

Tilkynntar aukaverkanir lyfja á Íslandi á árunum 2013 til 2016. Samanburður við tilkynningar frá Norðurlöndum

Sara Skúlína Jónsdóttir¹ lækni, Sigríður Ólafsdóttir² líffefnafræðingur, Hrefna Guðmundsdóttir^{1,2} lækni

ÁGRIP

Inngangur: Niðurstöður rannsókna á takmörkuðum hópi fólks liggja til grundvallar upplýsingum um aukaverkanir nýrra lyfja á markaði. Aukaverkanatilkynningar gegna mikilvægu hlutverki í uppfærslu þessara upplýsinga sem ná þá til breiðari hóps sjúklinga. Markmið þessarar rannsóknar var að skoða fjölda og eðli aukaverkanatilkynninga á Íslandi og bera saman við nágrannalöndin.

Efniviður og aðferðir: Farið var yfir aukaverkanatilkynningar í gagnagrunni Lyfjastofnunar árin 2013 til 2016 og þær bornar saman við upplýsingar úr ársskýrslum lyfjastofnana í Svíþjóð, Noregi og Danmörku fyrir árin 2013 til 2015. Samanburðurinn tók til fjölda og flokkunar tilkynnta aukaverkana eftir alvarleika og eftir ATC-flokkum lyfjanna. Sala lyfja í þessum löndum var skoðuð.

Niðurstöður: Fjöldi aukaverkanatilkynninga á Íslandi var á bilinu 36-104 tilkynningar á hverja 100.000 íbúa á ári. Heildarfjöldi tilkynninga á Norðurlöndunum var 58-133 á 100.000 íbúa á ári. Innan við 10% tilkynninga á Íslandi flokkuðust sem alvarlegar aukaverkanir meðan þetta hlutfall var frá 38-64% á hinum Norðurlöndunum. Hérlandis voru aukaverkanatilkynningar mun algengari í ATC-flokki A, en fátíðari í flokkum B, J og L, heldur en á hinum Norðurlöndunum. Sala lyfja eftir ATC-flokkum var sambærileg milli landanna.

Ályktun: Mikill breytileiki er á fjölda tilkynnta aukaverkana á Íslandi milli ára á tímabilinu. Í samanburði við hin Norðurlöndin er dreifing aukaverkana eftir ATC-flokkum lyfja önnur og hlutfall alvarlegra aukaverkana lágt. Söluölur skýra ekki þennan mismun.

Inngangur

Upplýsingar um verkun og aukaverkanir nýrra lyfja byggja á niðurstöðum rannsókna á útvöldum, tiltölulega fámennum og oft fremur þröngt skilgreindum sjúklingahópi sem endurspeglar ekki notendur lyfsins eftir að það er komið á markað. Þar má til dæmis nefna að fæst lyf eru prófuð á börnum, ungmennum og öldruðum en engu að síður eru lyf notuð við meðhöndlun þessara hópa. Fjölyfjanotkun eykst gjarnan með aldri og því aukast líkur á auka- og milliverkunum lyfja.¹ Sökum alls þessa þarf að fylgjast grannt með verkun og öryggi allra nýrra lyfja á markaði. Lyf sem eru undir sérstöku eftirliti eru merkt með svörtum þríhyrningi í samantektum á eiginleikum lyfs (SmPC, *Summary of Product Characteristics*) í Sérlyfjaskrá. Einnig skiptir miklu máli að fylgjast með eldri lyfjum þar sem sjúklingahópar eru síbreytilegir hvað varðar sjúkdómsbyrði og samhliða notkun annarra lyfja. Í þessu tilliti er sérstök áhersla lögð á að fylgjast með öllum alvarlegum sem og nýjum eða óvæntum aukaverkunum. Alvarlegar aukaverkanir teljast þær aukaverkanir sem leiða til dauða, sjúkrahúsvistar

eða lengingar á sjúkrahúsvist, lífshættulegs ástands, fötlunar eða fósturskaða.² Mikilvægt er að slíkar tilkynningar berist lyfjastofnunum og að þær séu skráðar í miðlægan gagnagrunn Lyfjastofnunar Evrópu, EudraVigilance.³ Tilkynningarnar sem skráðar eru í EudraVigilance liggja meðal annars til grundvallar uppfærðu SmPC lyfja í Sérlyfjaskrá, auk bættra upplýsinga í ýmsum upplýsingaveitum um lyf og í klínískum leiðbeiningum.⁴ Lyfjaupplýsingar í Sérlyfjaskrá eru þannig í fyrstu byggðar á klínískum rannsóknum en eru síðan sífellt uppfærðar eftir að lyfið er markaðssett, meðal annars á grundvelli tilkynninga um aukaverkanir til lyfjastofnana Evrópulanda.

