

# Läkemedelsverket föreslår förbättrade säkerhetsuppföljningar av läkemedel

## Nya grepp för bättre kunskap och rapportering om biverkningar

**GUNILLA SJÖLIN-FORSBERG**,  
enhetschef  
gunilla.sjolin-forsberg@mpa.se  
**BENGT LINDESKOG**, enhets-  
administratör  
**KRISTINA MAGNUSSON**  
**LUNDQVIST**, apotekare

**NILS FELTELIUS**,  
läkare; samtliga vid  
biverkningsenheten,  
Läkemedelsverket  
**GUNNAR ALVAN**, generaldirektör,  
Läkemedelsverket, Uppsala



Under 2005 genomförde Europeiska kommissionen en utredning av säkerhetsarbetet för läkemedel vid de olika myndigheterna inom EU [1]. Rapporten publicerades på kommissionens webbplats i februari 2006 och har under våren 2006 varit föremål för konsultation. Den pekar bl a på behovet av att utveckla nya och bättre metoder, förstärka resurserna för säkerhetsarbetet, öka konsekvensen i regulatoriska beslut samt att förbättra verktygen för utvärdering av aktiviteter för minimering av risker.

Läkemedelsverket kan glädja sig åt att i denna utvärdering framstå som en av de myndigheter som avsatt mest resurser till säkerhetsarbetet och att även förekomsten av regionala biverkningscentra tillskrivits effekten av en bättre biverkningsrapportering. Svensk sjukvård uppges vara »bäst i klassen« när det gäller rapporteringsbenägenhet beräknat på antal rapporterade biverkningsfall per miljon invånare (Figur 1). Detta trots att nationella studier tydligt har pekat på en väsentlig underreportering av biverkningar [2, 3]. Svenskt kunnande på området har också tagits tillvara bl a genom att två medarbetare från Läkemedelsverket knutits till det europeiska samarbetet för läkemedelssäkerhet som experter med ansvar för biverkningsvärdering och farmakoepidemiologi respektive riskkommunikation.

### Nya nationella projekt

Läkemedelsverket (LV) fick 2005 i uppdrag av regeringen att utreda det nuvarande systemet för rapportering av läkemedelsbiverkningar och att föreslå förbättringar. Läkemedelsverket sammankallade under året representanter från flera berörda myndigheter och organisationer för att undersöka möjligheterna till samarbete för att komplettera nuvarande system för biverkningsrapportering. Sex nya förbättringsförslag presenterades i december 2005 (Fakta). Fyra av förslagen avser att fortsätta främja biverkningsrapporteringen från sjukvården via genomförande av generell sjuksköterskerapportering, biverkningsrapportering inom avvikelshanteringssystem, möjliggörande av elektronisk rapportering via journalstöd samt användning av biverkningsrapportering som kvalitetsindikator [4]. Ytterligare ett förslag är att utvärdera möjligheten för konsumenterna att rapportera biverkningar. Förslag nummer sex avser att komplettera det spontana biverkningsrapporteringssystemet med mer systematisk inhämtning av data från sjukvårdens kvalitetsregister och från det under 2005 tillskapade nationella läkemedelsregistret, det senare genom samarbete med Epidemiologiskt centrum (EpC), Socialstyrelsen.

Även om flera förbättringsförslag innebär en utvidgning av

rapportörgruppen är det viktigt att poängtera vikten av en fortsatt bra biverkningsrapportering från läkarkåren!

Biverkningsrapporter från den svenska sjukvården har i regel varit mycket väldokumenterade och har bidragit till att den nationella biverkningsdatabasen, Swedis, håller hög standard internationellt. Under 2006 har dessa rapporter också skickats vidare till den EU-gemensamma biverkningsdatabasen på EMEA (European Medicines Agency). Men varför då fortsätta rapportera biverkningar? Har inte de senaste årens händelser (bl a indragningen av Vioxx) visat på bristande värde av spontanrapporteringssystemet? Ett svar på denna fråga, trots svårigheterna med att bedöma biverkningsincidens och relationen till bakgrundsmorbiditet i en population, är att systemet är ett verktyg för att snabbt få fram signaler om t ex riskfaktorer, interaktioner och sällsynta biverkningar när en större grupp exponeras för ett läkemedel.

