

# Tilkynningar um aukaverkanir lyfja á Íslandi á árunum 1999 til 2004

## Ágrip

Magnús  
Jóhannsson<sup>1,2</sup>  
LÆKNIR

Eva Ágústsdóttir<sup>1</sup>  
LYFJAFRÆÐINGUR

**Inngangur:** Í rúm 30 ár hefur verið tekið við tilkynningum um aukaverkanir lyfja á Íslandi. Mjög lítið barst af slíkum tilkynningum þar til hleypt var af stokkunum sérstöku átaki sem hófst árið 1999.

**Efniviður og aðferðir:** Á árunum 1999-2004 bárust Lyfjastofnun samtals 86 tilkynningar um aukaverkanir lyfja. Á þessum árum voru skrifaðar greinar og pistlar og haldinn talsverður fjöldi funda til að hvetja lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk til að tilkynna aukaverkanir lyfja. Upphaf átaksins markast af grein í Læknablaðinu árið 1999 (1) þar sem lækna voru hvattir til að tilkynna aukaverkanir lyfja.

**Niðurstöður:** Aukaverkanatilkynningar fóru hægt af stað með aðeins tvær tilkynningar árið 1999 og fimm tilkynningar 2000. Fjöldinn nálgadist síðan 20 á ári en náði 26 árið 2004. Á öllu tímabilinu bárust 86 tilkynningar sem skiptust þannig að meirihlutinn (63%) varðaði konur en 38% allra aukaverkana voru alvarlegs eðlis. Í einu tilviki lést sjúklingur, í átta tilvikum var um að ræða lífshættulegt ástand og sjö sjúklingar höfðu ekki náð bata þegar síðast var vitað. Um 60% tilkynninga komu frá sjúkrahúsum eða heilsugæslu. Ef lítið er á lyfjaflokka skera tauga- og geðlyf sig nokkuð úr með 21 tilkynningu enda um mjög mikið notuð lyf að ræða.

**Ályktanir:** Tilkynningum um aukaverkanir lyfja hefur farið fjölgandi á undanförunum árum og má sennilega þakka það átaki sem hefur verið í gangi síðan 1999. Enn vantar mikið á að fjöldi aukaverkanatilkynninga sé sambærilegur við það sem gerist í nágrannalöndum okkar þó að stefni í rétta átt.

## Inngangur

Telja má víst að fljótlega eftir að farið var að nota lyf á kerfisbundinn hátt hafi mönnum orðið ljóst að þau geta haft aukaverkanir. Aukaverkanir fylgja flestum eða öllum lyfjum og náttúruæfnum (náttúrulyfjum, náttúruvörum og fæðubótarefnum). Árið 2002 birtust niðurstöður könnunar á aukaverkunum og milliverkunum náttúruæfna á Íslandi (2). Í þessari könnun fundust upplýsingar um 253 aukaverkanir og kom fjöldi þeirra og alvarleiki á óvart.

Þekkingin um aukaverkanir lyfja er að miklu leyti byggð á persónulegri reynslu einstakra sjúklinga og lækna þeirra. Ef þessari þekkingu er

## ENGLISH SUMMARY

Jóhannsson M, Ágústsdóttir E

### Reporting of adverse drug reactions in Iceland in 1999 to 2004

Læknablaðið 2006; 92: 283-7

**Objectives:** The reporting of adverse drug reactions (ADRs) has been in effect for more than 30 years in Iceland. Very few reports were received until a special effort was launched in 1999.

**Methods:** During the period 1999-2004 only 86 ADRs were reported to The Icelandic Medicines Control Agency (IMCA). During this period the special effort included the publishing of papers and memos and of numerous meetings with health care professionals in order to encourage the reporting of ADRs. The effort was initiated with a paper in The Icelandic Medical Journal in 1999 where the importance of the reporting of ADRs was explained.