Markmið þessarar rannsóknar var að skoða fjölda og flokkun aukaverkanatilkynninga á Íslandi og bera saman við nágrannalöndin Noreg, Svíþjóð og Danmörku.

Efniviður og aðferðir

Farið var yfir tilkynntar aukaverkanir á Íslandi árin 2013 til 2016. Samanburður var gerður við fjölda og eðli tilkynninga frá Noregi, Svíþjóð og Danmörku fyrir árin 2013 til 2015. Upplýsingar um tilkynntar aukaverkanir á Íslandi fengust úr gagnagrunni Lyfjastofnunar og upplýsingar fyrir Norðurlöndin fengust úr ársskýrslum lyfjastofnana í Noregi, Svíþjóð og Danmörku.⁵⁻⁷ Upplýsingar um fólksfjölda fengust frá hagstofum⁸⁻¹¹ þessara landa. Fjöldi tilkynnta aukaverkana var leiðréttur fyrir íbúafjölda og borinn saman miðað við hverja 100.000 íbúa. Tilkynningar til

Rannsóknin var unnin á Lyfjastofnun og á Landspítala.

¹Lyflækningsviði Landspítala, ²Lyfjastofnun.

Fyrirspurnum svarar Hrefna Guðmundsdóttir, Hrefna.Gudmundsdottir@lyfjastofnun.is

<https://doi.org/10.17992/ibl.2017.0708.144>

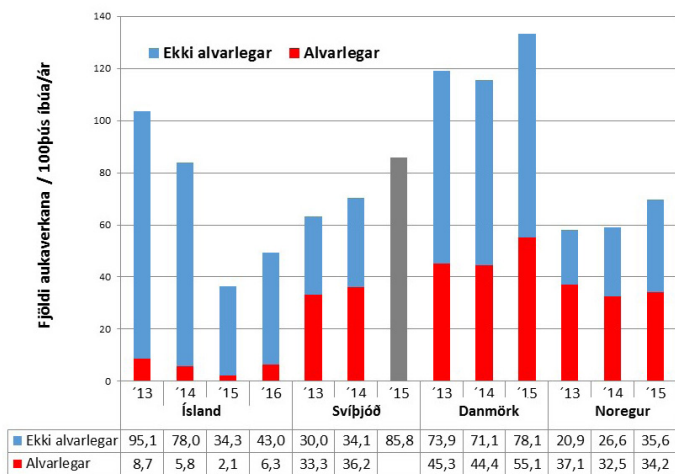
Greinin barst blaðinu 16. október 2016, samþykkt til birtingar 19. júní 2017.

Tafla I. ATC-flokkun lyfja.

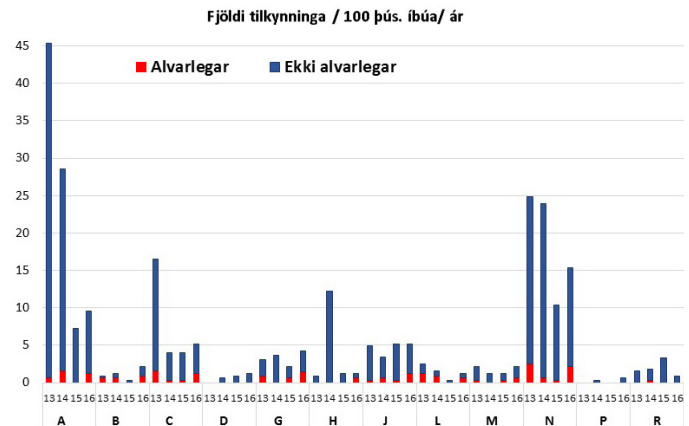
A	Meltingarfæra- og efnaskiptalyf
B	Blóðlyf
C	Hjarta- og æðasjúkdómalyf
D	Húðlyf
G	Þvagfæralyf, kvensjúkdómalyf og kynhormónar
H	Hormónalyf, önnur en kynhormónar
J	Sýkingalyf
L	Æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemperunar
M	Vöðvasjúkdóma- og beinagrindarlyf
N	Tauga- og geðlyf
P	Sniklalyf
R	Öndunarfæralyf
S	Augn- og eyrnalyf
V	Ýmis lyf

Lyfjastofnunar vegna fæðubótarefna eða vítamína voru fjórar yfir allt tímabilið og 6 voru vegna dýralyfja, en þær tilkynningar voru ekki hafðar með í úrtaki þessarar rannsóknar. Upplýsingar um dreifingu aukaverkanatilkynninga eftir ATC-flokkun lyfja (tafla I) fyrir Noreg og Svíþjóð fengust úr ársskýrslu Lyfjastofnunar Noregs og með tölvupósti frá deildarstjóra lyfjagátarteymis Lyfjastofnunar Svíþjóðar þann 9. nóvember 2015. Ekki fengust upplýsingar frá Danmörku varðandi dreifingu aukaverkanatilkynninga yfir ATC-flokka.

