



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

# Rapportering av legemiddelinduserte helseskadar til Statens legemiddelkontroll

---

## KLINIKK OG FORSKNING

### FINN EGIL SKJELDESTAD

Email: [finn.e.skjeldestad@unimed.sintef.no](mailto:finn.e.skjeldestad@unimed.sintef.no)  
Seksjon for epidemiologisk forskning  
Sintef Unimed  
7034 Trondheim  
og  
Kvinneklinikken  
Det medisinske fakultet  
Norges teknisk-naturvitenskaplige universitet

### TORE AMUNDSEN

Medisinsk klinikk  
Regionsykehuset i Trondheim  
7006 Trondheim

### ELSE HØIBRAATEN

Hematologisk forskningslaboratorium  
Medisinsk klinikk  
Ullevål sykehus  
0407 Oslo

---

Ein betydeleg underrapportering av legemiddelinduserte helseskadar er publisert for mange legemiddelgrupper både i norsk og i internasjonal litteratur. Den føreliggjande studien sett søkjelyset på grad av rapportering av p-pillebruk til Statens legemiddelkontroll for pasientar som har vore innlagde for venøs tromboembolisme ved to sjukehus over ein tiårsperiode.

Spontanrapportering til Bivirkningsnemnda av p-pillebruk under sjukdomsutvikling av djup venetrombose og lungeemboli er undersøkt retrospektivt med journalgjennomgang for kvinner innlagde ved Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim i perioden 1.1. 1988 til 31.12. 1997. Kvinner med ein av dei to diagnosane som studien omfattar, vart identifiserte gjennom utskrivingsdiagnose i dei pasientadministrative systema til sjukehusa. Opplysningar i journalen er samanlikna med kva som er registrert i databasen til Statens legemiddelkontroll.

I tiårsperioden for studien var 168 kvinner innlagde for første gong med ein av dei to diagnosane som studien omfattar. 69 av kvinnene (41 %) vart identifiserte med bruk av p-pille på tidspunktet for diagnosen. Opplysningar i journalen gav haldepunkt for at tre (4 %) av desse 69 tilfella var meldt til Bivirkningsnemnda, medan databasen tilhøyrande Statens legemiddelkontroll identifiserte fire (6 %) tilfelle meldt frå Ullevål sykehus eller Regionsykehuset i Trondheim over tiårsperioden for studien.

Ein underrapportering av p-pillebruk ved sjukdomsutvikling av venøs tromboembolisme på over 90 % tilsvarar funn i ein svensk studie over same emnet og tilsvarar det som generelt er publisert frå studiar som omhandlar spontanrapportering av legemiddelinduserte helseskadar både i norsk og i internasjonal litteratur.

---

Legar og tannlegar har meldeplikt til Statens legemiddelkontroll ved Bivirkningsnemnda for skadar oppstått under bruk av legemiddel (1). Både norsk og internasjonal litteratur stadfestar ein betydeleg underrapportering til helsestyresmaktene av både lette og alvorlege skadar oppstått ved bruk av legemiddel (2 – 9). I eit norsk materiale var berre to av 20 mogelege dødsfall relatert til bruk av legemiddel erkjent av klinikar, og berre eitt av desse dødsfalla var meldt Bivirkningsnemnda (5).

Føremålet med denne studien er å evaluera rapportering av p-piller til Bivirkningsnemnda relatert til sjukdomane djup venetrombose og lungeemboli over ein tiårsperiode.