**Results:** The reporting of ADRs started slowly with 2 reports in year 1999 and 5 reports in 2000. The number of reports was then close to 20 per year until 2004 when it rose to 26. Of the 86 reports received the majority (63%) of cases was women and only 38% of the total number of reports was serious ADRs. One patient died, eight patients had a life threatening reaction and seven had not recovered at the time of reporting. About 60% of the reports came from hospitals and health-care centers. The most commonly reported class of drugs was those acting on the central nervous system with 21 reports.

**Conclusions:** The number of ADR reports has been increasing during the past years and this is probably the result of a special effort that has been ongoing since year 1999. The number of reports is increasing but is still far behind that of the neighboring countries.

**Keywords:** pharmacovigilance, adverse reactions, drugs, herbal remedies.

**Correspondence:** Magnús Jóhannsson, [magnus.johannsson@lyfjastofnun.is](mailto:magnus.johannsson@lyfjastofnun.is)

<sup>1</sup>Lyfjastofnun, Eiðistorgi 13-15, 170 Seltjarnarnes  
<sup>2</sup>annsóknastofa í lyfja- og eiturefnafræði, Háskóla Íslands, Haga, Hofsvallagötu 53, 107 Reykjavík.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Magnús Jóhannsson, Lyfjastofnun, Eiðistorgi 13-15, 170 Seltjarnarnes. [magnus.johannsson@lyfjastofnun.is](mailto:magnus.johannsson@lyfjastofnun.is)

**Lykilord:** lyfjagát, aukaverkanir, lyf, náttúruæfni.

safnað saman og hún notuð á skynsamlegan hátt, má nota hana til góðs fyrir aðra sjúklinga og samfélagið allt vegna þess að hún eykur öryggi lyfja. Þetta eru sterk rök fyrir því að sjálfsagður og eðlilegur hluti af starfi sérhvers læknis eigi að vera að tilkynna aukaverkanir lyfja. Til lítills gagns er að hver haldi þessum upplýsingum fyrir sig.

Árið 1999 birtist grein í Læknablaðinu (1) þar sem lækna voru hvattir til að senda tilkynningar um aukaverkanir lyfja til Lyfjastofnunar á þar til

gerðum eyðublöðum. Birting greinarinnar markaði upphaf átaks sem hefur verið í gangi síðan.

Í lyfjalögum nr. 93/1994 segir að skráning aukaverkana sé í höndum Lyfjastofnunar í samvinnu við landlækni. Í lögnum segir einnig að markaðsleyfishafi skuli hafa í sinni þjónustu aðila með fullnægjandi þekkingu til að bera ábyrgð á lyfjagát innan fyrirtækisins. Honum beri að skrá allar ætlaðar aukaverkanir lyfs sem hann fær vitneskju um og tilkynna þær til réttra yfirvalda (Lyfjastofnunar).

Þær aukaverkanatilkynningar sem berast Lyfjastofnun eru settar í gagnagrunn stofnunarinnar og eru síðan sendar áfram í erlenda gagnagrunna á vegum alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO) og Evrópusambandsins (EMEA).

Nú, sex árum eftir að áður nefnt átak hófst, er ástæða til að skoða þær aukaverkanatilkynningar sem borist hafa og velta fyrir sér hvernig gangi og hvort við séum á réttri leið.

### Efniviður og aðferðir

#### Skilgreiningar

Aukaverkun lyfs er sérhver verkun önnur en sú sem sóst er eftir hverju sinni, þegar lyfið er notað í venjulegum skömmtum (3). Hugtakið hjáverkun er venjulega notað yfir aukaverkanir og eiturverkanir vegna ofskömmtunar.

Aukaverkun er alvarleg ef hún veldur dauða, lífshættulegu ástandi, fötlun, fjarveru frá vinnu, fæðingargalla, sjúkrahúsvist eða lengingu á sjúkrahúsvist.

Aukaverkun er óvænt ef hennar er ekki getið í Sérlyfjaskrá eða hún er alvarlegri eða hefur afleiðingar sem ekki eru í samræmi við Sérlyfjaskrá.