### Nya arbetsuppgifter för myndigheten

2006 var vidare ett utvecklande och fortsatt arbetsintensivt år för biverkningsuppföljningen av läkemedel. Den nya läkemedelslagstiftningen har medfört nya arbetsuppgifter med värderingar av planer för att följa och analysera säkerhetsrisker (»risk management plan«) [5]. En bedömning av potentiella säkerhetsproblem med ett specifikt läkemedel görs då redan före ett eventuellt godkännande. Behovet av särskilda uppföljningsprogram, med genomförandet av säkerhetsstudier såsom farmakoepidemiologiska undersökningar eller kontrollerade kliniska studier och åtgärder för att minimera eventuella risker som t ex identifiering av riskgrupper, övervägs. Likaså identifieras målgrupper som bör informeras och också på vilka sätt denna information bör ges.

### Arbetet med signalspaning av biverkningar struktureras

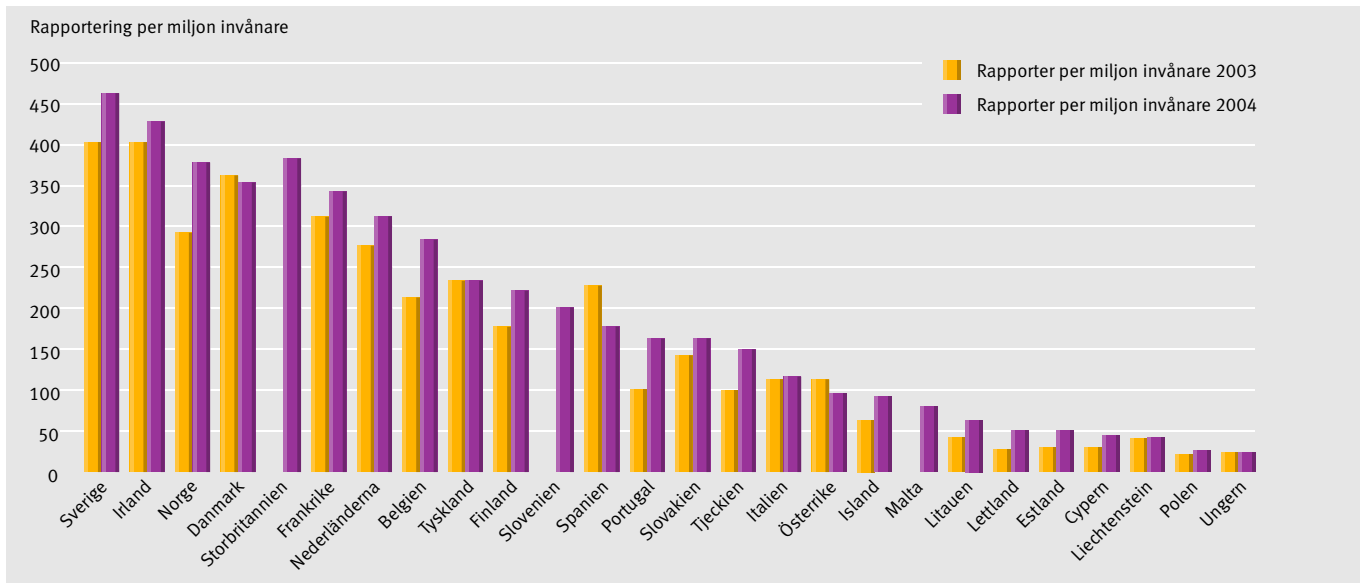
Under 2006 har en särskild grupp bildats på biverkningsenheten för att strukturera arbetet med signalspaning av misstänkta läkemedelsbiverkningar, dels med hjälp av olika verktyg för att i databaser analysera och detektera signaler om biverkningar, dels med strategisk planering av vilka signaler som ska följas upp vidare i exempelvis registerstudier eller kliniska provningar. Läkemedelsverket medverkar även via EMEAs arbetsgrupper i utvecklingen av dessa analysverktyg för den gemensamma biverkningsdatabasen på EMEA, EudraVigilance. Den lanserades 2001 och har under senaste året tillförts ett stort antal

### SAMMANFATTAT

Läkemedelsverkets nya förbättringsförslag i fråga om säkerhetsuppföljningar av läkemedel innefattar bland annat en mer systematisk inhämtning av data från sjukvårdens kvalitetsregister och en breddning av rapportörskåren. Det

är dock viktigt att den svenska läkarkåren fortsätter att rapportera allvarliga läkemedelsbiverkningar.

En nyligen genomförd utredning visar att Sverige bidrar med flest rapporter, per miljoner invånare, i Europa.



