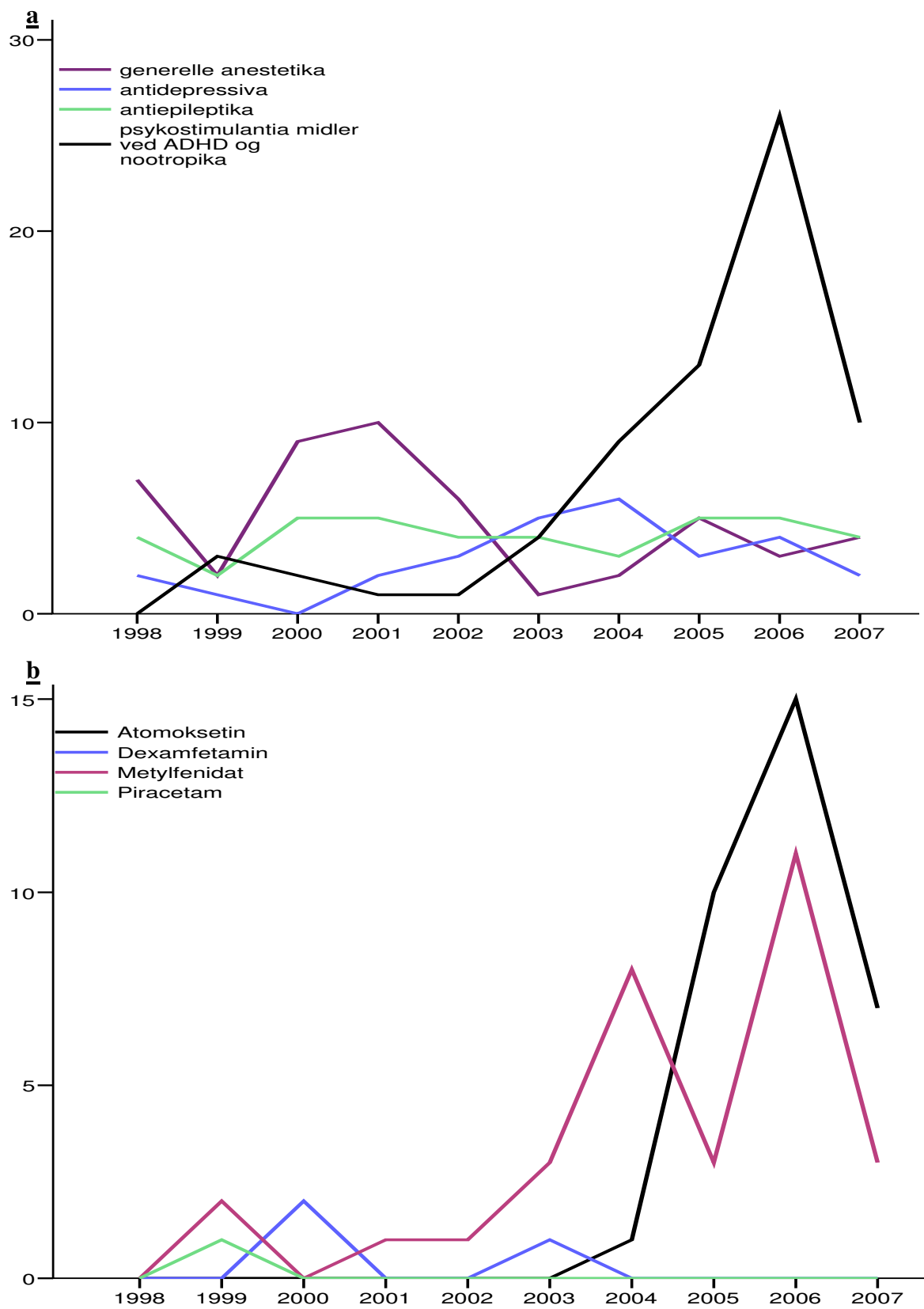
Lamotrigin det hyppigst meldte virkestoffet (n = 10) med en meldetopp i 2007. Valproinsyre og karbamazepin (n = 7) har meldetopp i 2002 og 2004. To dødsfall er registrert som følge av bruk av antiepileptika og nevrologiske sykdommer og psykiatriske reaksjoner er de mest meldte bivirkningene.

Analgetika

Paracetamol (Paracetamol) var det hyppigst mistenkte legemidlet (n = 9). Det var meldt to tilfeller av overdose ved bruk av paracetamol, hvorav den ene var selvpåført. Hovedsakelig var det meldt hudreaksjoner på analgetika, hvorav to tilfeller av Stevens-Johnson-syndromet.

Psykoleptika

Det var meldt ni tilfeller av vektøkning ved bruk av aripiprazol (Abilify), hvorav åtte meldinger kom fra samme melder. Det var ellers varierende meldte bivirkninger, hvorav ti psykiatriske reaksjoner og seks hudreaksjoner. Dystoni var meldt bivirkningen på fire ulike mistenkte psykoleptika.



Figur 12: Meldefrekvensen til de 4 største undergruppene (a) i ATC-gruppe N Nervesystemet og meldefrekvens på virkestoff i psykostimulerende midler (b)

Tabell 5: Fordelingen av antall legemidler (n) etter kjønn, aldersgrupper, alvorlighetsgrad av bivirkning(e) og hvorvidt meldinger kommer fra sykehus i hovedgruppene til ATC-gruppen N Nervesystemet

ATC	n	Hovedgruppe	n	Jenter						Gutter							
				Sykehus		Alvorlig				Alvorlig		Alvorlig					
				Ja	Nei	Aldersfordeling				Ja	Nei	Aldersfordeling					
				0-2	3-7	8-12	13-17			0-2	3-7	8-12	13-17				
N Nervesystemet	261	Psykoanaleptika	97 ¹	60	37	10	14	-	-	4	20	27	46	-	7	31	35
		Anestetika	74 ²	54	20	17	24	1	8	17	15	16	17	9	2	11 ⁶	11
		Antiepileptika	41	35	6	17	8	1 ³	5	11	8 ³	11	5	1	5	3	7
		Psykoleptika	36	28	8	4	6	2	1	-	17	3	13	1	-	9	6
		Analgetika	13	9	4	3	4	1 ⁴	1	2	3	3	3	1	2	1	2

¹ seks tilfeller av selvmordstanker, fem selvmordsforsøk og to tilfeller av selvskadende oppførsel

² 21 tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner

³ ett dødsfall

⁴ alvorlig reaksjon, Stevens-Johnson-syndrom

Respirasjonsorganer

Legemidler i hovedgruppene Antihistaminer til systemisk bruk og Midler ved obstruktiv lungesykdom var til sammen mistenkte legemidler i 80 % av meldingene innen ATC-gruppe R Respirasjonsorganer.

I ni av meldingene på Antihistaminer til systemisk bruk var bivirkningene manglende eller redusert terapeutisk effekt av legemidlene, hvorav åtte meldinger var på cetirizin. Det var også meldt psykiatiske reaksjoner og et dødsfall, jmfør **Tabell 2**.

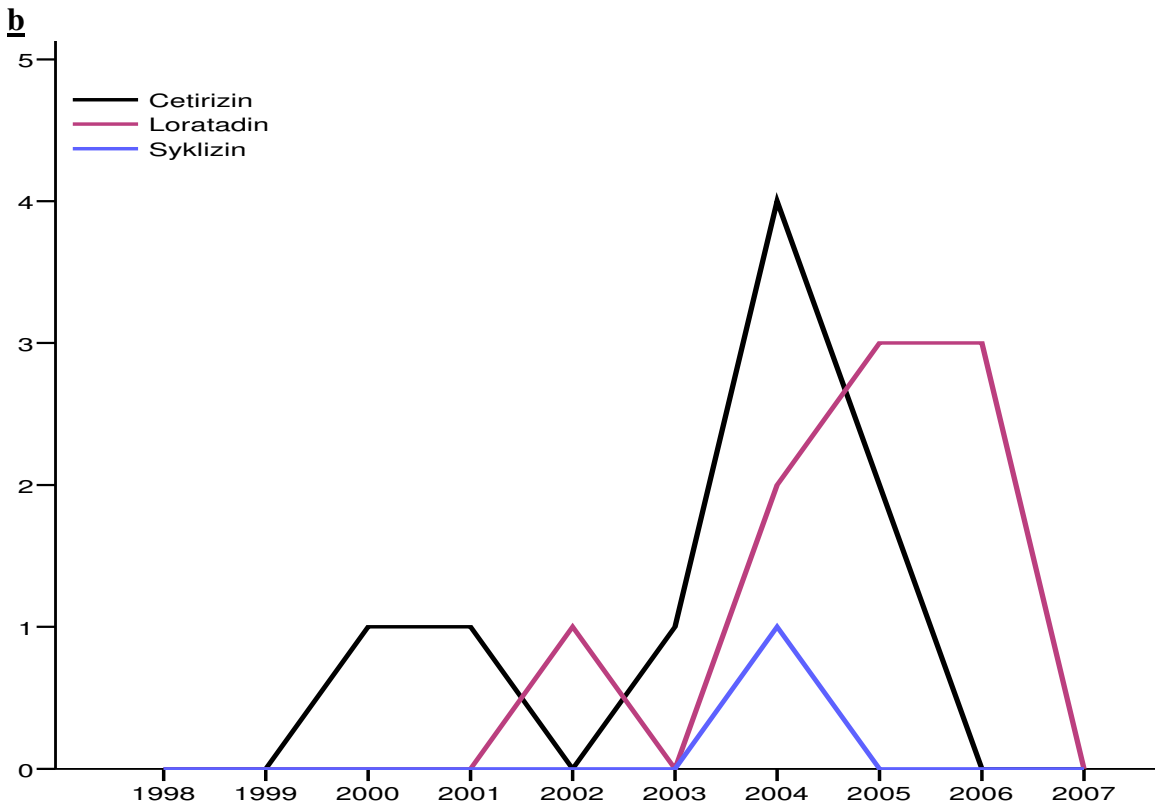
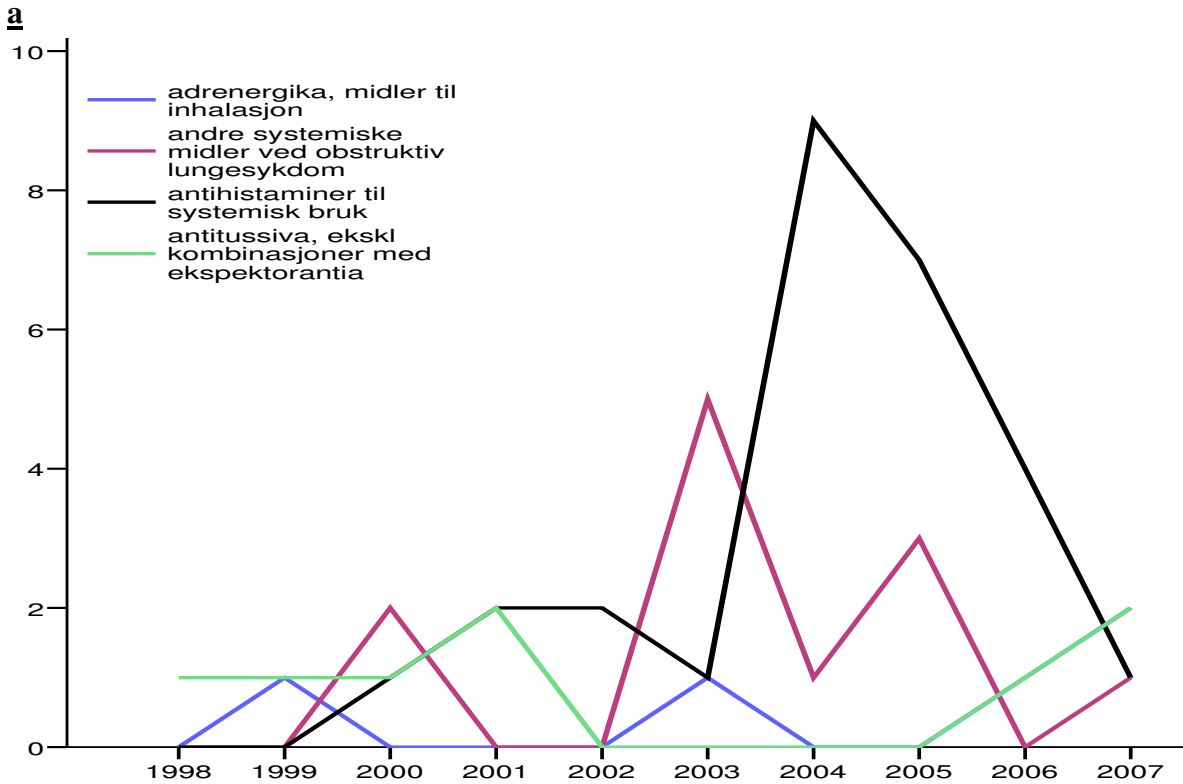
Montelukast (Singulair) var meldt flest ganger (n = 12). Blant legemidler unntatt fra reseptplikten i Antihistaminer til systemisk bruk, hadde cetirizin en meldetopp i 2004 med fire meldinger mens loratadin har hatt en jevn meldefrekvens fra 2003 til 2006, jmfør **Figur 13 b**. Meklozin og syklizin hadde til gjengjeld kun en melding hver i 2004. Antall meldinger økte med stigende alder og var høyest i den eldste aldersgruppen (n =25).