Lyfjagát (pharmacovigilance) er allt sem varðar aukaverkanir lyfja. Hér má nefna söfnun hvers kyns upplýsinga um aukaverkanir lyfja, rannsóknir á tíðni, orsökum og afleiðingum aukaverkana, mat á hlutfalli ávinnings og áhættu við notkun lyfs, faraldsfræðilega og tölfræðilega úrvinnslu upplýsinga um aukaverkanir lyfja. Einnig fellur undir þetta hugtak vinna á vegum lyfjastofnana við upplýsingar um aukaverkanir, varúð, milliverkanir, meðgöngu og brjósttagjöf og fleira í opinberum textum um lyf (Sérlyfjaskrá og fylgiseðlum) og önnur miðlun upplýsinga um aukaverkanir lyfja til lækna, annars heilbrigðisstarfsfólks og almennings. Á vegum lyfjaframleiðenda fer fram sambærileg vinna sem einnig fellur undir hugtakið lyfjagát.

#### Eyðublöð

Við hönnun eyðublaðs var tekið mið af eyðublöðum í nágrannalöndunum. Auk upplýsinga um sjúkling er beðið um upplýsingar um þann lækni

eða annan heilbrigðisstarfsmann sem sendi tilkynninguna vegna þess að stundum þarf að leita eftir nánari upplýsingum. Eyðublöð til að senda inn tilkynningu um aukaverkun er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is) og eru þau tvenns konar, vefeyðublað og eyðublað á word-formi. Sumarið 2005 var hannað vefeyðublað sem hægt er að fylla út á vefnum og senda Lyfjastofnun með því að ýta á hnapp. Þegar aukaverkanatilkynning er send með vefeyðublaði fer hún sjálfkrafa beint inn í gagnagrunn Lyfjastofnunar og er því þægileg og vinnusparandi. Eyðublaðið er einnig hægt að sækja á word-formi, fylla út og senda til Lyfjastofnunar. Unnið er að því að í framtíðinni verði þetta einnig byggt inn í sjúkraskrárkerfi spítala, heilsugæslu og læknastofa og verði þá enn þægilegra og fljótlegra.

Eyðublöð Lyfjastofnunar og Landspítala hafa verið samræmd og líta eins út. Aukaverkun á Landspítala skal tilkynna til deildar lyfjamála á Landspítala sem sendir afrit af tilkynningunni til Lyfjastofnunar.

#### Hvað á að tilkynna?

Hverju sinni er sjaldnast fyrir hendi meira en missterkur grunur um tengsl aukaverkunar og lyfs. Þetta er þó fyllilega nægjanlegt vegna þess að þegar slíkar tilkynningar safnast saman styrkist grunurinn eftir því sem tilkynningum fjölga. Mikilvægast er að tilkynna um alvarlegar og óvæntar aukaverkanir en einnig er æskilegt að tilkynna allar aukaverkanir nýrra lyfja en lista yfir þau er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar. Æskilegt er að tilkynnt sé um aukaverkanir náttúruafna og fæðubótarefna vegna þess að oftast er vitneskja um slíkt af skornum skammti.

Allar heilbrigðisstéttir á Íslandi geta tilkynnt um aukaverkun lyfs. Mikilvægt er að vanda til þessa verks og láta fylgja allar nauðsynlegar upplýsingar þannig að hægt sé að leggja mat á tilkynninguna. Gefa skal stutta lýsingu á aukaverkun, hve lengi einkenni stóðu yfir og hverjar afleiðingarnar voru. Koma þarf fram hve lengi lyfið var tekið áður en aukaverkun kom fram og hvort sjúklingurinn hafði áður tekið sama lyf og hvort hann hafi þá fengið aukaverkun. Þegar aðrir heilbrigðisstarfsmenn en læknar senda aukaverkanatilkynningu er æskilegt að þeir hafi um það samráð við þann lækni sem ávísaði lyfinu.