Figur 1. Utdrag från kommissionens rapport: Antal rapporter per miljon invånare (Modifierat efter Fraunhofer ISI 2005).

rapporter, även om inte alla medlemsländer kunnat bidra än.

Gemensamma riktlinjer för användning av statistisk signal-detektering håller på att formuleras av EMEA. Allmänt kan sägas att automatiserad signalspanning baseras på principen att en misstänkt signal om ett läkemedels biverkningsproblem har identifierats om detta har rapporterats mer frekvent för det aktuella läkemedlet än för andra läkemedel. Detta har utvecklats och tillämpas sedan några år av WHO:s biverkningscentrum i Uppsala i BCPNN-metoden [6]. I EudraVigilance kommer ett annat, liknande beräkningssätt att användas med fokus på det så kallade PRR-värdet (»proportional reporting ratio«). En intressant tillämpning blir bl a att studera PRR-värdet över tid, så kallat dynamiskt PRR-värde. Det är viktigt att nämna att dessa metoder lämpar sig endast för signalspanning i större datamängder och inte kan ersätta den medicinska och prekliniska bedömningen av biverkningar. De stora datamängderna kräver å andra sidan automatiserade metoder för att bearbetas rationellt. Det kan nämnas att EMEA förväntar sig att få del av 380 000 rapporter under innevarande år.

### Läkemedelsverket utvärderar säkerhetsuppdateringar i EU

Läkemedelsverket har för övrigt fortsatt åtagit sig en betydande uppgift inom det gemensamma EU-arbetet när det gäller utvärdering av så kallade periodiska säkerhetsuppdateringar. Regelverket anvisar tillverkare som ansvarar för ett godkänt läkemedel att regelbundet inkomma med sådana uppdateringar till myndigheterna. Detta innebär att företagen med intervall lämnar in bl a statistik och fallrapporter på samtliga biverkningar av läkemedlet som företaget fått kännedom om under den period som förflutit sedan godkännandet. I praktiken har detta (baserat på antal arbetsdagar per år) inneburit leverans av en rap-

port om dagen fortlöpande från Läkemedelsverket under året, rapporter som sedan cirkuleras till övriga berörda EU-medlemsländer. Ofta leder slutsatser i sådana rapporter till att företagen uppmanas intensivt bevaka vissa typer av biverkningar eller inkomma med kompletterande information alternativt åläggs att planera uppföljningsstudier eller ändra produkttexterna avseende information om t ex kontraindikationer, varningar och försiktighet eller information om nya biverkningar.

### Data från nationella biverkningsregistret 2006

Nedan redovisas årsstatistik från den nationella spontanrapporteringen under 2006. Under 2006 inkom 5 130 rapporter om biverkningar från den svenska hälso- och sjukvården, varav 4 961 spontanrapporter och 169 rapporter från icke-interventionsstudier, t ex registerstudier. Allvarlighetsgrad, och ålders- och könsfördelning framgår av Tabell I–III.

Flest rapporter registrerades för barn- och ungdomar, där

TABELL I. Fördelning på allvarlighetsgrad.

Rapporternas allvarlighetsgrad	Antal rapporter (procent)
Allvarliga <sup>1</sup> – ej dödsfall <sup>2</sup>	1 546 (30)
Allvarliga – dödsfall <sup>2</sup>	108 (2)
Ej allvarliga	3 476 (68)

<sup>1</sup> En allvarlig biverkning är en sådan som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till invalidisering eller medför missbildning.

<sup>2</sup> Här redovisas antal rapporter om dödsfall, där sambandet mellan reaktionen och den letala utgången bedömts som möjligt eller inte uteslutet.

TABELL II. Ålders- och könsfördelning.

Ålder, år	Män	Procent	Kvinnor	Procent	Totalt	Procent
0–20	1 092	21	1 017	20	2 109	41
21–40	125	2	410	8	535	10
41–60	346	7	560	11	906	18
61–80	509	10	615	12	1 124	22
81–100	172	3	277	5	449	9
Okänd	2	<1	5	<1	7	<1
Totalt	2 246	44	2 884	56	5 130	100

### FAKTA

#### Nya grepp för bättre kunskap om biverkningar:

- Generell sjuksköterskerapportering
- Data från avvikelshanteringssystem
- Elektronisk rapportering via journalstöd
- Data från kvalitetsregister
- Konsumentrapportering
- Biverkningsrapportering som kvalitetsindikator

**TABELL III. Ålders- och könsfördelning för dödsfall.**

Ålder, år	Män	Procent	Kvinnor	Procent	Totalt	Procent
0–20	1	1	1	1	2	2
21–40	0	0	16	15	16	15
41–60	10	9	4	4	14	13
61–80	23	21	19	18	42	39
81–100	19	18	15	14	34	31
Okänd	0	0	0	0	0	0
Totalt	53	49	55	51	108	100

huvuddelen av fallen gäller lindriga vaccinreaktioner. Bland vuxna dominerar åldersgruppen 61–80 år med en överrepresentation av kvinnor.