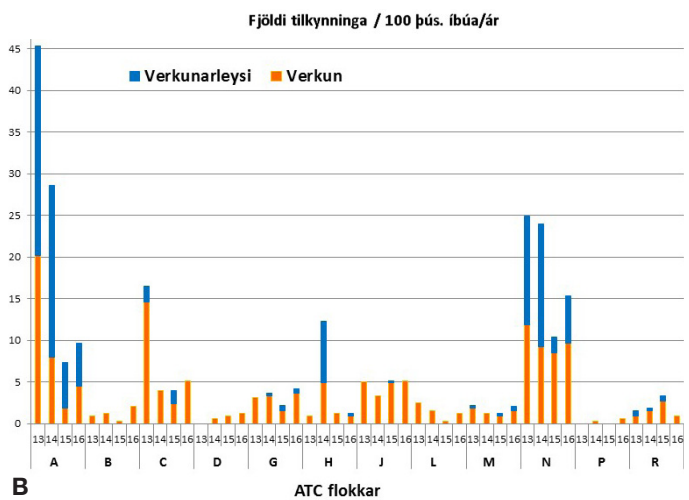
Aukaverkanir voru flokkaðar í alvarlegar og ekki alvarlegar samkvæmt skilgreiningu ICH (The International Council for Harmonisation).¹² Þannig flokkast aukaverkanir sem alvarlegar leiði þær til dauða, lífshættulegs ástands, innlagnar á spítala eða lengingar á spítaladvöl, valdi viðvarandi fötlun eða fæðingargöllum. Sölutölur markaðssettra lyfja í Svíþjóð, Danmörku og Íslandi fyrir árin 2013 til 2016 fengust frá Nomesco (Nordic Medico-Statistical Committee).^{13,14} Borinn var saman fjöldi seldra dagskammta (DDD, defined daily dose), samkvæmt skilgreiningu



Mynd 1. Fjöldi aukaverkanatilkynninga á hverja 100 þús. íbúa á ári á Íslandi, í Svíþjóð, Danmörku og Noregi. Samantektin nær yfir árin 2013 til 2015 fyrir öll löndin og 2016 fyrir Ísland. Litur súlna tilgreinir fjölda tilkynnta aukaverkana fyrir hverja 100 þús. íbúa, sem flokkast sem alvarlegar (rauður), ekki alvarlegar (blár) og óþekktar alvarleiki (grár) af alvarleiki aukaverkana lá ekki fyrir.



A



B

Mynd 2. Fjöldi tilkynnta aukaverkana á hverja 100 þús. íbúa á Íslandi árin 2013 til 2016 eftir ATC-flokkun lyfja. A) Hlutfall tilkynninga sem flokkuðust sem alvarlegar (rauður) og ekki alvarlegar aukaverkanir (blár) er sýnt fyrir hvorn ATC-flokk. B) Hlutfall tilkynninga, sem voru vegna skorts á verkun (grænt) eða annarra aukaverkana (appelsínugult) er sýnt fyrir hvorn ATC-flokk.

Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar, WHO (World Health Organisation) í hverjum ATC-flokki.¹⁵

Niðurstöður voru unnar í Excel. Leyfi fyrir rannsókninni fékkst frá forstjóra Lyfjastofnunar, Persónuvernd og vísindasiðanefnd.

Niðurstöður

Heildarfjöldi aukaverkanatilkynninga á Íslandi minnkaði úr 103 árið 2013 niður í 36 á hverja 100.000 íbúa árið 2015 en jókst síðan árið 2016 upp í 49 tilkynningar á hverja 100.000 íbúa á ári (mynd 1). Meðalaldur sjúklinga yfir tímabilið var 49,9 ± 10,0 ár. Kyn var skráð í 89,8% tilkynninga og voru konur 69,2% tilfella (tafla II). Flestar aukaverkanatilkynningar komu frá læknum. Aukaverkanatilkynningum frá læknum fækkaði úr 78 í 21 tilkynningu á hverja 100.000 íbúa frá 2013-2015. Fjöldi tilkynninga frá almenningi fækkaði úr 15 í 9 tilkynningar fyrir hverja 100.000 íbúa á sama tímabili. Ekki lágu fyrir upplýsingar um tilkynnanda fyrir árið 2016.