Í sumum löndum geta neytendur (sjúklingar) tilkynnt um aukaverkanir. Flestir telja að slíkar tilkynningar geti verið gagnlegar en sennilega ætti að halda þeim sér og ekki blanda saman við tilkynningar frá læknum. Í mörgum löndum hvílir lagaleg skylda á læknum að tilkynna alvarlegar aukaverkanir; íslensk lögjöf er ekki þannig en hægt er að

færa rök fyrir því að siðferðileg skylda sé fyrir hendi. Í sameiginlegri yfirlýsingu evrópskra lækna og Samtaka lyfjaiðnaðarins í Evrópu sem birt var í júní 2005 (4) er kveðið á um að læknar skuli tilkynna aukaverkanir lyfja. Það er einnig athyglisvert að samkvæmt reglugerð nr. 462/2000 er markaðsleyfishafa lyfja skylt að halda utan um allar ætlaðar alvarlegar aukaverkanir sem tilkynntar eru honum frá heilbrigðisstarfsmönnum. Þeim ber jafnframt skylda til að senda Lyfjastofnun upplýsingar um allar slíkar aukaverkanir.

#### Verkferli á Lyfjastofnun

Lyfjastofnun er skylt að skrá allar upplýsingar sem henni berast um aukaverkanir á Íslandi og tilkynntar eru stofnuninni.

Lyfjastofnun heldur sinn eigin gagnagrunn þar sem öllum tilkynningum sem stofnuninni berast er safnað saman. Allar tilkynningar eru yfirfarnar og metnar af lækni og lyfjafræðingi hjá stofnuninni meðal annars með tilliti til alvarleika aukaverkunar og hvort nægjanlegar upplýsingar séu til staðar. Upplýsingarnar sem settar eru inn í gagnagrunn Lyfjastofnunar eru allar þær upplýsingar sem koma fram á eyðublaðinu og er mjög mikilvægt að eyðublaðið sé fyllt út á fullnægjandi hátt.

Tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir eru sendar áfram inn í gagnagrunn sem rekinn er af Lyfjastofnun Evrópu (EMEA), EudraVigilance (5).

Lyfjastofnun sendir einnig tilkynningarnar um aukaverkanir inn í gagnagrunn alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO), Vigibase (6).

Ekki eru sendar upplýsingar um hvaða heilbrigðisstarfmaður tilkynnti aukaverkunina, þeim upplýsingum heldur Lyfjastofnun fyrir sig.

#### MedDRA kóðun

Í hverri aukaverkanatilkynningu eru tilgreindar ein eða fleiri aukaverkanir sem þarf að kóða samkvæmt MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities) (7). Einnig þarf að kóða grunnsjúkdóm sjúklingsins. Þessi kóðun er framkvæmd af lækni. Í MedDRA eru um 30 þúsund atriði og má líkja því við ICD-10. Hvert atriði í MedDRA hefur nafn og átta stafa tölu (til dæmis hypertension 10020772). Þetta flokkunarkerfi er mikið notað víða um heim og er í stöðugri þróun. Kóðun aukaverkana í MedDRA er forsenda þess að hægt sé að senda tilkynningar áfram til erlendra gagnasafna.

#### Erlend gagnasöfn

Ísland hefur verið aðili að söfnun aukaverkana á vegum alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO) í yfir 30 ár en aðeins fáar tilkynningar