Det var ingen meldinger i DNBD på bivirkninger av reseptfrie slimhinneavsvellende neseppray og nesedråper, xylometazolin og oksymetazolin.

Tabell 6: Antall meldinger på virkestoff i gruppen som selges uten resept samt handelsnavn

<i>Virkestoff</i>	<i>Handelsnavn</i>	<i>Frekvens</i>
Cetirizin	Zyrtec, Cetirizin	9
Loratadin	Clarityn, Loratadin	9
Folkodin	Tuxi ¹	4
Noskapin	Noskapin	2
Levokabastin	Livostin	1
Meklozin	Postafen	1
Syklizin	Marzine	1

¹ Tatt ut fra det norske markedet i 2007



Figur 13: Meldefrekvensen til hovedgruppene med mer enn 4 meldinger totalt (a) og meldefrekvensen til legemidlene unntatt fra reseptplikten i undergruppen antihistaminer til systemisk bruk (b)

Antiinfektiva

Halvparten av meldingene hadde bivirkninger vurdert til å være alvorlige. Det var overvekt av meldinger i alderen 8-12 år (n = 18). De andre aldersgruppene hadde omtrent like mange meldinger (n = 10-13), jamfør **Tabell 7**. Antibakterielle midler til systemisk bruk var den største hovedgruppen (80 %) og det var hyppigst meldt bivirkninger på virkestoffet erytromycin (n = 6).

Bivirkningene som var mistenkt assosiert med antiinfektiva var hovedsakelig hudreaksjoner, inkludert to tilfeller av Stevens-Johnson-syndrom meldt ved bruk av ciprofloksacin og erytromycin. En melding rapporterte akutt leversvikt hos en gutt < 2 år ved bruk av azitromax og en melding rapporterte benmargsdepresjon ved bruk av meropenem (Meronem), metronidazol (Flagyl), netilmicin (Netilyn, utgått i 2007) og cefotaksim (Claforan, utgått i 2006) hos en gutt på 12 år.

Tabell 7: Fordelingen av antall legemidler (n) etter kjønn, aldersgrupper, alvorlighetsgrad av bivirkning(e) og hvorvidt meldinger kommer fra sykehus i hovedgruppene til ATC-gruppene R Respirasjonsorganer og J Antiinfektiva

ATC	n	Hovedgruppe	n	Jenter						Gutter							
				Sykehus		Alvorlig		Aldersfordeling				Alvorlig		Aldersfordeling			
				Ja	Nei	Ja	Nei	0-2	3-7	8-12	13-17	Ja	Nei	0-2	3-7	8-12	13-17
R Respirasjonsorganer	68	Antihistaminer til systemisk bruk	27	3	24	1	10	-	1	2	8	1	15	2	4	7	3
		Midler ved obstruktiv lungesykdom	24	11	13	5	8	2	1	4	6	1	10	3	5	2	1
		Hoste- og forkjølelsemidler	13	8	5	2	6	1	1	1	5	2	3	2	-	1	2
		Rhinologika	3	-	3	-	1	-	-	1	-	-	2	-	1	1	-
		Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1 ¹	-	1	-	-	-
J Antiinfektiva	60	Antibakterielle midler til systemisk bruk	48	32	16	10	12	3	8	8	3	19	7	5	4	12	5
		Antivirale midler til systemisk bruk	6	3	3	1	2	1	-	1	1	2	1	-	-	2	1
		Immunsera og immunglobuliner	2	1	1	-	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-
		Vaksiner	4	3	1	-	1	1	1	-	-	3 ²	-	3	-	-	-

¹ dødsfall som følge av lungeblødning. Årsakssammenheng reaksjon og legemiddel Curosurf var sannsynlig.

² tre interagerende vaksiner fra samme melding

Muskler og skjelett

Bivirkningene meldt på legemidler i gruppe M Muskler og skjelett besto av ni tilfeller med hypersensitivetsreaksjoner i tillegg til hudreaksjoner og noen tilfeller med respirasjonsproblemer. Suksametonium (Curacit) bidro med 12 meldinger til gruppen Muskelrelakserende midler, jamfør **Tabell 8**, hvorav fire tilfeller med hypersensitivetsreaksjoner var meldt. Bivirkningsmeldingene startet å komme på legemidlet fra 2001.

Urogenitalsystem og kjønns hormoner

ATC-gruppen inkluderer hormonelle prevensjonsmidler. Bivirkningene meldt på legemidler i gruppe G Urogenitalsystem og kjønns hormoner, jamfør **Tabell 8**, var hovedsakelig hjerte-kar relaterte samt to tilfeller av graviditet. Det var meldt to tilfeller av hjerneinfarkt og et hjerteinfarkt.

Antineoplastiske og immunmodulerende midler

I gruppe L Antineoplastiske og immunmodulerende midler var det et meldt tilfelle hvor talidomid var mistenkt assosiert med tap av kognitive funksjoner samt redusert auditiv hukommelse og psykomotorisk tempo. Seponering gav umiddelbar forbedring etter to døgn. Gruppen inkluderer også de biologiske midlene etanercept (Enbrel) og infliximab (Remicade), hvor det var en overvekt av bivirkningsmeldinger på jenter, jamfør **Tabell 8**.

Fordøyelsesorganer og stoffskifte

Bivirkningene meldt på legemidler i gruppe A Fordøyelsesorganer og stoffskifte, jamfør **Tabell 9**, besto hovedsakelig av muskelrelaterte reaksjoner samt fire legemidler involvert i immunologiske reaksjoner.

Dermatologiske midler

Bivirkningene meldt på legemidler i gruppe D Dermatologiske midler besto for det meste av psykiatriske reaksjoner, hypersensitivitetsreaksjoner og noen tilfeller av ødemer. Isotretionin (Roaccutan) bidro med elleve meldinger i gruppen Midler mot akne, se **Tabell 10**, hvorav et selvmord, et selvmordsforsøk og tre tilfeller med depresjoner. Det har ikke kommet inn meldinger på legemidlet i 2006 eller 2007

Variamidler

Av totalt 19 legemidler i gruppe V Variamidler var seks mistenkt for hypersensitivitetsreaksjoner, jamfør **Tabell 11**, hvorav tre var allergener. Bivirkningene meldt på legemidler i gruppe V var reaksjoner som kan komme som følge av allergiske reaksjoner.

Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønnshormoner og insulin

Det var hovedsakelig meldt hudreaksjoner på legemidler i gruppe H Hormoner til systemisk bruk samt et tilfelle med en immunologisk reaksjon.

Tabell 8: Fordelingen av antall legemidler (n) etter kjønn, aldersgrupper, alvorlighetsgrad av bivirkning(e) og hvorvidt meldinger kommer fra sykehus i hovedgruppene til ATC-gruppene M Muskler og skjelett, G Urogenitalsystem og kjønnshormoner og L Antineoplastiske og immunmodulerende midler

ATC	n	Hovedgruppe	n	Jenter						Gutter							
				Sykehus		Alvorlig		Aldersfordeling				Alvorlig		Aldersfordeling			
				Ja	Nei	Ja	Nei	0-2	3-7	8-12	13-17	Ja	Nei	0-2	3-7	8-12	13-17
M Muskler og skjelett	43	Muskelrelakserende midler	27	26	7	-	3	6	4	8	3	1	5	5			
		Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler	16	1	6	-	-	2	8	6	1	1	1	3			
G Urogenital- system og kjønnshormon er	42	Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia	40	9	8	-	-	-	40	3	-	-	-	-			
		Urologika	2	7	2	1 ¹	-	-	-	3	-	-	-	1			
L Antineoplastiske og immunmodulerende midler	26	Immunsuppressiver	17 ²	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	4			
		Antineoplastiske midler	6	2	3	-	-	2	2	4	2 ³	-	-	-			
		Endokrin terapi	3	4	1	-	-	3	-	1	-	-	-	-			
				2	5				2								
				1	3				-								

¹ dødsfall, Sildenafil i kombinasjon med Flolan

² inkluderer etanercept og infliximab

³ samme melding, fatalt utfall

Tabell 9: Fordelingen av antall legemidler (n) etter kjønn, aldersgrupper, alvorlighetsgrad av bivirkning(e) og hvorvidt meldinger kommer fra sykehus i hovedgruppene til ATC-gruppen A Fordøyelsesorganer og stoffskifte

				<i>Jenter</i>						<i>Gutter</i>					
				<i>Sykehus</i>	<i>Alvorlig</i>	<i>Aldersfordeling</i>				<i>Alvorlig</i>	<i>Aldersfordeling</i>				
<i>ATC</i>	<i>n</i>	<i>Hovedgruppe</i>	<i>n</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>0-2</i>	<i>3-7</i>	<i>8-12</i>	<i>13-17</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>0-2</i>	<i>3-7</i>	<i>8-12</i>	<i>13-17</i>	
A Fordøyelsesorganer og stoffskifte	25	Midler mot funksjonelle gastrointestinale lidelser	13	11 2	6 2	1	1	1	5	4 1	1	1	3	-	
		Midler mot syrerelaterte lidelser	4	2 2	1 2	1	-	1	1	- 1	-	-	1	-	
		Tarmantiseptika	4	4 0	- -	-	-	-	-	-	4 -	-	-	3	1
		Antiemetika	2	2 0	1 -	-	-	-	1	1 -	-	-	1	-	
		Munn og tannmidler	1	0 1	- -	-	-	-	-	- 1	-	-	-	-	1
		Midler ved diabetesbehandling	1	1 0	- -	-	-	-	-	-	1 -	-	1	-	-

Tabell 10: Fordelingen av antall legemidler (n) etter kjønn, aldersgrupper, alvorlighetsgrad av bivirkning(e) og hvorvidt meldinger kommer fra sykehus i hovedgruppene til ATC-gruppen D Dermatologiske midler

ATC	n	Hovedgruppe	n	Jenter				Gutter							
				Sykehus		Alvorlig		Aldersfordeling				Alvorlig		Aldersfordeling	
				Ja Nei	Ja Nei	0-2	3-7	8-12	13-17	Ja Nei	0-2	3-7	8-12	13-17	
D Dermatologiske midler	24	Midler mot akne	12	3 9	2 3	-	-	-	5	3 4	-	-	-	7	
		Antibiotika og kjemoterapeutika, dermatologiske	3	2 1	- 1	-	1	-	-	1 1	-	-	2	-	
		Andre dermatologiske midler	3	1 2	- 2	-	-	1	1	- 1	-	1	-	-	
		Fungicider til dermatologisk bruk	2	1 1	- 1	-	-	-	1	- 1	-	1	-	-	
		Kløestillende midler, antihistaminer, anestetika	2	1 1	- 1	-	1	-	-	1 -	-	1	-	-	
		Antiseptika og desinfiserende midler	2 ¹	1 1	- -	-	-	-	-	1 -	-	-	-	1	