Hlutfall tilkynninga vegna skorts á verkun lyfs var 39% af heildarfjölda tilkynninga á tímabilinu. Þeim fækkaði hins vegar umtalsvert frá 2014-2016, eða úr 52% í 25%. Til ársins 2015 voru innan við 10% af tilkynntum aukaverkunum alvarlegar (tafla II og mynd 1) og leiddu flestar þeirra, eða 62%, til sjúkrahúsinnlagnar.

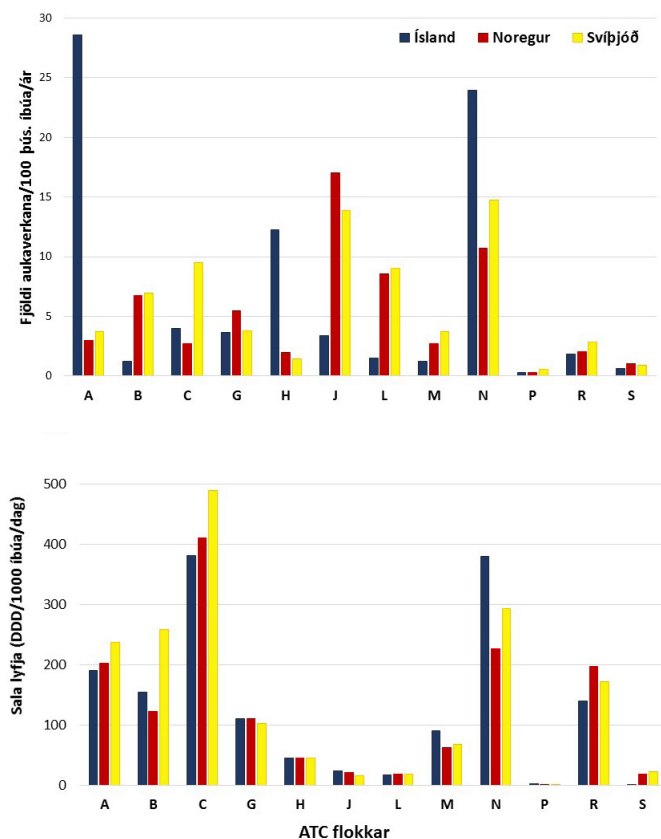
Tafla II. Almennar upplýsingar um aukaverkanir sem voru tilkynntar til Lyfjastofnunar á árunum 2013 til 2016.

	Meðaltal	2013	2014	2015	2016
Aldur ± staðalfrávik	49,9 ± 10,0	52,6 ± 17,4	50,1 ± 16,7	44,4 ± 22,5	48,7 ± 21,3
Konur (%)	69,2	71,7	65,1	67,8	71,4
Fjöldi tilkynninga*	68,3 ± 31,3	104	84	36	49***
Skortur á verkun (%)	39,3	39,5	51,7	29,2	25,0
Alvarlegar (%)	8,2	8,4	6,2	5,8	12,8
Hver tilkynnir, (%)	Almenningur	17,3	14,3	16,8	27,0
	Læknir	65,0	74,3	57,9	56,8
	Aðrir**	17,3	10,5	25,3	16,2

* Fjöldi miðað við 100 þúsund íbúa

** Aðrir heilbrigðisstarfsmenn og markaðsleyfishafar

*** Ellefu tilkynningar af 164 (óleiðrétt fyrir íbúafjölda) voru vegna lyfja undir sérstöku eftirliti. Fjórar þessara tilkynninga flokkuðust alvarlegar.



Mynd 3. Fjöldi tilkynnta aukaverkana og sölutölur lyfja í hverjum ATC-flokki á Íslandi (IS), Noregi (NO) og í Svíþjóð (SE) árið 2014. A) Fjöldi tilkynnta aukaverkana á hverja 100 þúsund íbúa. B) Seldir skilgreindir dagsskammtar (DDD) á hverja 1000 íbúa á dag.

Á tímabilinu var tilkynnt um 6 dauðsföll sem rekja mátti til aukaverkana lyfja en þau tengdust ekki ákveðnum ATC-flokki.

Tilkynntar aukaverkanir voru algengastar í ATC-flokki A, eða frá 20-44% af heildarfjölda aukaverkanatilkynninga árin 2013 til 2016 (mynd 2). Stærsti hluti þeirra tilkynninga, eða 79-96%, var úr flokki A02BC (prótónpumpuhemlar). Aukaverkanatilkynningar voru næst algengastar í ATC-flokki N, eða 24-28% á tímabilinu. Tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir dreifðust nokkuð jafnt yfir ATC-flokka lyfja og var enginn einn lyfjaflokkur mest áberandi (mynd 2A). Mest bar á skorti á verkun í ATC-flokkum A og N, sérstaklega árin 2013 og 2014 (mynd 2B). Flest þessara lyfja

tilheyrðu ATC-flokkum A02BC (prótónpumpuhemlar) og N03AX (önnur flogaveikilyf).