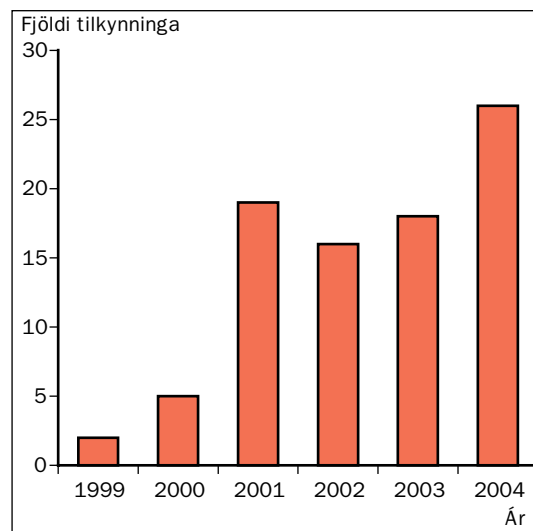
hafa verið sendar þangað þar til nú. Sú stofnun WHO sem sér um þetta er Uppsala Monitoring Center (UMC) sem hefur starfað í tæp 40 ár og er með aðild yfir 70 landa (8). Í gagnasafni UMC eru yfir 3,5 milljónir aukaverkanatilkynninga og Lyfjastofnun hefur fullan aðgang að þeim og getur leitað í safninu. Við kóðun aukaverkana í þessu kerfi er notað kerfi sem heitir WHO-ART (WHO-Adverse Reaction Terminology) sem inniheldur tæplega 2000 atriði og er þess vegna miklu minna en MedDRA.

Nýlega var hafin söfnun aukaverkana á vegum Evrópusambandsins í kerfi sem heitir Eudra Vigilance (5).

#### Niurstöður

Á öllu tímabilinu bárust 86 tilkynningar og þeim fjölgaði úr tvær árið 1999 í 26 árið 2004, sjá mynd 1. Af tilkynningunum flokkuðust 33 (38%) sem alvarlegar og 53 (62%) sem ekki alvarlegar. Konur voru 54 (63%) og karlar 32 (37%). Næstum allar tilkynningarnar eða 83 komu frá læknum, tvær komu frá lyfjafræðingum og ein frá hjúkrunarfræðingi. Meirihluti tilkynninganna eða 52 (60%) barst frá sjúkrahúsi eða heilsugæslu.

Afdrif sjúklingsanna eru sýnd í töflu I. Sex sjúklingsar náðu sér að hluta og sjö höfðu ekki náð bata þegar tilkynningin var send en gera má ráð fyrir að þessar tölur lækki eitthvað með tímanum.

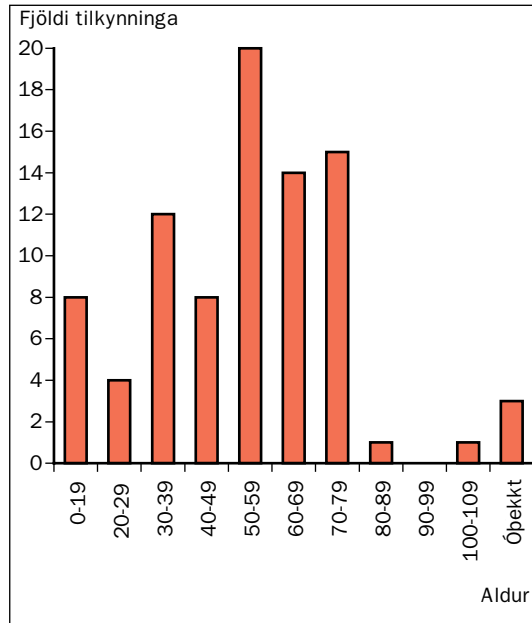


**Mynd 1.** Myndin sýnir fjölda tilkynninga á ári, allt tímabilið.

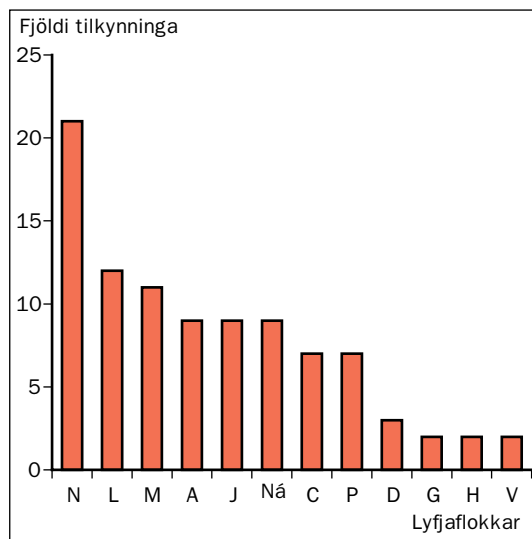
**Tafla I.** Taflan sýnir afdrif sjúklingsanna.