¹ en melding mangler kjønn, hører til aldersgruppen 0-2 år

Tabell 11: Fordelingen av antall legemidler (n) etter kjønn, aldersgrupper, alvorlighetsgrad av bivirkning(e) og hvorvidt meldinger kommer fra sykehus i hovedgruppene til ATC-gruppene V Variamidler og H Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønnshormoner og insulin

ATC	n	Hovedgruppe	n	Sykehus		Jenter				Gutter				
				Alvorlig	Alvorlig	Aldersfordeling				Alvorlig	Aldersfordeling			
				Ja Nei	Ja Nei	0-2	3-7	8-12	13-17	Ja Nei	0-2	3-7	8-12	13-17
V Variamidler	19	Allergener	8	6 2	2 -	-	-	2	-	3 3	-	-	4	2
		Kontrastmidler	8 ¹	8 0	1 1	-	1	1	-	4 1	-	3	1	1
		Diagnostiske radiofarmasøytiske midler	2	2 0	1 1	-	1	-	1	- -	-	-	-	-
		Diagnostika	1	0 1	1 -	-	-	-	1	- -	-	-	-	-
H Hormoner til systemisk bruk	17	Hypofyse-, hypothalamus-hormoner og analoger	11	11 0	3 2	-	-	4	1	3 2	-	3	2	-
		Kortikosteroider til systemisk bruk	6	3 3	- 2	1	1	1	1	1 1	-	-	-	2

¹ en ikke-alvorlig melding mangler kjønn, i aldersgruppen 3-7 år

Tabell 12: Fordelingen av antall legemidler (n) etter kjønn, aldersgrupper, alvorlighetsgrad av bivirkning(e) og hvorvidt meldinger kommer fra sykehus i hovedgruppene til ATC-gruppene S Sansorganer og C Hjerte og kretsløp

				<i>Jenter</i>						<i>Gutter</i>				
				<i>Sykehus</i>	<i>Alvorlig</i>	<i>Aldersfordeling</i>				<i>Alvorlig</i>	<i>Aldersfordeling</i>			
<i>ATC</i>	<i>n</i>	<i>Hovedgruppe</i>	<i>n</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>0-2</i>	<i>3-7</i>	<i>8-12</i>	<i>13-17</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>0-2</i>	<i>3-7</i>	<i>8-12</i>	<i>13-17</i>
<i>S</i>	10	Øyemidler	9	9 0	1 -	-	1	-	-	1 7	1	1	-	6
		Øremidler	1	0 1	- 1	1	-	-	-	- -	-	-	-	-
<i>C</i>	7	Midler med virkning på renin-angiotensin systemet	3	3 0	2 1	1	1	-	1	- -	-	-	-	-
		Betablokkere	2	1 1	- -	-	-	-	-	- 2	-	-	1	1
		Antihypertensiva	1	1 0	- -	-	-	-	-	- 1	-	-	1	-
		Diuretika	1	1 0	- -	-	-	-	-	1 -	-	1	-	-

Tabell 13: Fordelingen av antall legemidler (n) etter kjønn, aldersgrupper, alvorlighetsgrad av bivirkning(e) og hvorvidt meldinger kommer fra sykehus i hovedgruppene til ATC-gruppe P Antiparasitære midler, insekticider og insektsmidler og B Blod og bloddannende organer

				<i>Jenter</i>						<i>Gutter</i>				
				<i>Sykehus</i>	<i>Alvorlig</i>	<i>Aldersfordeling</i>				<i>Alvorlig</i>	<i>Aldersfordeling</i>			
<i>ATC</i>	<i>n</i>	<i>Hovedgruppe</i>	<i>n</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>0-2</i>	<i>3-7</i>	<i>8-12</i>	<i>13-17</i>	<i>Ja</i> <i>Nei</i>	<i>0-2</i>	<i>3-7</i>	<i>8-12</i>	<i>13-17</i>
P Antiparasitære midler, insekti- cider og insektsmidler	7	Antihelminatika	4	1 3	1 -	-	-	1	-	1 2	1	2	-	-
		Protozomidler	3	2 1	1 -	-	1	-	-	1 1	-	1	-	1
B Blod og bloddannende organer	3	Antitrombotiske midler	2	2 0	2 -	1	-	-	1	- -	-	-	-	-
		Blodsubstitutter og infusjonsløsninger	1	1 0	- -	-	-	-	-	1 -	-	-	-	1

4.1.4 Virkestoff og bivirkninger etter organsystemklasser

Av de 14 mest rapporterte virkestoffene, tilhørte ni legemidler ATC-gruppe N Nervesystemet, jamfør **Tabell 14**. De to mest meldte var legemidler til bruk ved ADHD, atomoksetin og metylfenidat.

Tabell 14: De 14 hyppigst meldte virkestoffene med antall meldinger, tilhørende ATC-kode og handelsnavn

<i>Antall meldinger</i>	<i>ATC-kode</i>	<i>Virkestoff</i>	<i>Handelsnavn</i>
33	N06BA09	Atomoksetin	Strattera
32	N06BA04	Metylfenidat	Concerta, Ritalin
16	G03AA12	Drospirenon og østrogen	Yasmin, Yasminelle
14	N01AF03	Tiopental	Pentothal-Natrium
14	N01AH01	Fentanyl	Fentanyl
12	M03AB01	Suksametonium	Curacit
12	R03DC09	Montelukast	Singulair
11	D10BA01	Isotretionin	Roaccutan
11	N06AB06	Sertralin	Setralin, Zoloft
10	G03AA07	Levonorgestrel og østrogen	Loette, Microgynon
10	N01AX10	Propofol	Propofol
10	N01BB52	Lidokain, kombinasjoner	Lidokain, Xylocain
10	N03AX09	Lamotrigin	Lamictal, Lamotrigin
10	N05AX12	Aripiprazol	Abilify

Tabell 15: Fordeling av antall bivirkninger fordelt etter organsystemklasse hos de tre hyppigst meldte mistenkte virkestoffene

<i>Virkestoff</i>	<i>bivirkninger(n)</i>	<i>Organsystemklasse</i>	<i>bivirkninger(n)</i>
Atomoksetin (= 33)	77	Psykiatriske reaksjoner	32
		Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssted	10
		Nevrologiske sykdommer	10
		Gastrointestinale sykdommer	8
		Hjertesykdommer	5
		Undersøkelser	3
		Hud og underhudssykdommer	2
		Sykdommer i nyre og urinveier	2
		Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	2
		Øyesykdommer	1
		Sykdom i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	1
		Sykdom i muskler, bindevev og skjelett	1
Metylfenidat (= 32)	42	Undersøkelser	7
		Hud og underhudssykdommer	7
		Sykdommer i nyre og urinveier	6
		Nevrologiske sykdommer	6
		Psykiatriske reaksjoner	5
		Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssted	4
		Gastrointestinale sykdommer	2
		Sykdom i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	2
		Hjertesykdommer	1
		Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	1
Øyesykdommer	1		
Drospirenon og østrogen (= 16)	37	Karsykdommer	7
		Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	7
		Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssted	5
		Nevrologiske sykdommer	5
		Undersøkelser	4
		Gastrointestinale sykdommer	3
		Psykiatriske reaksjoner	2
		Sykdom i muskler, bindevev og skjelett	2
Øyesykdommer	2		

Tabell **16**: Fordelingen av de 10 største organsystemklassene med flest meldte bivirkninger etter antall bivirkninger, prosentandel og den hyppigst meldte bivirkningen

<i>Organsystemklasse</i>	<i># bivirkninger</i>	<i>% av alle bivirkninger</i>	<i>Den mest meldte bivirkningen</i>
Hud og underhudssykdommer	204	18,0	Urtikaria (30)
Nevrologiske sykdommer	152	13,4	Hodepine (24)
Psykiatriske reaksjoner	146	12,9	Aggresjon (17)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	124	11,0	Feber (17)
Gastrointestinale sykdommer	116	10,3	Kvalme (28)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	94	8,3	Dyspnè (13)
Karsykdommer	42	3,7	Hypotensjon (3)
Undersøkelser	40	3,5	Vektøkning (12)
Hjertesykdommer	35	3,1	Takykardi (10)
Forstyrrelser i immunsystemet	33	3,0	Anafylaktisk reaksjon (9)

4.2 Kampanjen ”Melding av bivirkninger hos barn”

Få spørreskjema som ble sendt ut før annonseringen av kampanjen ble besvart og returnert. Spørreskjema som ble utlevert etter hver presentasjon hadde betraktelig høyere svarprosent.

4.2.1 Før kampanjestart

Totalt ble 23 utfylte skjema returnert, jamfør **Tabell 17**, hvor informantene hadde alt fra to til 37 års erfaring med behandling av barn. Halvparten hadde 10 eller færre års arbeidserfaring. 13 leger hadde meldt bivirkning tidligere hvorav ni hadde meldt to eller færre ganger.

Tabell **17**: De tre vanligste grunnene til ikke å melde og de vanligste grunnene til å melde bivirkninger, oppgitt før kampanjen

Svaralternativ	Antall svar
De tre vanligste grunnene til ikke å melde var ($n_{\text{total}} = 42^*$)	
bivirkningen var kjent	15
usikker på årsakssammenhengen mellom bivirkning og legemiddel	9
å fylle ut meldeskjema var arbeidskrevende	8
De tre vanligste grunnene for å melde var ($n_{\text{total}} = 66^*$)	
alvorlig bivirkning	21
ukjent bivirkning	20
bivirkningen kom som følge av bruk av ny substans, <2 år	11

*De som svarte kunne velge mer enn et svaralternativ

To av de spurte sa de ikke hadde hatt en bivirkning eller vært i en situasjon hvor det var relevant å melde. Seks av de spurte svarte at bivirkninger av legemidler på ”Overvåkingslisten” var grunn til å melde.

20 leger svarte på spørsmålet om meldepliktige bivirkninger. Av dem var det 19 som mente alvorlige skulle meldes og 18 inkluderte de hittil ukjente. En lege mente man burde bruke skjønn. Kun fire inkluderte bivirkninger som gav varige følger, men både disse og dødelige bivirkninger kan antas å være inkludert i benevnningen alvorlige bivirkninger.

I spørsmål 7, om det var noen legemiddelgrupper det var spesielt viktige å melde i fra om, svarte seks at bivirkninger som følge av legemidler med virkning på nervesystemet var særlig interessante. Enkelte kommenterte at legemidler med manglende data på bruk hos barn burde overvåkes ekstra nøye.

4.2.2 Under kampanjen

Ikke alle legene som ble invitert kunne være tilstede under presentasjonene og noen måtte gå før presentasjonen var ferdig. Av antallet oppmøtte svarte 78 % på spørreskjemaene. Resultatene oppsummeres i **Tabell 18**.

Alle var enige i at det var viktig å melde på bivirkninger som var assosiert med nye substanser, men 16 synes ikke eller visste ikke om bivirkninger som følge av feil administrasjonsmåte eller dosering var viktige å melde.

96 % svarte at presentasjonen ville øke oppmerksomheten på bivirkninger hos barn, og 83 % tror de vil melde bivirkninger oftere enn før.

Flertallet vet hvor de finner meldeskjema (n = 77) og kjenner til meldeplikten for bivirkninger (n = 81), men over 10 % synes ikke det er viktig å melde en alvorlig bivirkning dersom den er kjent fra før. Det var 81 som svarte bekreftende på at de kjente til meldeplikten på bivirkninger og 76 som mente de var trygge på hva som var meldepliktige bivirkninger hos barn.