## Materiale og metode

Kvinner i alderen 15 – 44 år utskrivne frå ortopediske, kirurgiske eller indremedisinske avdelingar ved Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim med diagnosane lungeemboli (ICD-9: 415.1), djup venetrombose (ICD-9: 451.1) eller venetrombose med annan lokalisasjon (ICD-9: 453.0 – 9) vart identifiserte gjennom sjukehusa sine respektive pasientadministrative system. Studien omfattar alle ikkje-gravide kvinner utskrivne for første gong med ein av dei ovanfor nemnde diagnosane i tidsrommet 1.1. 1988 til og med 31.12. 1997. Journalane til desse kvinnene er systematisk granska, og data er overført til eit strukturert anonymt registreringsskjema. Registreringsskjemaet omfatta opplysningar av demografisk karakter, tidlegare sjukdomar, bruk av medisinar, kjende risikofaktorar for dei aktuelle sjukdommane, diagnosegrunnlag med meir. Spesielt er nedteikna om det var opplysningar i journalen om melding til Bivirkningsnemnda dersom pasienten brukte p-pille på tidspunktet for diagnose. Kvart tilfelle av kvinner identifisert med bruk av p-pille i journaldata er kontrollert manuelt av E. Elena Kvan, Statens legemiddelkontroll, mot registrering i datafila oppretta av Bivirkningsnemnda i Statens legemiddelkontroll på bakgrunn av opplysningar om sjukehus, alder, tidsrom for hospitalisering og p-pillemerke. Landstal for meldte tilfelle av djup venetrombose og lungeemboli under bruk av p-pille er tilrettelagt av Statens legemiddelkontroll.

## Resultat

I tiårsperioden 1.1. 1988 til og med 31.12. 1997 var det meldt 112 tilfelle av bruk av p-pille ved sjukdomane djup venetrombose, trombose med annan lokalisasjon og lungeemboli til Statens legemiddelkontroll (tab 1). For diagnosen venetrombose varierte meldefrekvensen av p-pillerelaterte sjukdomstilfelle frå år til anna, frå eitt tilfelle i 1994 til ti tilfelle i 1990. Tilsvarande tal for meldte tilfelle av p-pillebruk blant lungeembolidiagnostiserte kvinner varierte frå eitt tilfelle i 1997 til 13 tilfelle i 1988 og 12 tilfelle i 1990.

---

### Tabell 1

Rapporterte tilfelle til Statens legemiddelkontroll av djup venetrombose og lungeemboli ved bruk av p-pille i tidsrommet 1.1. 1998 til 31.12. 1997, heile landet

	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Totalt
<b>Talet rapporterte tilfelle</b>											
Djup venetrombose	5	6	10	5	4	5	1	7	3	2	48
Lungeemboli	13	7	8	6	12	5	3	4	5	1	64

I tiårsperioden for studien vart 102 ikkje-gravide kvinner i alderen 15 – 44 år utskrivne frå Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim med diagnosen djup venetrombose (tab 2). Frå år til anna varierte talet diagnostiserte tilfelle, frå fire i 1990 til 15 i 1997. Opplysningar i journalen gav haldepunkt for at 39 av desse kvinnene brukte p-pille på diagnosetidspunktet. For 37 av desse 39 kvinnene var merke p-pille journalført. Frå journalane kunne vi ikkje finna bevis for at nokon av desse 39 tilfella var meldt Bivirkningsnemnda. I Bivirkningsnemnda var det registrert eitt tilfelle av djup venetrombose for heile tiårsperioden frå sjukehusa som inngår i studien (1 : 39 (3%)) (tab 2). For denne pasienten var data registrert av Bivirkningsnemnda identiske med data i journalen.

## Tabell 2

Talet kvinner (15 – 44 år) med diagnosen djup venetrombose, talet kvinner med journalopplysningar om p-pillebruk og merke frå Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim i tidsrommet 1.1. 1988 og 31.12. 1997

	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Totalt
<b>Talet rapporterte kvinner</b>											
Diagnose djup venetrombose	11	10	4	13	11	8	7	10	13	15	102
Brukt p-pille	7	3	2	3	4	5	4	1	4	6	39
Merke oppført	6	3	2	2	4	5	4	1	4	6	37

Over tiårsperioden for studien var 66 ikkje-gravide kvinner i alderen 15 – 44 år utskrivne med diagnosen lungeemboli frå sjukehusa som inngår i studien (tab 3). Dei årlege tala for utskrivning med diagnosen lungeemboli varierte frå to tilfelle i 1995/1996 til 11 tilfelle i 1992 (tab 3). Journalen stadfesta bruk av p-pille under utvikling av sjukdomen blant 30 pasientar, medan merke p-pille var oppgitt i 22 journalar (tab 3). Opplysningar i journalen tilsa at tre tilfelle var meldt Bivirkningsnemnda (3 : 30 (10 %)). I datafila til Statens legemiddelkontroll fann vi fire registrerte tilfelle meldt frå Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim. Data registrert av Bivirkningsnemnda var identisk med journaldata for alle fire tilfella.