Óþekkt	10
Náði sér að fullu	54
Náði sér að hluta	6
Hefur ekki náð bata	7
Lífshættulegt ástand	8
Sjúklingur lést	1

Aldursdreifing þeirra sem fengu aukaverkanir er sýnd á mynd 2. Algengast er að sjúklingar séu 50-80 ára (alls 49 eða 57% tilkynninganna) og athyglisvert er hve fjöldinn fellur skyndilega eftir 80 ára aldur. Einn einstaklingur var yfir 100 ára gamall.



**Mynd 2.** Myndin sýnir aldursdreifingu fyrir þá sem fengu aukaverkanir.



**Mynd 3.** Myndin sýnir dreifingu aukaverkanatilkynninga eftir lyfjaflokki. Flokkunin er samkvæmt ATC-kerfi en „Ná“ táknar náttúruæfni.

Mynd 3 sýnir dreifingu aukaverkanatilkynninga eftir lyfjaflokki. Flokkunin er samkvæmt ATC-kerfinu (sbr. Sérlyfjaskrá) sem er alþjóðlegt flokkunarkerfi lyfja. „Ná“ táknar náttúruæfni. Algengustu flokkarnir eru N (tauga- og geðlyf), L (æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemperunar) og M (vöðvasjúkdóma- og beinagrindarlyf). Athyglisvert er að engar tilkynningar bárust um aukaverkanir lyfja í flokki B.

**Umráða**

Sérstök áttaki til að fá íslenska lækna til að senda inn tilkynningar um aukaverkanir lyfja var hleypt

af stökkunum árið 1999. Þetta áttak er nú farið að skila árangri og lítur út fyrir að innan fárra ára verði fjöldi aukaverkanatilkynninga orðinn hlutfallslega svipaður og í nágrannalöndum okkar.

Stundum er spurt til hvers sé verið að safna tilkynningum um aukaverkanir lyfja. Tilgreina má margar ástæður en fyrst er að telja að slíkar tilkynningar eru nær eina leiðin sem við höfum til að fá upplýsingar um sjaldgæfar aukaverkanir. Sjaldgæfar aukaverkanir koma yfirleitt ekki fram fyrir en eftir markaðssetningu lyfja vegna þess að þær klínisku rannsóknir sem gerðar hafa verið á þeim tímum eru ekki nægjanlega stórar. Nægjanlega mikill fjöldi sjúklinga fer ekki að taka viðkomandi lyf fyrir en eftir markaðssetningu. Skipuleg söfnun upplýsinga um aukaverkanir og úrvinnsla þeirra upplýsinga eykur þekkingu á viðkomandi lyfi, kostum þess og göllum, og gerir þannig notkun viðkomandi lyfs markvissari og öruggari. Ef slík upplýsingasöfnun er eðlilegur hluti af starfi lækna og annarra heilbrigðisstarfsmanna gerir það alla meira vakandi fyrir aukaverkunum sem einnig er til hagsbóta fyrir sjúklingana. Í Evrópu, og reyndar miklu víðar, er vaxandi áhugi á lyfjagát. Þessi áhugi lýsir sér meðal annars í skerptum reglum og auknum kröfum sem snúa bæði að lyfjastofnunum og lyfjaiðnaðinum.

Í mörgum nálægum löndum, til dæmis Noregi og Svíþjóð, hvílir lagaleg skylda á læknum að tilkynna alvarlegar og óvæntar aukaverkanir lyfja. Í nýlegri sameiginlegri yfirlýsingu samtaka evrópskra lækna og lyfjaiðnaðarins (4) er læknum skylt að tilkynna aukaverkanir lyfja. Eðlilegt er að ræða hér á landi hvort breyta eigi lögum í þessa veru.