En liten andel mente at taushetsplikten var en hindring for å melde bivirkninger (n = 2) og trodde at å melde kunne gi juridiske konsekvenser (n = 5). Noen lot seg også hindre fra å melde på grunn av usikker årsakssammenheng mellom bivirkning og legemiddel (n = 6).

Tabell **18**: Resultatene fra spørreskjemaene etter kampanjepresentasjonen

Svaralternativ	Ja	Nei	Tom*
Besvar følgende påstander vedrørende bivirkningsmelding (n = 82):			
Du vet hvor du finner meldeskjema	77	5	-
Du kjenner til meldeplikten for bivirkninger	81	1	-
Taushetsplikten kan være til hinder for å melde bivirkninger	2	80	-
Melding av bivirkninger kan gi juridiske konsekvenser for deg	5	77	-
Hvilke bivirkninger mener DU at det er viktig å melde (n = 82):			
Når bivirkninger er alvorlig, men kjent fra før	71	9	2
Bivirkninger som skyldes feil dose eller administrasjonsmåte til barn	66	12	4
Kun ved sikker årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning	6	75	1
Bivirkninger assosiert med nye legemidler	82	-	-
Vennligst svar ja/nei på om følgende påstander stemmer for deg (n = 82):			
Presentasjonen vil øke din oppmerksomhet på bivirkninger hos barn	79	3	-
Du er nå trygg på hva som er meldepliktige bivirkninger hos barn	76	4	2
Du vil melde bivirkninger oftere enn før	68	11	3
Du melder først når bivirkningsmeldingene kan sendes elektronisk	4	77	1

*Svareren valgte enten å krysse av begge alternativer, ingen eller mellom rutene

5. DISKUSJON

I denne oppgaven er de viktigste funnene at stigningen i antall meldinger på barn har vært stabil siden 2003. Rundt halvparten av meldingene var vurdert til å ha alvorlig bivirkning og 2,6 % av meldingene hadde fatalt utfall. Det er hovedsakelig leger som har meldt bivirkninger og over halvparten av meldingene kommer fra sykehus.

Legemidler fra ATC-gruppene N Nervesystemet, R Respirasjonsorganer og J Antiinfektiva er de hyppigst meldte. Bivirkningene som er meldt er hovedsakelig hud-, nevrologiske- og psykiatriske reaksjoner.

Meldeatferd hos leger ser ut å påvirkes av hvorvidt bivirkningen er kjent eller ikke, og alvorligheten av den. "Overvåkingslisten" samt artikler/mediaoppslag med advarsler ved bruk av legemidler ser også ut til å stimulere meldeatferd. Imidlertid kan usikkerhet rundt årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning være et hinder for å melde.

5.1 Materialet

Barn ble definert som de fra 0 år til og med 17 år basert på den europeiske definisjonen. 531 meldinger oppfylte inklusjonskriteriene, men materialet vil ikke være en refleksjon av bivirkningssituasjonen blant barn for perioden grunnet underreportering [14-16].

Bivirkningsmeldinger kan være mangelfulle og dette vil påvirke hvordan meldingen blir registrert i bivirkningsdatabasen med hensyn til vurderingen av alvorlighetsgraden og selve bivirkning(e). Eksempelvis kan forskjeller i registrering forekomme ved hudreaksjoner i form av at symptomer diagnostiseres til å gjelde forskjellige sykdomstilstander avhengig av melderens kompetanse og tidligere erfaringer.

Dataene som ble ekstrahert fra den norske bivirkningsdatabasen (DNBD) kan brukes til å få en indikasjon på hvilke meldinger meldere opplever som viktige å melde. Sammen med resultatene fra spørreskjemaene kan dette brukes som et grunnlag for å utvikle og teste metoder som kan bidra til å øke meldefrekvensen. Datamaterialet vil danne grunnlag for at det på et senere tidspunkt vil være mulig å måle virkningen av kampanjen "Melding av bivirkninger hos barn" og det nye europeiske regulativet.

5.2 Metode

5.2.1 Bivirkningsdatabasen

Materialet fra DNBD ble beskrevet og kan brukes som sammenligningsgrunnlag for senere studier. I og med at det er basert på spontanrapportering, og det er vist betydelig underrapportering av bivirkninger [14-16], kan materialet ikke direkte brukes til å uttale seg om bivirkningsfrekvens av legemidler eller meldeatferd. Materialets størrelse bekrefter likevel at det nok eksisterer en betydelig underrapportering av bivirkninger hos barn, og ved analyser finner man indikasjoner på holdninger til å melde bivirkninger hos barn som kan brukes til å generere hypoteser. Hvorfor dominerer rapporter på legemidler i ATC-gruppe N Nervesystemet? Hva gjør at det er så stor ulikhet i antall meldinger i aldersgruppen 13-17 år? Hvorfor er psykiatriske reaksjoner høyt oppe på listen over de mest meldte bivirkningene?

Søk og sortering av meldingene er sårbare for menneskelig svikt, noe som kan ha ført til at meldinger har gått tapt. Søkene ble på bakgrunn av dette gjort to ganger samt meldingene sortert etter et fast oppsett.

Vaksinemeldingene ble ekskludert fra studien da bivirkninger som følge av slik bruk allerede har god meldefrekvens med flere meldinger på barn enn alle andre legemidler totalt i 2007. Ekskluderingen av vaksinemeldingene vil gi et annet bilde av andelen meldinger på barn enn hva **Figur 10** tilsier og dette må tas hensyn til. Noen alvorlige meldinger vil gå tapt som følge av ekskluderingen., men vaksinemeldingene gjelder i hovedsak ikke alvorlige lokale reaksjoner fra reaksjonsstedet.

Kun meldinger med årsaksvurdering som indikerer at legemiddelet enten er ansvarlig, sannsynligvis eller muligens er ansvarlig for bivirkning(e) inkluderes. Dette medfører at meldinger med dårlig kvalitet eller svært mangelfulle meldinger til en viss grad utelukkes.

5.2.2 Spørreskjema brukt i anledning kampanjen ”Melding av bivirkninger hos barn”

Spørreskjemaene som skulle teste effekten av kampanjen ble delt ut etter hver presentasjon og returnert med en høy svarprosent. Skjemaene sto i direkte sammenheng med presentasjonen noe som gjør at man kan trekke ut hvor informativ denne har vært, men det er ingen garanti for at holdninger til å melde bivirkninger eller informasjonen vil vedvare.

Spørsmålene gav ikke åpning for alternativet ”vet ikke”. Det var enkelte som hadde behov for alternativet noe som medfører at svarene vil avvike noe fra den reelle situasjonen. Andelen besvarte spørreskjemaene før kampanjen startet var lav og av den grunn ble det vanskelig å direkte sammenligne hvor mye denne kampanjen har påvirket holdninger til å melde bivirkninger i Helseregion Vest.

Skjemaene vil ikke vise hvorvidt kampanjen har hatt noen effekt i forhold til bivirkningsrapporteringen, men de legger et grunnlag for senere studier. En oppfølgingsstudie kan være nyttig for å teste hvorvidt kampanjen har hatt noen effekt på meldeatferd. Det at materialet fra DNBD er såpass begrenset gjør at det legger grunnlag for å kunne oppdage en økning i meldefrekvens.

5.2.3 Legemiddelovervåkningssystemer

Ifølge Legemiddelforskriften § 11-1 punkt a er en bivirkning ”en skadelig og utilsiktet virkning av et legemiddel som inntreffer ved doser som normalt brukes til mennesker eller dyr med sikte på forebyggende behandling, diagnose, behandling av sykdom eller å gjenopprette, korrigere eller modifisere fysiologiske funksjoner”. Dette er en relativt konservativ definisjon da man hos barn ikke har noen garantier for at dosen som gis er terapeutisk korrekt. Ikke alle legemidler finnes i egnet administreringsmåte og man har dermed ikke forutsetninger for å vite hvordan virkestoffet vil opptre i kroppen, og det blir vanskeligere for helsepersonell å vurdere hvorvidt en hendelse/reaksjon bør meldes eller ikke.

Spontanrapporteringssystemet er lite ressurskrevende og dekker hele nasjonen, og er med dette en enkel måte å fange opp mulige bivirkningssignaler [12, 13]. Systemet har sine mangler da ikke alle bivirkninger meldes blant annet på grunn av tidsmangel [59, 60] og usikker årsakssammenheng [60], jamfør **Tabell 17**. Det kan være vanskelig å vurdere hvorvidt en reaksjon er som følge av legemiddelet eller kommer av den underliggende sykdommen. Erindringsbias unngås ved bruk av spontanrapporteringssystemet da alle meldingene sendes inn på eget initiativ og ikke etter direkte oppfordring. Bias kan imidlertid komme av melderens forutinntatte holdninger/meninger som kan påvirke hvorvidt han/hun melder og hva det prioriteres å meldes på.

Barn er en ekstra utfordring da de kan være ute av stand til, eller har vanskeligheter med, muntlig å formidle bivirkninger. I tillegg kan helsepersonell være redde for juridiske konsekvenser som følge av off-label eller ikke-lisensert legemiddelforskrivning [3]. PEM har den fordelen at melderer selv ikke skal ta standpunkt til hvorvidt en hendelse er resultat av en bivirkning og eventuelle forutinntatte meninger han/hun har vil dermed ikke påvirke resultatet. En annen fordel er at systemet legger til rette for langtidsoppfølging [21]. Dette kan være nødvendig når det gjelder barn [3]. Som med spontanrapporteringen vil også PEM påvirkes av at meldere ikke har tid til å fylle ut skjema og det er en ulempe at systemet ikke inkluderer legemidler brukt på sykehus.

Bivirkninger som oppstår som følge av legemiddelbehandling på sykehus kan oppdages ved å ha ansatte med bivirkninger som eget fagområde på avdelingene. I Canada har de et nettverk av bivirkningsovervåkere ved åtte pediatriske universitetssykehus. Disse identifiserer og samler kliniske data samt biologiske prøver fra pasienter med bivirkninger og kontroller. Dette har vist seg å være mer effektivt enn spontanrapporteringssystemet [64].

En kombinasjon av disse metodene kan fange opp flere bivirkninger, da særlig hos barn, som i dag overses eller som av ulike årsaker ikke meldes.

5.3 Resultater

5.3.1 Generell informasjon

Basert på befolkningsgrunnet regnes 30-40 meldinger per 100 000 som god meldefrekvens internasjonalt. Det at meldefrekvensen har økt for barn fra 3 i 1998 til 8 per 100 000 barn i 2007, vaksinemeldinger ekskludert, kan tyde på at helsepersonell er blitt mer oppmerksomme på å melde bivirkninger.

Det var moderat variasjon i antall meldinger de fem første årene, men etter opprettelsen av RELIS i 2003 har det vært en jevn økning i antall meldinger på barn. Andelen meldinger på barn sett opp mot det totale antall meldinger i DNBD, jamfør **Figur 10**, er varierende og det kan spekuleres i om det er underliggende årsaker, eksempelvis studier, som har bidratt til variasjonene.

41 % av meldingene kom fra Helseregion Øst. En stor del av den norske befolkningen tilhører regionen, det er størst antall meldere samt at sykehus som Ullevål Universitetssykehus har spesialkompetanse som gjerne ikke finnes i andre regioner. Over halvparten av meldingene kom fra sykehus som en naturlig følge av at alvorlige bivirkninger gjerne oppdages her eller at bivirkningene utredes ved en sykehusavdeling. Samtidig vil barn med kroniske sykdommer ofte behandles og følges opp av spesialister på sykehus.

Farmasøyter ble oppfordret til å melde bivirkninger fra 2005, men allerede fra 2003 er det registrert meldinger fra farmasøyter. Dette kan ha sammenheng med at generiske legemidler og legemidler som selges uten resept var på "Overvåkningslisten". 13 av meldingene var i forhold til manglende eller redusert effekt noe som legemiddelbrukeren fort vil merke seg, særlig ved allergi. Farmasøytene meldte hovedsakelig på barn ≥ 8 år som lettere kan muntlig formidle bivirkning(e) de opplevde av legemiddelbruken.