## Tabell 3

Talet kvinner (15 – 44 år) med diagnosen lungeemboli, talet kvinner med journalopplysningar om p-pillebruk og merke frå Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim i tidsrommet 1.1. 1988 og 31.12. 1997

	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Totalt
<b>Talet rapporterte kvinner</b>											

	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Totalt
Diagnose lungeemboli	4	9	9	7	11	7	9	2	2	6	66
<b>Talet rapporterte kvinner</b>											
Brukt p-pille	1	5	5	4	3	3	3	2	2	2	30
Merke oppført	0	4	4	2	1	3	3	1	1	2	22

Over tiårsperioden døyde to kvinner av lungeemboli innan tre veker etter symptomdebut. Ingen av desse kvinnene brukte p-pille under sjukdomsutviklinga.

## Diskusjon

Meldepliktig til Bivirkningsnemnda er alle mistenkte tilfelle av legemiddelinduserte tilstandar/sjukdomar som er dødelege eller livstruande, som gir varige alvorlege følgjer, eller det dreier seg om uventa nye helseskadar (1). Den låge meldefrekvensen (4 : 69 (6 %) av p-pillebruk ved sjukdommane djup venetrombose og lungeemboli til Bivirkningsnemnda kan forklarast med at samanhangen mellom auka risiko for djup venetrombose og lungeemboli under p-pillebruk er godt kjent, slik at mange legar ikkje vurderer dette til å vere ny og uventa skade (10). Vidare kan den låge meldefrekvensen forklarast med at mange legar som behandlar yngre kvinner med djup venetrombose eller lungeemboli oppfatar desse sjukdommane som lite «livstruande», sidan følgjetilstandane i dei yngre aldersgruppene er sjeldne. Både djup venetrombose og lungeemboli må definerast til å vera alvorlege sjukdomar. Til tross for behandling døyde 3 % (2 : 66) av kvinnene med lungeemboli innan tre veker etter symptomdebut.

I Sverige er tilsvarende studie utført i Jämtland (

stersund sjukhus). I perioden 1.1. 1991 til 23.11. 1995 registrerte dei 20 tilfelle av trombose under p-pillebruk (11). Ingen av desse 20 tilfella var meldt som legemiddelskade til Läkemedelsverkets Biverkningsregister (11).

Det svenske Läkemedelsverket oppfordrar på same måte som Statens legemiddelkontroll legar og tannlegar til å melde uventa verknader av både nyleg og tidlegare introduserte legemiddel. I tiårsperioden for studien er det berre registrert ein ny p-pille i Noreg (Synfase, desember 1989). Synfase skil seg ikkje frå andre p-piller med omsyn til østrogenar, men har eit anna gestagen, noretisteron, enn p-piller flest. Historisk sett har alvorlege helseskadar innanfor hjarte- og karsystemet i samband med p-piller vore knytta til østrogenkomponenten. Såleis skulle ikkje Synfase i bruk representera nye, uheldige helseeffektar. Det låge brukaromfanget av Synfase (ca. 10 000 brukarar per år i åra 1992 – 95, upubliserte data Norsk Medisinaldepot; salstal ATC nr G03AB04, Synfase) og den låge førekomsten av djup venetrombose og lungeemboli i dei aktuelle aldersgruppene (12, 13) gjer det svært usannsynleg at Bivirkningsnemnda nokon gong vil kunne fange opp om Synfase, som ny p-pille med ulikt gestagen, skulle føra til auka risiko for helseskadar til tross for 100 % rapportering frå alle sjukehusa i landet. Tabell 4 viser estimat for mogelege tilfelle med venøs tromboembolisme under bruk av Synfase under ulike føresetnader av risiko for sjukdom og to scenario av rapporteringsfrekvens til Statens legemiddelkontroll. Vi må understreke at dette berre er eit rekneeksempel. Ved ein rapporteringsfrekvens på 10 %, nær det doble av kva som er funne i vår studie, er det vanskeleg å vite kor mange årlege tilfelle av venøs tromboembolisme som må vere rapportert til Statens legemiddelkontroll før signallampa lyser.