Heildarfjöldi tilkynnta aukaverkana í Danmörku, Svíþjóð og Noregi jókst lítillega á árunum 2013 til 2015 (mynd 1). Hlutfall alvarlegra aukaverkana var á bilinu 38-64%. Flestar aukaverkanir sem voru tilkynntar í Svíþjóð og Noregi tilheyrðu ATC-flokkum J og N (mynd 3A). Dreifing tilkynnta aukaverkana í Noregi og Svíþjóð eftir ATC-flokkun lyfja var svipuð árið 2013 miðað við árið 2014.

Umræða

Söfnun upplýsinga um aukaverkanir og úrvinnsla þeirra er mikilvægur hlekkur í eftirliti sem hefur það að markmiði að bæta notkun og auka öryggi lyfja. Samantekt á fjölda tilkynnta aukaverkana til Lyfjastofnunar á árunum 2013 til 2016 sýnir að hlutfall alvarlegra aukaverkana af heildartilkynningum var mjög lágt, eða innan við 10% í heildina samanborið við 38-64% hjá viðmiðunarlöndunum. Við stöndum því afar höllum fæti miðað við önnur Norðurlönd þegar kemur að því að fylgjast með alvarlegum aukaverkunum lyfja.

Rannsóknir sýna að almennt eru innan við 10% aukaverkana tilkynntar.¹⁶ Fjöldi tilkynnta aukaverkana þarf því ekki að endurspeglar algengi eða eðli aukaverkana í hinu almenna þýði. Í gegnum árin hafa færri tilkynningar borist frá Íslandi en hinum Norðurlöndunum miðað við íbúafjölda. Tilkynningum fjölgaði jafnt og þétt fram til ársins 2006 þegar tæplega 25 tilkynningar bárust á hverja 100.000 íbúa.^{17,18} Þetta var álitid vera árangur af átaki Lyfjastofnunar sem hófst árið 1999 þar sem læknar og annað heilbrigðisstarfsfólk var hvatt í ræðu og riti til að tilkynna aukaverkanir lyfja.

Um tíma var krafa frá Sjúkratryggingum Íslands (SÍ) að aukaverkanir eða skortur á verkun lyfs væri tilkynnt til Lyfjastofnunar áður en sótt var um lyfjaskírteini fyrir dýrara lyfi í sama flokki. Þetta teljum við meginskýringuna á því að fjöldi tilkynninga jókst úr 24 í 95 á 100.000 íbúa frá árinu 2006 til ársins 2013 þegar sem flestar tilkynningar bárust Lyfjastofnun. Þessi krafa SÍ var dregin til baka í febrúar árið 2013¹⁹ og fækkaði smám saman tilkynntum aukaverkunum og niðurfelling kröfunnar útskýrir líklega fáar tilkynningar árið 2015. Í kjölfarið hefur Lyfjastofnun lagt áherslu á að vekja lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk til vitundar um mik-

ilvægi þess að tilkynna aukaverkanir, meðal annars með aðkomu sinni að Læknadögum, með kynningum á heilbrigðisstofnunum, með samvinnu við Landspítala og með endurbótum á vefeyðublaði til að tilkynna aukaverkanir. Í framhaldinu jókst fjöldi tilkynnta aukaverkana úr 36 árið 2015 í 49 tilkynningar á hverja 100.000 íbúa árið 2016, eða um 27%.

Meginhluti tilkynnta aukaverkana á Íslandi árin 2013 og 2014 flokkaðist undir „ekki alvarlegar“ aukaverkanir. Stór hluti þessara tilkynninga var vegna skorts á verkun og einskorðaðist að mestu við fáa ATC-flokka, það er A, N og H. Við rekjum þessar tilkynningar einnig til kröfu SÍ um að tilkynna skort á verkun áður en sótt var um lyfjaskírteini. Við höfum því miður ekki upplýsingar um fjölda tilkynninga vegna skorts á verkun hjá hinum Norðurlöndunum og er það einn af göllum þessarar rannsóknar. Við teljum hins vegar að fjöldi tilkynninga vegna skorts á verkun sé sennilegasta skýringin á að fjöldi tilkynninga í ATC-flokkum A, N og H er mun hærri en á hinum Norðurlöndunum.