5.3.2 Kjønn-, aldersfordeling og alvorlige meldinger

Det var overvekt av meldinger på jenter i DNBD i motsetning til en lignende studie utført i Sverige [65] for bivirkningsmeldinger over en 15 års periode på barn ≤ 15 år. Ifølge denne studien var kjønnsforskjellen relatert til alder, og i materialet fra DNBD er det først i den eldste aldersgruppen at jentene dominerer, se **Tabell 1**. Ifølge Zopf, F. *et al* er kvinner mer utsatt for å bli rammet av bivirkninger, men det var ikke signifikant forskjell i aldersgruppen 0-24 år [66]. Alternativt kan jenter i visse aldersgrupper være målgruppe for legemidler som er kjønnsesifikke hvor det samtidig er oppmerksomhet på bivirkninger av disse.

Kjønnfordeling hos barn i oppgaven stemmer overens med fordelingen for alle meldingene i databasen, oppgitt i Bivirkningsrapport 2007, for samme periode [55].

Alders- og kjønnfordeling av barn som opplever bivirkninger gjenspeiler noe av legemiddelforbruket, eksempelvis legemidler for ADHD hos gutter i de to midterste aldersgruppene, jamfør **Tabell 5**, og prevensjonsmidler hos jentene i den eldste, jamfør **Tabell 8**. Økningen av antall meldinger etter stigende alder kan også forklares ved at barn lettere kan formidle at de har opplevd bivirkninger etter som de vokser til. Forskjellen i antall meldinger i **Tabell 1** for aldersgruppen 13-17 år kan forklares med at det kom inn 40 meldinger på prevensjonsmidler. Jenter i denne aldersgruppen, og eldre, er målgruppe for

prevensjonsmidler og det kan som følge av dette være ekstra oppmerksomhet på bivirkninger som følge av bruken.

Leger og tannleger har meldeplikt på alvorlige og ukjente bivirkninger, og nesten halvparten (45 %) av meldingene er alvorlige. Andelen alvorlige meldinger blant barn er lavere enn snittet (58,5 %) for hele databasen for samme periode [55]. Andelen av alvorlige meldinger sett mot resultatene til Kimland E *et al*, hvor 21,5 % av meldingene var alvorlige [65], viser at DNBD har en dobbelt så stor andel av alvorlige meldinger. Forskjellen kan forklares med at Kimland, E. *et al* kun inkluderte barn ≤ 15 år [65].

Andelen av meldinger med fatalt utfall i bivirkningsdatabasen var lavere enn en studie av Carleton, B.C. *et al* [64]. Studien hadde til sammenligning 5,6 % (41/1193) fatale utfall i løpet av en 5 års periode på barn ≤ 19 år [64] mot 2,6 % (14/531) i DNBD. Det var ikke oppgitt aldersfordeling av de fatale utfallene i denne studien. Man kan bare spekulere i om vi i Norge er mer restriktive i medisinerer av barn eller om vi er mindre observante i forhold til om legemiddelbruk gir reaksjon. Dette kan være underliggende årsaker til forskjellene mellom studien [64] og materialet i DNBD i tillegg til eventuelle aldersforskjeller i tilfellene med de fatale utfallene.

5.3.3 ATC-gruppene

Nervesystemet

Legemidler for ADHD

Atomoksetin (Strattera) bidrar sammen med metylfenidat (Concerta, Ritalin) til at legemidler med virkning på nervesystemet dominerer materialet med 65 meldinger, jamfør **Tabell 14**. Atomoksetin fikk ifølge preparatomtalen markedsføringstillatelse oktober 2005 og har vært på ”Overvåkningslisten” siden. Metylfenidat kom på listen først i juli 2006 noe som kan forklare den forsinkede økningen i meldinger sammenlignet med atomoksetin, se **Figur 12 b**. Med bakgrunn i svarene som kom fra første spørreskjema, sammen med studien til Vallano, A. *et al* hvor lister over legemidler som bør meldes bivirkninger på ble sett på som et godt

hjelpemiddel [59], stimulerer ”Overvåkingslisten” meldeatferden. Leger føler også det er viktig å melde bivirkninger som følge av nye legemidler (atomoksetin), jmfør **Tabell 18**.

At antall meldinger øker med alderen samsvarer med tall hentet ut fra Reseptregisteret. Eksempelvis kvinne (2004) 0-9 år med 327 brukere mot kvinne (2004) 10-19 år med 1507 brukere. At det er flere meldinger på gutter enn jenter er også naturlig da det ifølge registeret er større andel utlevert legemidler til gutter for perioden 2004-2007 med forhold gutter og jenter i snitt 3:1 for aldersgruppen 0-9 år.

Anestetika

Generelle anestetika hadde en økning av meldinger i perioden 2000 til 2002 for så å jevne seg mer ut de senere årene, jmfør **Figur 12 a**. Økningen kan ha sammenheng med at NARA ble opprettet i 1999 [34] og at anestetika kom på ”Overvåkingslisten” i januar 2001 (personlig meddelelse, seniorrådgiver på Legemiddelverket, Ingebjørg Buajordet). Dette kan ha bidratt til at helsepersonell var mer bevisste på å melde reaksjoner hos pasienter under anestesi. Hypersensitivitetsreaksjoner er kjente og kommer ofte raskt i forbindelse med administrering. Meldefrekvensen vil derfor ikke i samme grad påvirkes av usikkerhet om årsakssammenheng mellom reaksjon og legemiddel.

Det var 12 meldinger på virkestoffet suksametonium (Curacit) som tilhører ATC-gruppe M Muskler og skjelett. Legemidlet brukes ved anestesi og fire av de meldte bivirkninger var hypersensitivitetsreaksjoner. Dette kan ha sammenheng med at suksametonium har lenge vært kjent for å ha en relativt høy anafylaksirisiko [67]. I 2006 ble en studie av Florvaag, E. *et al* publisert som viste at bruk av folkodin (Tuxi) gav økt risiko for hypersensitivitetsreaksjoner for blant annet suksametonium [54]. Opprettelsen av NARA og det at muskelrelaksantia kom på ”Overvåkingslisten” i januar 2001 (personlig meddelelse, seniorrådgiver på Legemiddelverket, Ingebjørg Buajordet) kan i tillegg ha stimulert meldeatferden.

Antidepressiva

I 2003 ble det i ”Preparater i fokus” skrevet om hvorvidt selektive serotoninreopptakshemmere burde brukes til behandling av depresjon hos barn og ungdom [68]. Dette sammen med at denne legemiddelgruppen ble satt på ”Overvåkingslisten” kan være en naturlig forklaring på antallet meldinger vedrørende sertralin.

Respirasjonsorganer

Antihistaminer til systemisk bruk bidrar med 27 legemidler, jamfør **Tabell 7**, hvorav noen antihistaminer selges reseptfritt i minstepakning. Reseptfrie legemidler kom på ”Overvåkningslisten” i januar 2001 (personlig meddelelse, seniorrådgiver på Legemiddelverket, Ingebjørg Buajordet) og dette sammen med at farmasøytene startet å melde bivirkninger i 2003 kan ha bidratt til den markante økningen de seneste årene på hovedgruppen Antihistaminer til systemisk bruk, jamfør **Figur 13 a**.

Ifølge Sakshaug, S. *et al* har totalt antall definerte døgndoser økt med 25 % fra 2003 til 2007 for antihistaminer og allergimidler grunnet økt bruk/salg av cetirizin (Zyrtec, Cetirizin) [69]. Denne statistikken er ikke aldersspesifikk, men søk i Reseptregisteret viser at antall definerte døgndoser av cetirizin for aldersgruppen 0-9 år har økt med cirka 700 000 fra 2004 til 2007. Tallene er kun de for de reseptpliktige legemidlene. Både cetirizin og loratadin (Clarityn, Loratadin) har hatt en midlertidig økning i antall meldinger etter at de ble tillatt solgt uten resept, jamfør **Figur 13 b**, hvorav åtte meldinger med cetirizin som mistenkt legemiddel gikk på manglende eller redusert terapeutisk effekt.

Det siste året har det vært fokusert på bivirkninger av slimhinneavsvellende nesedråper og neseppray til barn. Legemidlene inneholder xylometazolin som selges reseptfritt for bruk ned til ett års alder, og oksymetazolin som selges reseptfritt for bruk hos spedbarn og nyfødte også. Studien til Berg, A. *et al* viser til at til tross for at slimhinneavsvellende nesedråper har vært på markedet i over 50 år, er behandlingen lite dokumentert i kliniske studier på barn [70]. Studien sier videre at slike legemidler kan stimulere eller føre til depresjon av sentralnervøse funksjoner. Amerikanske legemiddelmyndigheter har fått en rekke rapporter om alvorlige bivirkninger hos barn og advarer mot bruk av hoste- og forkjølelsesmedisin hos barn under 2 år [71]. I DNBD er det ingen meldinger på bivirkninger som følge av xylometazolin eller oksymetazolin bruk, men dette vil ikke tilsi at bruken av legemidlene er trygge. Råd fra Legemiddelverket er at det frarådes bruk av forkjølelsesmidler hos barn under 2 år [72].

Urogenitalsystem og kjønnshormoner

Prevensjonsmidler er naturlig nok en merkbar bidragsyter til materialet da jenter starter å bruke slike legemidler i tenårene. At disse meldingene kun er på jenter er en naturlig følge av at dette er det eneste kjønnsspesifikke legemidlet til bruk hos barn. Meldefrekvensen har nok vært påvirket av de siste årenes fokus på dødsfall forbundet med bruken av slike legemidler i media. Drospirenon og østrogen (Yasmin) har vært på "Overvåkingslisten" siden våren 2002 og drospirenon og østrogen (Yasminelle), desogestrel og østrogen (Mercilon) har også stått på listen. I Legemiddelverkets "Preparater i fokus" har prevensjonsmidler vært jevnlig i fokus grunnet studier med hensyn til risiko for blodpropp og dette kan forklare meldeatferd samt at det hovedsakelig meldes hjerte- og karrelaterte reaksjoner.

Antineoplastiske og immunmodulerende midler

Det meldes generelt lite bivirkninger på cytostatika trolig grunnet at bivirkninger, også de alvorligere, er en naturlig del av behandlingen og forventes. Både infliximab (Remicade) og etanercept (Enbrel) er på overvåkingslisten noe som kan ha bidratt til at disse har blitt meldt bivirkninger på. At det hovedsakelig har blitt meldt bivirkninger på jenter, jamfør **Tabell 8**, kan komme av at det er et større antall jenter som henter ut legemidlene. Eksempelvis er barneleddgikt dobbelt så hyppig hos jenter som hos gutter. Søk i Reseptregisteret gav at gjennom perioden 2004-2007 var det flere jenter som hentet ut etanercept enn gutter i aldersgruppene 0-9 og 10-19 år.

Dermatologiske midler

Isotretionin (Roaccutan) har siden januar 2001 (personlig meddelelse, seniorrådgiver på Legemiddelverket, Ingebjørg Buajordet) vært på "Overvåkingslisten" og ble ikke tatt ut før juni 2008. Det kom også en artikkel i "Preparater i fokus" om isotretionin og psykiske bivirkninger i desember 2001 [73] som kan ha påminnet helsepersonell om å melde bivirkninger. Legemidlet fikk norsk MT i januar 2006 og man måtte tidligere søke om godkjenning for å bruke dette. Markedsføringstillatelsen og tilgangen til preparatomtalen kan ha bidratt til nedgangen i antall meldinger på isotretionin da det ikke har blitt meldt bivirkninger på barn i verken 2006 eller 2007. Uten preparatomtalen kan helsepersonell følt seg mer forpliktet til å melde bivirkninger da de ikke visste hvilke

bivirkninger som var å forvente ved bruk av legemidlet. Det er likevel viktig å merke seg at det i DNBD var meldt alvorlige bivirkninger på isotretionin, deriblant et selvmord og selvmordsforsøk.