## Tabell 4

Estimat for årlege tilfelle av venøs tromboembolisme blant 10 000 kvinner som for eksempel bruker p-pillen Synfase stilt opp saman med scenario av hypotetiske risikoestimat for venøs tromboembolisme mellom brukarar av Synfase samanlikna med alle andre kvinner som bruker p-pille og to frekvensar for grad av rapportering av sjukdomstilfelle til Statens legemiddelkontroll

Rapporteringsfrekvens/	Antallet estimerte nye tilfelle meldt Statens legemiddelkontroll		
	Ingen risikoauke	10 gonger så stor risiko	100 gonger så stor risiko
100 %	3	30	300
10 %	0,3	3	30

Rapportering til ulike lands bivirkningsnemnder er ein aktivitet med få deltakarar (2 – 9, 11). Ein underrapportering av alvorlege helseskadar på over 90 % ved legemiddelbruk, som funne for p-pille frå Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim, tilsvarar det som er rapportert frå tidlegare norske studiar og studiar i andre land ved bruk av andre typar legemidlar (2 – 9). Konsekvensane for Statens legemiddelkontroll er at data innsamla gjennom spontanrapporteringssystemet har liten generaliseringsverdi. Frå tabell 1 kan vi lese at det i treårsperioden 1988 – 90 var meldt i gjennomsnitt 16 tilfelle per år til Bivirkningsnemnda med diagnosen djup venetrombose og/eller lungeemboli der pasienten brukte p-pille under sjukdomsutviklinga. I treårsperioden 1991 – 93 var dette gjennomsnittstalet 12,3, respektive 7,5 i perioden 1994 – 95 og 5,5 i perioden 1996 – 97. Om ein kunne ha tillit til tala, kunne ein konkludere med at legar over tiårsperioden var flinkare til å selektera dei rette p-pillebrukarane. Vurderer ein journaldata frå Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim med omsyn til bruk av p-pille på diagnosetidspunktet for dei aktuelle sjukdomane, finn ein ikkje ein slik trend som meldingane til Statens legemiddelkontroll kunne indikere på landsbasis. Dette viser behovet for ein påliteleg nasjonal legemiddelskadestatistikk.

I tidsperioden 1993 – 1996 auka salet av østrogenpreparater (substitusjonsbehandling) samtidig som talet på rapporteringar av venøs tromboembolisk sjukdom til Bivirkningsnemnda auka (14). Eitt sjukehus stod for 40 % av rapporteringa (14). Det er sjølvinnlysande at brukarmønstre av postmenopausal substitusjonsbehandling i nedslagsfeltet for dette eine sjukehuset og graden av kor komplett rapporteringa er frå dette sjukehuset, får avgjerande tyding for generaliseringsverdien av det som blir rapportert til Statens legemiddelkontroll. Vi har ikkje analysert data over kva for sjukehus eller kva for doktorer som rapporterte skade oppstått under p-pillebruk til Statens legemiddelkontroll over tiårsperioden for studien. Det vi veit er at berre fire av dei 112 aktuelle meldingane kom frå dei to sjukehusa som studien omfattar, tilsvarande fann 11 % av alle sjukehusopphald (døgn) i Noreg i 1997 stad på desse to sjukehusa (15).

Gjennom spontanregistreringssystemet ynskjer Statens legemiddelkontroll å fange opp signaler om nye helseskadar og nye terapeutiske problemstillingar relatert til legemiddelbruk og helseskadar (16). I 1996 fanga dette systemet ikkje opp nye helseskadar som fekk regulatoriske konsekvensar i form av avregistrering (16). Alvorlege helseskadar er sjeldne fenomen, og med ein underrapportering på over 90 %, som denne studien har vist, er det vanskeleg å forstå korleis spontanrapporteringssystemet kan fange opp nye signaleffektar (helseskadeprofilar).