Þegar litið er á dreifingu aukaverkanatilkynninga yfir ATC-flokkana sést að algengast er að tilkynntar séu aukaverkanir fyrir lyf í ATC-flokkum A og N á Íslandi. Í Noregi og Svíþjóð eru tilkynningar um aukaverkanir lyfja í ATC-flokki N algengastar, en þær eru fátíðar fyrir lyf í ATC-flokki A. Í samanburði við Ísland eru mun fleiri aukaverkanir tilkynntar fyrir lyf í ATC-flokkum B, J og L í Noregi og Svíþjóð.^{20,21} Það er því ljóst að aukaverkanir eru að miklu leyti tilkynntar fyrir aðra lyfjahópa á Íslandi heldur en á hinum Norðurlöndunum.

Áberandi er hversu lítill hluti tilkynnta aukaverkana á Íslandi er vegna alvarlegra aukaverkana miðað við í nágrannalöndunum. Vegna fárra tilkynninga um alvarlegar aukaverkanir á Íslandi er ekki hægt að draga ályktun um hvaða lyf leiða oftast til alvarlegra aukaverkana hér á landi. Í Svíþjóð voru flestar tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir árið 2014 vegna notkunar (raðað eftir fjölda tilkynnta aukaverkana) warfaríns (B01AA03), enalapríls (C09AA02), rívaroxabans (B01AF01), infliximabs (L04AB02), alendrónsýru (M05BA04), inflúensu bóluefnis (J07BB02), parasetamóls (N02BE01), metýlfenídat (N06BA04), etanercept (L04AB01) og oxazepam (N05BA04).²¹ Algengast var að lyf úr þremur ATC-flokkum tengdust dauðsföllum í Noregi,²⁰ en 88% dauðsfalla af völdum lyfja tengdust ATC-lyfjaflokkum B, L og N árið 2015. Blóðlyf (ATC-flokkur B) áttu þátt í 39% dauðsfalla, æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemperunar (ATC-flokkur L) 30% dauðsfalla og lyf með áhrif á taugakerfið (ATC-flokkur N) 19% dauðsfalla. Því virðast ATC-flokkar B, L og N vera sérlega áberandi þegar kemur að tilkynningum vegna alvarlegra aukaverkana í Noregi og Svíþjóð en á Íslandi eru slíkar tilkynningar fátíðar í öllum ATC-flokkum og þar með talið þeim sem að ofan eru nefndir.

Í ljósi þessa er áhugavert að bera saman sölutölur lyfja yfir ATC-flokka hjá þessum löndum með það í huga að færri aukaverkanir lyfs í einu landi, og þar með tilkynningar þeirra, gætu einfaldlega skýrst af minni notkun lyfjanna þar en annars staðar. Það virðist þó ekki sennileg skýring hér þar sem sölutölur ATC-lyfjaflokkanna virðast mjög sambærilegar milli landanna. Því er aftur líklegur að það vanti upp á að aukaverkanir séu tilkynntar hér á landi og það jafnvel þó þær teljist alvarlegar.

Að sama skapi er vert að skoða sérstaklega sölu á lyfjum í ATC-flokkum B, L og N í Svíþjóð og Noregi þar sem tilkynningar

vegna alvarlegra aukaverkana virðast áberandi í þeim flokkum. Sjá má að lyf í ATC-flokkum B og N eru með þeim söluhæstu í Svíþjóð og Noregi. Því er ekki óeðlilegt að fjöldi aukaverkana, og þar með talið alvarlegra, sé meiri heldur en hjá lyfjum í ATC-flokkum með lægri sölu. Sama gildir þó ekki um lyf í ATC-flokki L, en í þessum flokki eru meðal annars krabbameinslyf og nýju líftæknilyfin. Sala þeirra í Noregi og Svíþjóð er mun minni en lyfja í flestum öðrum ATC-flokkum.^{13,14} Fjöldi alvarlegra aukaverkana lyfja í ATC-flokki L eru því væntanlega ekki afleiðing af almennri og víðtækri notkun þeirra heldur fremur því að lyfjameðferðin beinist gegn alvarlegum undirliggjandi sjúkdómum þar sem fórnarkostnaðurinn af öflugri lyfjum getur verið í formi algengari og/eða alvarlegri aukaverkana. Hér ber þó að hafa þann fyrirvara á að ekki var gerður samanburður á einstökum lyfjum eða ATC-undirflokkum. Einnig er rétt að hafa í huga að sölutölur lyfja þurfa ekki endilega að endurspegla notkun lyfjanna.