Variamidler

Bivirkningene som ble meldt på legemiddelgruppen kan være forbundet med allergiske reaksjoner. Dette har sammenheng med at eksempelvis allergener har en viss risiko for å gi hypersensitivitetsreaksjoner da de brukes for å påvise allergi.

5.3.4 Virkestoff og bivirkninger etter organsystemklasser

Aripiprazol (Abilify), se **Tabell 14**, var blant de ti mest rapporterte virkestoffene. Grunnlaget for dette var en samling av åtte meldinger fra samme forskriver. Bivirkningen som var meldt var vektøkning. Dette er en bivirkning som først ble oppdaget etter markedsføring, men det er ikke noen frekvensvurdering for hvorvidt dette er vanlig eller ikke i preparatomtalen.

Fire av virkestoffene i **Tabell 14** brukes innen anestesi, henholdsvis tiopental, fentanyl, suksametonium og lidokain, kombinasjon. Opprettelsen av NARA, at de kom på "Overvåkingslisten" i 2001 (personlig meddelelse, seniorrådgiver på Legemiddelverket, Ingebjørg Buajordet) samt at disse gjerne gir hypersensitivitetsreaksjoner som er enkle å oppdage, gjør at meldefrekvensen er høy.

Meldingene på prevensjonsmidler, jamfør **Tabell 14**, skyldes trolig fokuset på legemidlene disse legemidlene siste årene, da særlig på Yasmin, via "Preparater i fokus" og "Overvåkingslisten". Samtidig har det hyppig vært mediaoppslag om farer ved bruk av prevensjonsmidler [74-76], noe kan ha resultert i flere meldinger. Sertalin har også vært omdiskutert de siste årene med hensyn til tvil hvorvidt serotoninreopptakshemmere skulle brukes til behandling av depresjon hos barn og ungdom [68, 77]. Denne debatten og meldingene kom i 2002 og senere.

Både atomoksetin og metylfenidat er, som nevnt tidligere, på "Overvåkingslisten" noe som trolig har bidratt til økningen i antall meldinger de hadde de siste årene i perioden. I **Tabell 15** kommer det frem at psykiatriske reaksjoner, hvorav seks meldinger er selvmordsrelaterte, er den mest rapporterte bivirkningen ved bruk av atomoksetin. Dette stemmer overens med studier utført på virkestoffet i forhold til selvmordsrelaterte saker omtalt i 2005 i "Preparater i fokus"[78].

Oppmerksomheten rundt psykiatriske bivirkninger kan ha bidratt til meldinger på atomoksetin og metylfenidat, jamfør **Tabell 15**. Ved drospirenon og østrogen har det vært mye oppmerksomhet rundt risikoen for blodpropp og i verste fall død, som forklarer at det var meldt mange sykdommer relatert til hjerte-kar. Ved bruk av anestesi kan allergiske reaksjoner debutere raskt som utslett som igjen gjør at hud og underhudssykdommer representerer organsystemet med mest meldte bivirkninger hos både tiopental og fentanyl.

De ti organsystemklassene det var meldt flest bivirkninger på blant barn, jamfør **Tabell 16**, samstemte med "topp ti" resultatene i Bivirkningsrapporten 2007 [55] for hele databasen, med ett unntak; Forstyrrelser i immunsystemet. Gruppen var ikke blant de ti mest rapporterte typene bivirkninger i DNBD for alle aldre. Immunologiske reaksjoner er blant de bivirkningene som ikke krever god kommuniseringsevne da den ofte kan presentere seg i objektive former som hypersensitivitetsreaksjoner etter kort tid.

Hudrelaterte bivirkninger kommer øverst på listen over rapporterte bivirkninger, jamfør **Tabell 16**, noe som stemmer overens med resultatene til Kimland, E. *et al* som også hadde flest hudrelaterte bivirkninger [65]. Hudreaksjoner, gastrointestinale sykdommer sammen med bivirkninger knyttet til respirasjonsorganer er lette å detektere, selv hos mindre barn, og melder vil lettere kunne forholde seg til dem. Dette gjør at gruppene kommer høyt oppe blant organsystemene med rapporterte bivirkninger. Smerte er i forhold til disse vanskeligere å oppdage hos de minste da barnet ikke alltid kan verbalisere sine plager.

Psykiatriske reaksjoner kan være vanskelige å oppdage, særlig hos yngre barn. For legemidler med virkning på nervesystemet advares det mot slike bivirkninger [68, 78]. Dette kan gjøre at helsepersonell så vel som foresatte er oppmerksomme på endringer i oppførselen hos barnet. Nevrologiske sykdommer i form av hodepine, søvnløshet og nattevæting kan være lettere å oppdage, men man vil være avhengig av årvåkne foresatte også her.

I Bivirkningsrapporten 2007 [55] var Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet den største organsystemklassen i både 2006 og 2007. Hadde vaksinemeldingene vært inkludert i oppgaven hadde organsystemklassen kommet høyere opp i **Tabell 16**.

5.4 Kampanjen

Enkelte av de spurte svarte at legemidler på "Overvåkingslisten" var grunn til å melde, noe som kan tyde på at slike lister bidrar til økt fokus på bivirkninger. Dette er i samsvar med hva Vallano, A. *et al* ble fortalt av informantene [59] samt resultatene fra DNBD.

Legene er mer observant i forhold til å se etter bivirkninger ved nye legemidler, men nærmere 20 % (16/82) syntes eller visste ikke om bivirkninger som følge av feil administrasjonsmåte eller dosering var viktige å melde, jamfør **Tabell 18**. Dette er en særlig viktig del av legemiddelovervåkingen da slike typer meldinger kan bidra til at enkelte administrasjonsmåter eller doseringer blir mer overvåket og man deretter kan forbedre legemiddelregime med tanke på legemidlet.

Tilnærmet alle oppgav at de kjente til meldeplikten, men over 10 % (9/82) synes ikke det er viktig å melde en allerede kjent alvorlig bivirkning. Dette strider med meldeplikten og kan føre til at en alvorlig bivirkning oppfattes som sjeldnere enn hva som er realiteten. Man vil i tillegg kunne miste viktig informasjon om disponerende faktorer og sykdom som kan utløse slike bivirkninger.

At fremdeles noen mente at taushetsplikten var et hinder eller at å melde kunne gi juridiske konsekvenser er tankevekkende. For å øke meldefrekvensen og redusere underrapporteringen er det viktig at meldere føler seg komfortable med å melde og ikke er redd for forfølgelse.

5.5 Betydningen av resultatene og videre studier

Det at man ikke har så mange meldinger i utgangspunktet, i snitt 53 meldinger i året, vil ha betydningen for når man senere skal måle hvorvidt de regulatoriske endringene internasjonalt har ført til økt fokus på bivirkninger blant barn. Kampanjen ”Melding av bivirkninger på barn” kom som en reaksjon på denne endringen og vil forhåpentligvis ha en viss påvirkning den også. Det lave antall meldinger gir et grunnlag for å oppdage endret meldeatferd.

83 % (n = 68) av legene som svarte på spørreskjemaet etter presentasjonen i kampanjen mente de ville melde flere bivirkninger enn tidligere, se **Tabell 18**. Videre studier kan måle effekten som kampanjen og de regulatoriske endringene har hatt på de relevante yrkesgruppene med hensyn til spontanrapporteringen. Det er da viktig å ta hensyn til at man siden 2003 har hatt en jevn stigning i antall meldinger per år, vaksinemeldinger ekskludert.

6. KONKLUSJON

Stigningen i antall meldinger på barn har siden 2003 vært stabil. Rundt halvparten av meldingene var vurdert til å ha alvorlig bivirkning hvorav 2,6 % hadde fatalt utfall.

Bivirkningsmeldingene kommer hovedsakelig fra leger og fra sykehus. Materialet domineres av legemidler fra ATC-gruppe N Nervesystemet. Det er hovedsakelig hudreaksjoner, nevrologiske sykdommer og psykiatriske reaksjoner som er meldt.

Meldeatferd påvirkes av hvorvidt bivirkning(e) er kjent, er alvorlig eller om årsakssammenhengen mellom legemiddel og bivirkningen er sikker.

30-40 meldinger per 100 000 betegnes som god rapportering og med en stigning fra 3 i 1998 til 8 i 2007, ekskludert vaksinemeldinger, virker det som det er en positiv utvikling i Norge. En jevn stigning i meldinger gjennom perioden kan indikere mer årvåkenhet på legemiddelbivirkninger hos barn i senere år. Forhåpentligvis vil trenden fortsette da det er ønskelig at flere bivirkninger meldes, da særlig de meldepliktige.

”Overvåkingslisten” og artikler/mediaoppslag om advarsler vedrørende bruk av legemidler ser ut til å stimulere meldefrekvensen i tillegg til at meldere har større bivirkningsfokus på nye substanser. Hvordan bivirkningen presenterer seg ser også ut til å påvirke meldeatferden.

Informasjon om legemidler og bivirkninger må frem til helsepersonell så vel som til foresatte når det er barn som skal bruke dem, særlig ved legemidler til de aller yngste. Bruk av påminnelser til helsepersonell kan ikke undervurderes, og dette kan brukes til å oppklare misforståelser med hensyn til meldesystemet.

Basert på denne analysen av DNBD forventer man å se en endring grunnet de regulatoriske endringer i Europa samt økt fokus på legemiddelovervåking hos barn. Det blir i den forbindelse spennende å se om den aktuelle kampanjen har hatt noen effekt.

7. ETTERORD

Det er et klart behov for flere studier av hva som påvirker meldeatferd. Er det forskjellige terskler for å melde bivirkninger hos barn sammenlignet med voksne? Skyldes meldefrekvens hovedsakelig praktiske forhold rundt det å formilde en bivirkningsmelding? Er det usikkerhet om hva som bør meldes eller knyttet til det å diagnostisere bivirkninger hos barn som påvirker meldeatferd?

Det er flere utfordringer i dagens medisin som krever større oppmerksomhet rundt bivirkninger hos barn. Endret diagnostikk har påvist et økende problem av atferdsforstyrrelser hos barn, og en rekke potente legemidler med effekter i sentralnervesystemet er lansert hvor man har behov for dokumentasjon. Et annet eksempel er bruk av antikonsepsjon og nødprevensjon hos jenter og effekter på kort og lang sikt av dette.

Nyfødtmedisin har gjennomgått en revolusjon de siste 20 årene, og representerer et område hvor det er klart behov for å dokumentere effekter og bivirkninger av legemidler. Dagens medisin kan nå redde premature på et tidligere stadium i svangerskapet enn hva en kunne tidligere, og det kan være vanskelig å behandle dem samtidig som behandlingen kan være livsnødvendig.

Samfunnsutviklingen med hensyn til vektøkning og stadig mindre aktivitet blant barn representerer en annen utfordring. Overvekt kan tilsi endring i dosering og effekt av legemidler godkjent til barn, og spørsmålet er om legemidler man vanligvis har assosiert med livsstilssykdommer hos eldre i økende grad vil forskrives til denne gruppen.