Det er behov for ein nasjonal statistikk over legemiddelskadar. For at denne statistikken skal ha nokon verdi i retning av meir rett bruk av legemiddel, må kvaliteten på rapporteringssystemet bli betre. Regionale sentre for legemiddelinformasjon (RELIS) skal bidra til å betre kunnskapsbasert, rasjonell og kostnadseffektiv bruk av legemiddel (17). Det er kontroversielt kor vidt RELIS også skal omfatte arbeid med helseskademeldingar (18 – 20). Ein landsomfattande registrering av alle reseptar på data (Svein R. Kjosavik, Rogalandsforskning, Stavanger, personleg meddeling) gir saman med RELIS nye høve til å betre kvaliteten på spontanrapporteringssystemet for legemiddelinduserte helseskadar. Kunne Statens legemiddelkontroll initiere prosessar i regionane på ein slik måte at det vart skapt større interesse for arbeidet rundt melding av legemiddelinduserte helseskadar, trengte ikkje alle regionane gjere det same arbeidet. Ein kan for eksempel konsentrere seg om ulike legemiddelgrupper i ulike regionar.

---

## LITTERATUR

1. Forskrifter om meldeplikt for visse bivirkninger m.v. legemidler, 30. oktober 1978. Rundskriv fra Sosialdepartementet: I-1079/78. Oslo: Sosialdepartementet, 1978.
2. Laake K, Kramer S, Nordal A, Borchgrevink CF. Bivirkninger som årsak til innleggelser i indremedisinsk akuttavdeling. Tidsskr Nor Lægeforen 1985; 105: 1792 – 5.
3. Bjerkhoel JF, Sander J, Sørensen R. Bruk av legemidler som årsak til innleggelse i indremedisinsk avdeling. Tidsskr Nor Lægeforen 1986; 106: 587 – 90.
4. Kjustad L, Klemetsdal B, Pape J. Bivirkninger hos eldre. Årsak til innleggelse i sykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 551 – 2.
5. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Svaar H, Brørs O, Hilberg T. Forekomst, rapportering og klassifisering av legemiddelrelaterte dødsfall. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 2373 – 5.
6. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions I: the data. Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 1 – 5.
7. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. J Roy Coll Med 1991; 84: 341 – 4.
8. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Begaud B. Underreporting of adverse drug reactions in general practice. Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 177 – 81.
9. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud CB, Moride Y, Vega T, Arias MLH. Underreporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 483 – 8.
10. Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD, Wood SM. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 223 – 6.
11. Samuelsson E, Hägg S, Bäckström M, Granberg K, Mjörndal T. Trombos av p-piller. Betydande underrapportering till biverkningsregisteret. Läkartidningen 1996; 93: 3117 – 24.
12. Høibraaten E, Amundsen T, Skjeldestad FE. Dyp venetrombose hos yngre kvinner i Norge Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 332 – 5.
13. Amundsen T, Høibraaten E, Skjeldestad FE. Lungeemboli blant yngre ikke-gravide kvinner Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 326 – 9.
14. Buajordet I, Bjørner TD. Risiko for venøs tromboembolisk sykdom ved postmenopausal østrogenbehandling. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 2644 – 5.
15. Rønningen L. Samdata Sykehus 1997. NIS-rapport nr. 2/98. Trondheim: Sintef Unimed, Norsk institutt for sykehusforskning, 1998.
16. Buajordet I, Gadholt G. Bivirkningsarbeidet i Nytt om legemidler 1997; 20: 87 – 8.
17. Brenna M. Bedre produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Nytt om legemidler 1997; 20: 28 – 30.
18. Dale O, Spigset O. Medisiner og bivirkninger – forsømt rapportering. Aftenposten (morgenutgave) 28.9.1998.
19. Gadehold G. Følsomme spørsmål. Aftenposten 18.10.1998.
20. Vollset I. Medisin/bivirkning. Aftenposten. (morgenutgave) 20.10.1998.

---

Publisert: 10. februar 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2022. Lastet ned fra tidsskriftet.no 17. august 2022.