Under många år har fler biverkningar rapporterats hos kvinnor än hos män. Detta förhållande observerades redan på 1970-talet av Böttiger [7]. När det gäller rapporterade dödsfall under 2006 fördelar sig rapporterna dock i stort lika mellan män och kvinnor (Tabell III). K Wester och medarbetare har nyligen redovisat en sammanställning av nationellt rapporterade letala biverkningar under en 10-årsperiod [8]. I denna förelåg en viss övervikt av inträffade fall hos män.

I Tabell IV redovisas biverkningarnas förlopp.

Liksom tidigare är tillhörde vaccinerna de mest frekvent rapporterade läkemedlen (Tabell V). Två av orsakerna till det stora antalet rapporter är en utbredd användning och att rapporteringen av lokala reaktioner är frekvent. Särskilda insatser för att befärma rapporteringen av vaccinbiverkningar har också gjorts. Av värde är t ex möjligheten att fortlöpande och snabbt kunna följa eventuellt uppträdande av oväntade, stora lokala reaktioner som skulle kunna vara batch-relaterade.

Remicade, Humira och Enbrel, läkemedel för behandling av bl a reumatoid artrit, och Trombyl, är efter antikoagulantia pre-

**TABELL IV. Biverkningarnas förlopp.**

Förlopp	Antal rapporter (procent)
Tillfrisknat utan men	2 982 (58)
Tillfrisknat med bestående men	57 (1)
Ej tillfrisknat när rapporten skrevs	821 (16)
Dödsfall där ett samband med biverkningsreaktionen inte kunde uteslutas <sup>1</sup>	108 (2)
Dödsfall av annan orsak än biverkningsreaktionen	42 (1)
Okänt förlopp	1 120 (22)
Totalt	5 130 (100)

<sup>1</sup> Klassningen innebär inte att ett orsakssamband mellan läkemedlet och dödsfallet har säkerställts, endast att man inte kan utesluta möjligheten av ett samband.

**TABELL V. Mest rapporterade läkemedel totalt år 2006.**

Läkemedel (ATC-kod)	Antal rapporter (procent av totalt inkomna rapporter)
Infanrix (J)	1 431 (28)
Waran (B)	191 (4)
Remicade (L)	124 (2)
Trombyl (B)	104 (2)
Enbrel (L)	79 (1)
Humira (L)	76 (1)
Infanrix-Polio+Hib (J)	66 (1)
Simvastatin (C)	60 (1)
Pentavac (J)	57 (1)
Infanrix hexa (J)	55 (1)

**TABELL VI. Mest rapporterade läkemedel med allvarliga biverkningar 2006.**

Läkemedel (ATC-kod)	Antal rapporter (procent av allvarliga rapporter)
Waran (B)	143 (9)
Trombyl (B)	97 (6)
Remicade (L)	94 (6)
Humira (L)	63 (4)
Enbrel (L)	61 (4)
Plavix (B)	33 (2)
Enalapril (C)	31 (2)
Citalopram (N)	22 (1)
Diklofenak (M)	21 (1)
Heracillin (J)	17 (1)

paratet Waran de enskilda preparat för vilka flest allvarliga rapporter mottagits under 2006 (Tabell VI). Viktigt att notera är att flertalet rapporter för Remicade, Humira och Enbrel inkommit via registeruppföljning i sjukvården inom ramen för ett särskilt projekt för biverkningsrapportering (ARTIS) med målet att registrera samtliga allvarliga biverkningar [9]. Det representerar därmed en »intensifierad spontanrapportering«. Detta understryker att enkla kvantitativa värderingar av biverkningsars förekomst skall göras med stor försiktighet i ett spontanrapporteringsmaterial.