REFERANSER

1. Neubert, A., et al., *Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey*. Pharmacol Res, 2008. **58**(5-6): p. 316-22.
2. World Health Organization, *Appendix 3, in Viewpoint; Watching for safer medicines Part 2, The scientific and technical story*, WHO, Editor. 2004, the Uppsala Monitoring Centre.
3. European Medicines Agency, *Guidelines on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the pediatric population*, CHMP, Editor. 2007, European Medicines Agency: London.
4. Hauge, M.S. and P.T. Thomassen, *Legemidler til barn*, in *Legemidler og juss : kvalitet, sikkerhet og effekt av legemidler*, M.S. Hauge and P.T. Thomassen, Editors. 2007, Fagbokforl.: Bergen. p. 331 s.
5. Bartelink, I.H., et al., *Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations*. Clin Pharmacokinet, 2006. **45**(11): p. 1077-97.
6. Tozer, T.N. and M. Rowland, *Variability*, in *Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics : the quantitative basis of drug therapy*, T.N. Tozer and M. Rowland, Editors. 2006, Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore. p. X, 326 s.
7. Hauge, M.S. and P.T. Thomassen, *Prosedyrer for søknad om markedsføringstillatelse*, in *Legemidler og juss : kvalitet, sikkerhet og effekt av legemidler*, M.S. Hauge and P.T. Thomassen, Editors. 2007, Fagbokforl.: Bergen. p. 331 s.
8. Hauge, M.S. and P.T. Thomassen, *Krav om system for legemiddelovervåkning*, in *Legemidler og juss : kvalitet, sikkerhet og effekt av legemidler*, M.S. Hauge and P.T. Thomassen, Editors. 2007, Fagbokforl.: Bergen. p. 331 s.
9. Roche Norge AS. *Preparatomtale Roaccutan*. Preparatomtale 2007 [cited 2009 30 april]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=35577b94-cdf5-42da-9756-c01688af9615.
10. Edwards, I.R. and C. Biriell, *WHO Programme - Global Monitoring*, in *Pharmacovigilance*, R.D. Mann and E.B. Andrews, Editors. 2007, John Wiley & Sons: Chichester. p. XVIII, 686 s.
11. World Health Organization, *The safety of medicines in public health programs Integration of pharmacovigilance into public health programmes*, the UMC, Editor. 2006.
12. Mann, R.D. and E.B. Andrews, *Introduction*, in *Pharmacovigilance*, R.D. Mann and E.B. Andrews, Editors. 2007, John Wiley & Sons: Chichester. p. XVIII, 686 s.
13. T Westergren, H.S.-N., *Legemiddelbivirkninger - forekomst og vurdering av årsakssammenhenger*. Norsk Epidemiologi, 2008. **18**(2): p. 153-157.
14. Fletcher, A.P., *Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison*. J R Soc Med, 1991. **84**(6): p. 341-4.
15. Buajordet, I., et al., *Adverse drug events in children during hospitalization and after discharge in a Norwegian University Hospital*. Acta Paediatrica, 2002. **91**(1): p. 88-94.
16. Backstrom, M., T. Mjorndal, and R. Dahlqvist, *Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004. **13**(7): p. 483-7.
17. Kvande, K., P. Harg, and H. Lislevand, *Årsrapport: Legemiddelbivirkninger i Norge 2003*, Seksjon for legemiddelovervåkning, Editor. 2004, Statens Legemiddelverk: Oslo. p. 21.

-
18. European Medicines Agency. *Mandatory e-reporting essentials*. 16 April 2009 [cited 2009 12. mai]; Available from: <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>.
 19. European Medicines Agency. *Eudravigilance: Background information (FAQs)*. 25 July 2006 [cited 2009 15. mai]; Available from: [http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/EVBackground\(FAQ\).asp](http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/EVBackground(FAQ).asp).
 20. The Uppsala Monitoring Centre. *About the UMC*. The Global Intelligence Network for Benefits and Risks in Medicinal Products 2009 24. april 2009 [cited 2009 30. april]; Available from: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=13142&mn=1517>.
 21. Shakir, S.A.W., *PEM in the UK*, in *Pharmacovigilance*, R.D. Mann and E.B. Andrews, Editors. 2007, John Wiley & Sons: Chichester. p. XVIII, 686 s.
 22. The University of Liverpool. *Pharmacovigilance in the UK*. 2003 18. September 2003; The Process of Prescription Event Monitoring]. [cited 2009 19. mai]; Available from: www.liv.ac.uk/pharmacovigilance/images/PEM.GIF.
 23. Vries, C.d. and L. de Jong-van den Berg, *Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology*, in *Pharmacy practice*, K. Taylor and G. Harding, Editors. 2001, Taylor & Francis: London. p. XVII, 561 s.
 24. Hauge, M.S. and P.T. Thomassen, *Regelverket*, in *Legemidler og juss : kvalitet, sikkerhet og effekt av legemidler*, M.S. Hauge and P.T. Thomassen, Editors. 2007, Fagbokforl.: Bergen. p. 331 s.
 25. Lovdata. *Lovdata*. Available from: <http://www.lovdata.no/>.
 26. Hauge, M.S. and P.T. Thomassen, *Legemiddelforvaltningen*, in *Legemidler og juss kvalitet, sikkerhet og effekt av legemidler*, M.S. Hauge and P.T. Thomassen, Editors. 2007, Fagbokforl.: Bergen. p. 331 s.
 27. Harg, P., et al., *Legemiddelbivirkninger i Norge 2002: Nasjonal og internasjonal overvåkning*. *Nytt om legemidler*, 2003. **26**: p. 10-17.
 28. Statens Legemiddelverk. *Overvåkingsliste*. Bivirkninger [cited 2009 12. mai]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15969.aspx.
 29. Harg, P., et al., *Legemiddelbivirkninger i Norge 2001: Nasjonal og internasjonal legemiddelovervåkning*. *Nytt om legemidler*, 2002. **25**: p. 7-13.
 30. Harg, P., *Saksflyt for bivirkningsmeldinger mellom bivirkningssentrene og Statens Legemiddelverk*, in *Regionalt arbeid/Kvalitetshåndbok*. 2008, RELIS Vest: Oslo. p. 7.
 31. Harg, P., *Bivirkningsdatabasen-Forklaring på bruken av felter*, in *Regionalt arbeid/DatabaseHåndbok*, M. Berge, Editor. 2008, Statens Legemiddelverk.: Oslo. p. 43.
 32. Harg, P., *Generelt om bivirkningsmeldinger*, in *Regionalt arbeid/Kvalitetshåndbok*, M. Berge, Editor. 2008, Statens Legemiddelverk: Oslo. p. 4.
 33. Harg, P. and S. Sandbu, *[New cooperation on adverse effects of vaccines]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2008. **128**(1): p. 70.
 34. Guttormsen, A.B., T. Harboe and E. Florvaag, *Allergiske reaksjoner under anestesi - et nasjonalt nettverk for registrering, diagnostikk og oppfølging*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2000(120): p. 127.
 35. Auby, P., *Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU Paediatric Legislation: an industry perspective*. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2008. **2**(1): p. 38.
 36. The Uppsala Monitoring Centre. *Welcome to the UMC*. The Global Intelligence Network for Benefits and Risks in Medicinal Products 2009 [cited 2009 12 mars]; Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx>.
 37. World Health Organization, *ADR reporting systems and signal detection*, in *Viewpoint; Watching for safer medicines Part 2, The scientific and technical story*, WHO, Editor. 2004, the Uppsala Monitoring Centre.

-
38. Bahri, P. and P. Tsintis, *Pharmacovigilance-related topics at the level of the International conference on Harmonisation*, in *Pharmacovigilance*, R.D. Mann and E.B. Andrews, Editors. 2007, John Wiley & Sons: Chichester. p. XVIII, 686 s.
 39. The Uppsala Monitoring Centre, *New and improved VigiSearch*. Uppsala Reports, 2009(44): p. 10-11.
 40. Brown, E., *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®)*, in *Pharmacovigilance*, R.D. Mann and E.B. Andrews, Editors. 2007, John Wiley & Sons: Chichester. p. XVIII, 686 s.
 41. The Uppsala Monitoring Centre. *What`s new? The Global Intelligence Network for Benefits and Risks in Medicinal Products* 25 March 2009; Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13106#millions>.
 42. The Uppsala Monitoring Centre, *Abbreviations and definitions*, in *The WHO Adverse Reaction Database VigiMine-Online searches*, The UMC, Editor, The Uppsala Monitoring Centre., p. p.17.
 43. The Council for International Organizations of Medical Sciences. *What is CIOMS?* 2009 [cited 2009 29. april]; Available from: http://www.cioms.ch/Jan2009cioms_web_what_is_cioms.pdf.
 44. World Health Organization, *Products and services*, in *Viewpoint; Watching for safer medicines Part 2, The scientific and technical story*, WHO, Editor. 2004, the Uppsala Monitoring Centre.
 45. Conroy, S., et al., *Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries*. *BMJ*, 2000. **320**(7227): p. 79-82.
 46. European Medicines Agency, *Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children*, EMEA, Editor. 2004, European Medicines Agency: London.
 47. Ceci, A., et al., *Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002. **58**(8): p. 495-500.
 48. Ceci, A., et al., *Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006. **62**(11): p. 947-52.
 49. the European Commision, *Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies*, the European Commision, Editor. 2008, European Medicines Agency.
 50. The European Parliament and The Council of the European Union, *Regulation (EC) No 1901/2006*, The European Paliament and the Council of the European Union, Editor. 2006: Strasbourg
 51. European Medicines Agency, *Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products*, EMEA, Editor. 20048, European Medicines Agency: London.
 52. Eldholm, R.S., et al., *[What information is given on adverse drug reactions from new drugs?]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2003. **123**(17): p. 2414-7.
 53. Iyasu, S. and M.D. Murphy, *Pharmacovigilance in pediatrics*, in *Pharmacovigilance*, R.D. Mann and E.B. Andrews, Editors. 2007, John Wiley & Sons: Chichester. p. XVIII, 686 s.
 54. Florvaag, E., et al., *Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study*. *Allergy*, 2006. **61**(1): p. 49-55.
 55. Harg, P. and H. Lislevand, *Bivirkningsrapport 2007*, S.f. legemiddelovervåkning, Editor. 2008, Statens Legemiddelverk: Oslo. p. 21.
 56. Buajordet, I. and S. Madsen, *Somadril trekkes i Norge*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2007 **127**(10): p. 1397.
 57. Harg, P., *Spesielle meldinger - spesielle situasjoner*, in *Regionalt arbeid/DatabaseHåndbok*, M. Berge, Editor. 2008, Statens Legemiddelverk,: Oslo. p. 11.

-
58. Statens Legemiddelverk, *Nytt om legemidler*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2008. **128** (24): p.2813
 59. Vallano, A., et al., *Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **60**(6): p. 653-8.
 60. Granas, A.G., et al., *Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2007. **16**(4): p. 429-34.
 61. PubMed. [cited 2009 19. mai]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?otool=bibsys>.
 62. Folkehelseinstituttet. *Reseptregisteret*. [cited 2009 19. mai]; Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
 63. Statistisk Sentralbyrå. *Folkemengde etter kjønn og ettårig alder*. Statistikkbanken 2009 [cited 2009 28. november]; Available from: http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/Default_FR.asp?PXSid=0&nv=true&PLanguage=0&tilside=selecttable/hovedtabellHjem.asp&KortnavnWeb=folkemengde.
 64. Carleton, B.C., et al., *Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions*. Can J Clin Pharmacol, 2007. **14**(1): p. e45-57.
 65. Kimland, E., et al., *Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005. **14**(7): p. 493-9.
 66. Zopf, Y., et al., *Women encounter ADRs more often than do men*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(10): p. 999-1004.
 67. Gramstad, L. and K.T. Thorseng. *Anestesi-relaterte anafylaktoide reaksjoner. Preparater i fokus 2000 4 juli 2005* [cited 2009 5 mai]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16057.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
 68. Berge, M. and S. Jacobsen. *Tvil om sertralin bør brukes i behandlingen av depresjon hos barn og ungdom. Preparater i fokus 2003 5 juli 2005* [cited 2009 5 mai]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16109.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
 69. Sakshaug, S., et al., *Legemiddelforbruket i Norge 2003-2007*, in *Legemiddelstatistikk 2008*, M. Rønning, Editor. 2008, Folkehelseinstituttet: Oslo.
 70. Berg, A., K. Furu, and O. Spigset, *[Nasal decongestants and nasal sprays in children]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2008. **128**(22): p. 2582-3.
 71. Food and Drug Administration. *FDA Recommends that Over-the-Counter (OTC) Cough and Cold Products not be used for Infants and Children under 2 Years of Age 2008* [cited 2009 15. mai]; Available from: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold_2008.htm.
 72. Samdal, H. and M. Sharikabad. *Nesespray og dråper mot nesetetthet anbefales ikke til barn under 2 år*. 2008 [cited 2009 19. mai]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80300.aspx.
 73. Buajordet, I. *Roaccutan (isotretinoin) og psykiske bivirkninger*. Preparater i fokus 2001 4 juli 2005 [cited 2009 18 mai]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16100.aspx.
 74. Norsk Telegram Byrå. *15-åring kan ha fått hjerneblødning av p-piller 2006* [cited 2009 14. mai]; Available from: <http://www.vg.no/helse/artikkel.php?artid=164273>.
 75. Stølan, J. *Døde av blodpropp Seks kvinner under 50 Leger advares mot å overse risikofaktorer*. 2005 [cited 2009 14. mai]; Available from: <http://www.vg.no/helse/artikkel.php?artid=102634>.
 76. VG Nett. *EU advarer mot nye p-piller*. 2006 [cited 2009 14. mai]; Available from: <http://www.vg.no/helse/artikkel.php?artid=1432637>.