Til að unnt sé að meta ávinning og áhættu lyfjameðferðar á Íslandi er mikilvægt að fylgst sé með notkun lyfja, ásamt aukaverkunum og milliverkunum þeirra hérlendis. Ítarlegri upplýsingar um þessa þætti leiða af sér hnitmiðaðri lyfjanotkun og bættu meðferð sjúklinga. Segja má að heilbrigðisstarfsfólki beri þannig siðferðileg skylda til að tilkynna allar markverðar aukaverkanir sem þeir verða varir við. Í Noregi og Danmörku ber læknum laga- leg skylda til að tilkynna um allar alvarlegar og óvæntar aukaverkanir^{22,23} en á Íslandi er þetta ekki bundið í lög. Vorið 2015 voru hins vegar gerðar breytingar á lyfjalögum nr. 93/1994 þar sem lagðar voru skyldur á herðar Lyfjastofnunar og innlendra markaðsleyfshafa lyfja um að halda skrá um tilkynntar aukaverkanir og færa inn í gagnagrunn Lyfjastofnunar Evrópu, EudraVigilance.²⁴ Þessi gagnagrunnur er öllum opin²⁵ og upplýsingarnar sem þar er að finna eru aðgengilegar áður en þær rata inn í samantekt á eiginleikum lyfja. Ísland nýtur hér góðs af samstarfi þjóða og er því æskilegt að við leggjum einnig okkar af mörkum í þessu sameiginlega eftirliti með aukaverkunum. Auk þess má ekki gleyma því að breytileiki í erfðamengi og umhverfi getur haft áhrif á verkun og aukaverkanir lyfja og því er ekki síður gagnlegt fyrir okkur sem þjóð að hafa sem bestar upplýsingar um okkar þýði.²⁶

Hlutfallslega margar tilkynningar um verkunarleysi en fáar tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir hérlendis bendir til þess að gæðum tilkynninga sé almennt ábótavant. Hugsanlegt er að íslenskir heilbrigðisstarfsmenn séu síður meðvitaðir um mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir, telji sitt framlag ekki skipta máli í alþjóðasamhengi og/eða að skráning einfaldlega gleymist. Erlendar rannsóknir hafa bent til þess að hugsanlegar ástæður fyrir fáum aukaverkanatilkynningum séu að aukaverkanir séu ekki greindar rétt, skortur sé oft á samvinnu við lyfjagátarteymi stofnana og hugsanlega geti verið um hagsmunaaðrekstra að ræða.²⁷ Þá má einnig velta fyrir sér hvort og hversu mikil áhrif breytingar á reglugerðum og/eða lagasetningum hafi, sérstaklega í ljósi þess hversu fáar alvarlegar aukaverkanir eru tilkynntar hérlendis þar sem tilkynningaskyldan er ekki lögbundin. Fræðsla til heilbrigðisstarfsmanna og almenn umræða um lyfjagát eru helstu tækin sem eru notuð til að fjölga tilkynntum aukaverkunum.²⁸⁻³⁰

Helstu annmarkar þessarar rannsóknar er að hún er afturskyggn og ýmsar mikilvægar heilsutengdar upplýsingar eru ýmist ekki til staðar eða er ekki hægt að sannreyna, til dæmis sjúkdóms-

greiningar, almenna lyfjanotkun, aldur og kyn. Samanburður upplýsingum milli Norðurlandanna takmarkast sömuleiðis af skorti á upplýsingum (til dæmis tilkynntar aukaverkanir lyfja eftir ATC-flokkun í Danmörku, upplýsingum um verkunarleysi í nágrannalöndunum, og fleira) og að ekki var unnið með hrá gögn frá nágrannalöndunum. Aðferðir lyfjastofnana við að ná í, fylgja eftir og skrá tilkynntar aukaverkanir geta verið með mismunandi hætti eins og sést í samanburði alvarlegra aukaverkana milli þessara landa. Að lokum er ekki hægt að bera saman tilkynntar aukaverkanir milli Norðurlandanna út frá mikilvægum þáttum eins og aldri, kyni, og ítarlegri lyfja- og heilsufarssögu. Engu að síður teljum við að þessi samantekt varpi skýrara ljósi á þann mun sem er til staðar milli landanna og að nauðsynlegt sé að auka fjölda og gæði tilkynnta aukaverkana á Íslandi.

Heilbrigðisyfirvöld, menntastofnanir og sjúkrahús gegna lykilhlutverki í að stuðla að bættri yfirsýn vegna lyfjanotkunar, þar með talið vegna aukaverkana lyfja á markaði. Leita þarf leiða til að bæta eftirlit með aukaverkunum hér á landi.

Þakkir

Höfundar þakka öllum þeim sem tilkynntu aukaverkanir. Starfsfólk Lyfjastofnunar fær þakkir fyrir alla aðstoð. Sérstakar þakkir fá Brynja Ásdís Einarsdóttir og Ásdís Björk Friðgeirsdóttir fyrir yfirllestur handrits og aðrar ábendingar, einnig Særún B. Nielsdóttir og Hafdís Birna Baldursdóttir fyrir aðstoð við hreinsun gagna, Mímír Arnórsson fyrir aðstoð við upplýsingaöflun og Sindri Kristjánsson fyrir ráðgjöf varðandi lögfræðileg efni.