Fátt kom verulega á óvart í því uppgjöri sem hér er kynnt en þó eru nokkur atriði sem vekja athygli. Langflest dauðsföll og stór hluti alvarlegra aukaverkana í Noregi og Svíþjóð voru vegna segavarnalyfja (ATC-flokkur B) en engin tilkynninganna hér á landi var vegna þessa lyfjaflokks. Þetta hlýtur að vekja spurningar. Hluttur alvarlegra aukaverkana var svipaður hér á landi (38%) og í Svíþjóð (36%) en talsvert minni en í Noregi (56%). Hluttur barna var svipaður hér og í Noregi en talsvert minni en í Svíþjóð. Fjöldi aukaverkanatilkynninga hefur verið stöðugt vaxandi í Noregi og Svíþjóð undanfarið ár og var fjölgun tilkynninga í Noregi milli árána 2003 og 2004 um 30%. Umreiknað á hverja 300.000 íbúa var fjöldi aukaverkanatilkynninga fyrir árið 2004 nálægt 115 í Noregi og 135 í Svíþjóð og mætti stefna að því hér á landi að ná svipuðum tölum á næstu árum.

Ekki er síður ástæða til að safna á skipulagðan hátt upplýsingum um aukaverkanir af völdum náttúruæfna(náttúruyfja, náttúruvara og fæðubót-

arefna). Upplýsingar um aukaverkanir efna í þessum flokki eru mjög af skornum skammti og þörf er fyrir aukna þekkingu á þessum efnum. Notkun náttúruafna fer vaxandi og stöðugt eru ný efni að koma á markað. Það er athyglisvert að af samtals 86 tilkynningum um aukaverkanir á tímabilinu voru níu vegna náttúruafna, eða um 10%. Þetta er miklu meira en í Noregi og Svíþjóð þar sem tilkynningar vegna náttúruafna eru undir 1%. Hér ber þó að hafa í huga að tölurnar eru lágar og umfjöllun um aukaverkanir náttúruafna árið 2002 (2) kann að hafa haft áhrif.

### Ályktanir

Almennt er viðurkennt að söfnun upplýsinga um aukaverkanir og úrvinnsla þeirra stuðli að auknu öryggi í notkun lyfja. Af þessari ástæðu er vaxandi áhersla á lyfjagát í Evrópu og víðar. Slæmt ástand

hefur verið í þessum efnum hér á landi en nú er farið að skila árangri áttak sem hófst árið 1999.

### Heimildir

1. Jóhannsson M. Skráning aukaverkana lyfja á Íslandi er að hefjast. *Læknablaðið* 1999; 85: 643-7.
2. Þórhallsdóttir Ó, Ingólfssdóttir K, Jóhannsson M. Aukaverkanir og milliverkanir náttúruafna, náttúruvara og fæðubótarefna. *Læknablaðið* 2002; 88: 289-97.
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
4. Joint Declaration of CPME and EFPIA on the Cooperation Between the Medical Profession and the Pharmaceutical Industry. <http://213.49.133.32:591/database/CPME-EFPIA%20Joint%20Declaration.pdf>. 2005.
5. EMEA, European Medicines Agency, EudraVigilance [www.eudravigilance.org/highres.htm](http://www.eudravigilance.org/highres.htm) 2005.
6. UMC, Vigibase [www.umc-products.com/](http://www.umc-products.com/) 2005.
7. MSSO, MedDRA [www.meddrasso.com/NewWeb2003/index.htm](http://www.meddrasso.com/NewWeb2003/index.htm). 2005.
8. Lindquist M, Edwards IR. The WHO Programme for International Drug Monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala Monitoring Center. *J Rheumatol* 2001; 28: 1180-7.