En större mängd patienter behandlas kontinuerligt med antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmande medel och kombinationer av dessa. Antikoagulantia-behandling har fortsatt en framskjuten plats i biverkningsrapporteringen över allvarliga och letala biverkningar, där CNS-blödningar utgör den enskilt största biverkningsdiagnosen vid de senare. Spontanrapportering är värdefull då den ger fortlöpande information om t ex nya, tidigare okända interaktioner som kan ha stor betydelse vid Waran-behandling. Ett par sådana nationella signaler under året är dels interaktioner med glukosamin [10], dels ett par rapporter om förhöjda INR-värden vid intag av en produkt saluförd som grapefruktkärneextrakt. Analyser vid Läke-medelsverket visade att undersökt produkt innehöll ett ämne som kraftigt hämmade det enzym som metaboliserar warfarin [11].

Den nyligen avslutade WARG-studien [12] har gett/kommer att ge värdefull information om denna behandlade patientgrupp, men det är angeläget att fortsätta utveckla metoder för att mer systematiskt följa exempelvis antikoagulantia i fråga om säkerhet.

## Åtterrapporing till hälso- och sjukvården

Ovanstående sammanställning utgör spontanrapporteringen till det svenska biverkningsregistret under 2006. Hälso- och sjukvården gör en viktig insats genom att rapportera misstänkta biverkningar. Även om en betydande underrapportering konstaterats i tidigare studier så har en 40-procentig ökning av antalet inkomna rapporter skett under de tre senaste åren jämfört med tidigare genomsnittsvärde. Detta tolkas i första hand som en ökad rapporteringsbenägenhet och inte som en ökad förekomst av biverkningar

De mest rapporterade läkemedlen har en stor användning-

**»De mest rapporterade läkemedlen har en stor användning, och majoriteten av dödsfallen är kopplade till välkända risker.«**

och majoriteten av dödsfallen är kopplade till välkända risker. Dessutom är den största andelen allvarliga biverkningar av den typ som beror på felaktig dosering, och här finns en stor utmaning för läkarkåren, sjukvården och universiteten att genom information och utbildning minska denna andel. Ny information fås dock fortlöpande fram även i fråga om gamla beprövade läkemedel som warfarin, exempelvis interaktioner.

Förutom från spontanrapporteringen till det nationella biverkningsregistret och det gemensamma EU-registret EudraVigilance hämtar LäkeMedelsverket information om biverkningar från många andra källor, t ex periodiska säkerhets-sammanställningar från läkemedelsindustrin, epidemiologiska studier och register, den vetenskapliga litteraturen och från andra medlemsländer inom EU och inom ramen för WHO-samarbetet. En ny metod för myndigheterna att följa upp biverkningar har föreslagits av Sverige inom Europasamarbetet. Det gäller möjligheten att samarbeta med akademiska centra för läkemedelsepidemiologi. Ett sådant centrum har nyligen skapats vid Karolinska institutet.

Läkemedelsverket vill verka för en ytterligare förbättrad säkerhetsövervakning av läkemedel. Förberedelser pågår för att inkludera nya grupper av rapportörer och för att förenkla rapporteringen, t ex genom elektronisk rapportering via befintliga journaldatasystem. Vidare kommer den tidigare inledda kompletteringen med inhämtande av data från olika register samt samkörningar av dessa att fortsätta utvecklas som komplement till mer riktade fall-kontrollstudier.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Assessment of the European Community system of pharmacovigilance. Karlsruhe: Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research; 2005.
2. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(7):483-7.
3. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admissions to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(3):193-200.
4. Förslag till medicinska kvalitetsindikatorer från Svenska Läkarsällskapet och Sveriges läkarförbunds medicinska kvalitetsråd. Stockholm: Spri; 1993. *Svensk Medicin* nr 38/1993.
5. Guideline on the risk management systems for medicinal products for human use. London: EMEA; 2005 [Adopted by CHMP 14th November 2005].
6. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Jun;54(4):315-21.
7. Böttiger LE, Dammert U, Furhoff AK, Lando U. Läkemedelsbiverkningar i Sverige (II): Löpande anmälningar under ett kvartal 1976. *Läkartidningen.* 1977;74:1271-4.
8. Wester K, Jönsson A, Spigset O, Hägg S. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(2):173-80.
9. Askling J, Fored CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Feltelius N, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA [review]. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):707-12.
10. Tre års biverkningsuppföljning av glukosaminprodukter som läkemedel. Publicerat på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
11. Grapefruktkärneextrakt och interaktion med Waran (warfarin). Publicerat på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
12. WARG. <http://www.druggene.org/>