Heimildir

1. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 57-65.
2. ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf - júní 2017.
3. eudravigilance.ema.europa.eu - maí 2016.
4. serlyfjaskra.is - maí 2016.
5. legemiddelverket.no - maí 2016.
6. lakemedelsverket.se - maí 2016.
7. laegemiddelstyrelsen.dk - maí 2016.
8. ssb.no - maí 2016.
9. scb.se - maí 2016.
10. dst.dk - maí 2016.
11. hagstofa.is - maí 2016.
12. ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/clinical-safety-data-management-definitions-and-standards-for-expedited-reporting.html - júní 2016.
13. 2015 Health Statistics for the Nordic Countries - júlí 2016.
14. 2016 Health statistics for the Nordic Countries. norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:1034907/FULLTEXT04.pdf - júní 2017.
15. whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/ - maí 2016.
16. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Safety* 2006; 29: 385-96.
17. Jóhannsson M, Ágústsdóttir E. Tilkynningar um aukaverkanir lyfja á Íslandi á árunum 1999 til 2004. *Læknablaðið* 2006; 92: 283-7.
18. Jacobsen EI. Tilkynningar um aukaverkanir lyfja auka öryggi í notkun þeirra. *Læknablaðið* 2007; 93: 865-9.
19. lyfjastofnun.is/utgefing-efni/frettir/nr/2578 - september 2016.
20. legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2015-%E2%80%93-hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport%202015.pdf - júní 2016.
21. lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2015/Inrapporterade_bivirkningar_2014_HoSjv_konsumenter_2015-05-07.pdf - júní 2016.
22. lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2013-11-21-1745 - ágúst 2016.
23. laegemiddelstyrelsen.dk/~media/7363B356A45441C8B9B B259D39A22EBB.ashx - september 2016.
24. ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5 - september 2016.
25. adrreports.eu/en/index.html - september 2016.
26. Daly AK. Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome Med* 2013; 5: 5.
27. Vallano A, Cereza G, Pedros C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 653-8.
28. Abjaude SAR, Mieli SF, Magalhães ZR, Pereira LRL. Factors that Motivate Healthcare Professionals to Report Adverse Drug Events: A Systematic Review. *Pharmaceut Med* 2017; 31: 13-20.
29. Vallano A, Pedros C, Agustí A, Cereza G, Danés I, Aguilera C, et al. Educational sessions in pharmacovigilance: What do the doctors think? *BMC Res Notes* 2010; 3: 311.
30. Barach P, Small SD. Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non-medical near miss reporting systems. *BMJ* 2000; 320: 759-63.

ENGLISH SUMMARY

Adverse drug reaction reports in Iceland from 2013 to 2016. A comparison with other Nordic countries

Sara Skúlína Jónsdóttir¹, Sigríður Ólafsdóttir², Hrefna Guðmundsdóttir^{1,2}

Introduction: Information regarding adverse drug reactions (ADRs) of new medications is based on clinical studies of selected populations. The reporting of ADRs from real-life use following the marketing of new active substances is instrumental for the continuous evaluation of their benefit-risk balance. The aim of this study was to determine the number and nature of ADR reports in Iceland and compare with other Nordic countries.

Materials and methods: Reports of ADRs from 2013 to 2016 were examined using the Icelandic Medicines Agency's database. The total number and seriousness of ADRs by ATC-classification of drugs were compared with data published in the 2013 to 2015 annual reports from the Swedish, Danish and Norwegian Medicines Agencies. Comparison of sales between countries was examined.

Results: The number of ADR reports in Iceland was between 36 to 104 per 100 thousand inhabitants/year, with less than 10% defined as serious. This compares to 58 to 133 ADR reports per 100 thousand inhabitants in the other Nordic countries, with 38% to 64% of ADRs classified as serious. In Iceland, ADR reports were more common for medications in ATC-class A and less common for classes B, J and L compared to the other Nordic countries. Sales of medications were comparable between these nations.

Conclusion: There is great variability in the number of ADRs reported annually in Iceland. The drugs reported are within different ATC-classes and the proportion of serious ADRs is low compared to the other Nordic countries. This is not explained by different sales volumes.

¹Landspítali University Hospital of Iceland, ²Icelandic Medicines Agency

Key words: adverse drug reaction, pharmacovigilance, ADR reporting, side effects.

Correspondence: Hrefna Guðmundsdóttir, Hrefna.Gudmundsdottir@lyfjastofnun.is