-
77. Harg, P. and S. Jacobsen. *Antidepressiv behandling og mulig økt selvmordsfare*. Preparater i fokus 2004 30 juni 2005 [cited 2009 5 mai]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16109.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
78. Werner, B. and S. Madsen. *Strattera (atomoksetin): Kan gi økt risiko for selvmord hos barn*. Preparater i fokus 2009 [cited 2009 12. mai]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_28443.aspx?filterBy=CopyToMedecs.

Vedlegg 1 - Det norske skjemaet for bivirkningsmeldinger

Framsiden

Melding om mistenkt bivirkning ved bruk av legemidler (inkl. naturlegemidler)

Skjemaet er på to (2) sider. Utfylt skjema skal sendes til RELIS i din helseregion. Melding om vaksiner sendes til Folkehelseinstituttet. Se baksiden for adresser.

Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency



PASIENTOPPLYSNINGER

Navn: _____

Kjønn: _____

Fødselsdato: _____

Unntatt offentlighet jf. Offl. §5a, jf. Fvl. §13 første ledd nr.1

- Vedlegg: Epikrise Obduksjonsrapport
 Labjournal Annet
 Journalnotat

Bakgrunn for meldingen:	
<input type="checkbox"/> Resulterte i død	<input type="checkbox"/> Ikke beskrevet i preparatomtalen
<input type="checkbox"/> Livstruende	<input type="checkbox"/> Bivirkning(er) ved generisk bytte
<input type="checkbox"/> Sykehusinnleggelse/forlenget opphold	<input type="checkbox"/> Bivirkning(er) ved bruk av reseptfritt legemiddel/naturlegemiddel
<input type="checkbox"/> Vedvarende uforhet/hedsatt funksjonsevne	<input type="checkbox"/> Bivirkning(er) av legemidler under særlig overvåking. (Se liste www.legemiddelverket.no)
<input type="checkbox"/> Anomali/fødselsdefekt	<input type="checkbox"/> Annet:

Konsekvenser for pasienten:
<input type="checkbox"/> Restituert uten ettervirkninger
<input type="checkbox"/> I bedring, men ikke fullstendig restituert
<input type="checkbox"/> Restituert, men med ettervirkninger
<input type="checkbox"/> Ingen bedring
<input type="checkbox"/> Død

LEGEMIDLER

Navn, styrke, legemiddelform, produsent	Dosering	Indikasjon	Startdato – Stopppdato (evt varighet av behandlingen)	Seponert (ja/nei)
Mistenkte legemidler*:				
Andre legemidler: <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja (fyll ut hvilke):				

Mistanke om interaksjon Hvilke legemidler? :

Reeksponeering av mistenkte legemidler ja nei Evt resultat:

BIVIRKNINGER

Bivirkningsdiagnose(r) evt. symptomer:	Startdato – Stopppdato (evt. varighet av bivirkning)
--	--

*For biologiske produkter og vaksiner bør batchnr/lotnr oppgis

Snu ?

Baksiden

RELEVANTE OPPLYSNINGER (KAN ERSTATTES AV VEDLEGG)

Beskrivelse av forløpet:
Pasientens sykehistorie:
Resultater av tester:

OPPLYSNINGER OM MELDER

Navn:	<input type="checkbox"/> Lege	<input type="checkbox"/> Tannlege
Adr:	<input type="checkbox"/> Farmasøyt	<input type="checkbox"/> Annet helsepersonell
Tlf:	Melders dato:	
E-post:	Melders underskrift:	

Utfyllt skjema sendes per post til RELIS i din region:

Helseregion Sør-Øst for fylkene Vest-Agder, Aust-Agder, Telemark, Vestfold og Buskerud, samt Rikshospitalet HF: RELIS Sør Rikshospitalet HF 0027 Oslo tlf. 23 07 53 80 relis@rikshospitalet.no	Helseregion Midt-Norge (Møre og Romsdal, Sør-Trøndelag og Nord-Trøndelag): RELIS Midt-Norge Avdeling for klinisk farmakologi St. Olavs Hospital HF 7008 Trondheim Tlf. 73 55 01 60 relis@legemidler.no	Helseregion Nord (Nordland, Troms og Finnmark): RELIS Nord-Norge Universitetssykehuset i Nord-Norge HF Postboks 79 9038 Tromsø Tlf. 77 64 58 89 relis@unn.no
Helseregion Sør-Øst for fylkene Østfold, Akershus, Oslo, Oppland og Hedmark: RELIS Øst Ullevål universitetssykehus 0407 Oslo tlf. 23 01 64 11 postmaster@relis.ullevaal.no	Helseregion Vest (Rogaland, Hordaland og Sogn og Fjordane): RELIS Vest Haukeland Universitetssykehus 5021 Bergen Tlf. 55 97 53 60 relis@helse-bergen.no	Bivirkningsmeldinger som vedrører vaksiner sendes til: SMVA Folkehelseinstituttet Postboks 4404 Nydalen 0403 OSLO

Skjema kan bestilles fra de enkelte RELIS, Statens legemiddelverk eller hentes på www.relis.no/bivirkninger eller www.legemiddelverket.no

Hva skal meldes? Følgende bivirkninger er meldepliktige: <ul style="list-style-type: none">• Dødelige og livstruende bivirkninger• Bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger• Nye eller uventede bivirkninger Statens legemiddelverk anser det også som nyttig å få meldinger om: <ul style="list-style-type: none">• Alle bivirkninger av nye legemidler• Alle bivirkninger av legemidler under særlig overvåking (se www.legemiddelverket.no)• Problemer ved seponering av legemidler• Reaksjoner på grunn av overdosering eller feilbruk av reseptfrie legemidler• Bivirkninger av naturlegemidler og uventede bivirkninger ved generisk bytte	Andre nyttige adresser: Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 0950 Oslo Tlf. 22 89 77 00 www.legemiddelverket.no Regionalt legemiddelinformasjonssenter (RELIS) – felles vevside www.relis.no
--	---

Mistanke om bivirkning er tilstrekkelig for å melde. Meldinger som blir vurdert å ha en årsakssammenheng blir lagt inn i den nasjonale databasen for at opplysningene skal kunne formidles videre til Verdens helseorganisasjon (WHO) og de europeiske legemiddelmyndighetene, samt brukes senere. Klassifiseringen innebærer ikke at årsakssammenheng er bevist. Vedlegg av epikriser, journalnotater eller obduksjonsrapporter gir oss verdifull tilleggsinformasjon.

Hvem skal melde?

Blir pasienten lagt inn på sykehus, bør meldingen skrives av den sykehuslege som har behandlet eller utredet pasienten. Utenfor sykehus bør meldingen sendes av legen/tannlegen som diagnostiserer reaksjonen. Apotekfarmasøyer med pasientkontakt oppfordres til å melde bivirkninger de får kunnskap om gjennom sitt arbeid.

Personvern

Alle pasientopplysninger blir behandlet strengt konfidensielt av bivirkningssentrene og Statens legemiddelverk. Alle persondata blir anonymisert ved innleggelse i bivirkningsdatabasen. Identifiserbare data blir ikke gitt videre i noe tilfelle.

Vedlegg 3 - Spørreskjema før kampanjestart

Spørreskjema om bivirkningsrapportering hos barn <18 år

Svar innen 17. desember 08

Sett kryss

1. Nåværende stilling	Lege i utdanning (LIS) <input type="checkbox"/> Spesialist/overlege <input type="checkbox"/> Annen spesialitet enn barnelege (spesifiser) _____ Annet (spesifiser) _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____ _____
2. Arbeidserfaring	Hvor mange års total arbeidserfaring har du med behandling av barn etter ferdig cand.med?	_____ år
3. Har du de siste fem årene innrapportert bivirkninger hos barn til RELIS eller legemiddelindustrien?		Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
Hvis ja, antall _____		
4. Hvilke av følgende forhold kan medføre at du avstår fra å melde en mistenkt bivirkning hos barn? Sett kryss i de 3 mest relevante påstandene!		
Jeg har ikke meldeskjema lett tilgjengelig <input type="checkbox"/> Å melde er for arbeidskrevende <input type="checkbox"/> Jeg kjenner ikke til gjeldende reglene for melding av bivirkninger <input type="checkbox"/> Jeg vurderer bivirkningen til å være kjent fra før <input type="checkbox"/> Jeg er usikker på årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning <input type="checkbox"/> Bivirkning skyldes feilmedisinering <input type="checkbox"/> Jeg tror meldingen kan gi juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Jeg har taushetsplikt <input type="checkbox"/> Annet (spesifiser): _____ <input type="checkbox"/>		
5. Hvilke av følgende forhold gjør at du melder en mistenkt bivirkning hos barn? Sett kryss i de 3 mest relevante påstandene!		
Alvorlig bivirkning <input type="checkbox"/> Kjent bivirkning <input type="checkbox"/> Ukjent bivirkning <input type="checkbox"/> Bivirkningen kommer som bruk av en ny substans (<2 år på markedet) <input type="checkbox"/> Legemiddelet står på "Overvåkningslisten" <input type="checkbox"/> Bivirkningen kommer som en følge av generisk/LIS bytte <input type="checkbox"/> Det har vært mye omtale av legemiddelet i tidsskrifter og media <input type="checkbox"/> Annet (spesifiser): _____ <input type="checkbox"/>		

6. Hvilke bivirkninger er meldepliktige?

7. Synes du det er noen legemidler/legemiddelgrupper i behandling av barn som er spesielt viktige å melde bivirkninger på?

Hvis ja, hvilke og hvorfor?

Nei
Ja

8. Andre kommentarer

Takk for at du tok deg tid til å svare på skjemaet ☺

Skjemaet returneres innen 17. desember 2008 til:

RELIS Vest v/Jenny Bergman
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Vedlegg 4 - Spørreskjema gitt etter kampanjepresentasjon

Spørreskjema til informasjonskampanje

1. Besvar følgende påstander vedrørende bivirkningsmelding:	Ja	Nei
Du vet hvor du finner meldeskjema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Du kjenner til meldeplikten for bivirkninger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taushetsplikten kan være til hinder for å melde bivirkninger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melding av bivirkning kan gi juridiske konsekvenser for deg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hvilke bivirkninger mener DU at det er viktig å melde:	Ja	Nei
Når bivirkningen er alvorlig, men kjent fra før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bivirkninger som skyldes feil dose eller administrasjonsmåte til barn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kun ved sikker årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bivirkninger som er assosiert med nye legemidler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Vennligst svar ja/nei på om følgende påstander stemmer for deg:	Ja	Nei
Presentasjonen vil øke din oppmerksomhet på bivirkninger hos barn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Du er nå trygg på hva som er meldepliktige bivirkninger hos barn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Du vil melde bivirkninger oftere enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Du melder først når bivirkningsmeldingene kan sendes elektronisk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Takk for at du tok deg tid til å svare på skjemaet ☺