

BIVERKNINGSUTREDNINGEN

I. Nationella aspekter

• Uppdraget	2
• Bakgrund	3
• Arbetets uppläggning	4
• Läkemedelsverkets biverkningsenhet	5
• Decentraliserad biverkningsrapportering	12
• Genomgång av, arbetssätt och prestationer vid de regionala biverkningscentra (RBC):	14
RBC i Göteborg	15
RBC i Linköping	15
RBC i Lund	16
RBC i Stockholm	16
RBC i Umeå	19
RBC i Uppsala	20
• Sammanfattande synpunkter på biverkningsarbetet vid RBC	21
• Samarbetet mellan Läkemedelsverket och regionala biverkningscentra	24
• Utbyte av idéer med läkemedelssakkunniga inom läkarorganisationer och landsting	26
a) Svenska Läkaresällskapets läkemedelsråd,	28
b) Läkarförbundets läkemedelsråd,	28
c) LOK (läkemedelsordf. konferensen),	29
d) SFAM: s läkemedelsgrupp,	29
e) Synpunkter från enskilda läkemedelskommittéer	31
• Sjuksköterskans roll i biverkningsrapporteringen	35
• Farmaceutens roll i biverkningsarbetet	37
• Patientens roll i biverkningsrapporteringen (konsumentrapportering)	40
• Läkemedelsverkets samverkan i biverkningsfrågor med andra myndigheter och organisationer:	43
a) Socialstyrelsen	43
b) Landstingsförbundet	44
c) Apoteket AB	45
d) WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring	46
• Sammanfattning av förslag till förbättrad bevakning av läkemedelsbiverkningar	47

UPPDRAGET

Läkemedelsverket har 2002-10-09 definierat uppdraget sålunda:

”Läkemedelsverket finner det angeläget att få en bred belysning av biverkningsfrågorna allmänt, i nationellt och EU-perspektiv och med särskild tonvikt på hur LV löser sina uppgifter idag och hur verksamheten bör utformas i framtiden. Utredningen bör klargöra hur viktigare biverkningssignaler tagits om hand och om åtgärderna varit adekvata, hur arbetet vid LV utförs och hur de regionala enheterna fungerar. Särskilt bör organisationen och värdet av de regionala enheterna och fall-kontroll-nätet belysas. Graden av centralisering till olika centra och dimensionering bör beröras. Givetvis skall tyngdpunkten i utredningen ligga på LVs framtida agerande inom farmakovigilans. LV har en strikt budgetprocess och måste ha hållbar argumentation för aktiviteter, som sker inom det ”over-head utrymme” som aktuell avgiftsfinansiering medger. Uppdraget är avsett att vara omfattande och avgränsningar kan vidare diskuteras muntligt”.

Gunnar Alván

BAKGRUND

Läkemedels biverkningspotential blev drastiskt illustrerad av thalidomidkatastrofen för 40 år sedan och den blev startsignalen för modernt biverkningsarbete. Biverkningsproblemen har emellertid på intet sätt avtagit i aktualitet.

Under senare år har således flera mycket uppmärksammade biverkningsproblem handlagts i Europa t.ex. trombosrisker förknippade med 3:e generationens p-piller, dödsfall orsakade av statiner, metabola biverkningar efter läkemedel mot HIV-infektioner och allvarliga interaktioner orsakade av naturläkemedel innehållande Johannesört. Förutom de mänskliga aspekterna på enskilda patienters lidande har politiker både nationellt och inom EU betonat att effektivare åtgärder måste sättas in för att trygga patienternas säkerhet. EMEA har därför prioriterat utvecklingen av nya säkerhetsrutiner för läkemedelsanvändningen i Europa. Sverige torde ha utomordentliga möjligheter att spela en framträdande roll i det europeiska biverkningsarbetet. En viktig förutsättning är dock att det nationella säkerhetsarbetet bedrivs med hög kompetens, effektivitet och uthållighet och att våra resurser användes optimalt.

Läkemedelsbiverkningar är inte bara ett problem för de läkemedelskontrollerande myndigheterna utan i hög grad även för sjukvården. Vården av patienter med läkemedelsproblem, särskilt läkemedelsbiverkningar kostar samhället mångmiljonbelopp årligen. Redan för drygt 20 år sedan visade svenska undersökningar att upp till 10% av inläggningar på medicinska universitetskliniker sammanhänge direkt eller indirekt med läkemedelsbiverkningar (Beerman och medarb, *Läkartidningen* 75:958-60, 1978; Bergman och Wiholm, *Eur. J. Clin Pharmacol* 20, 198-200, 1981). Aktuella undersökningar från Norrlands Universitetssjukhus (Mjörndal och medarb, *Pharmacoepidemiol. Drug safety* 11:65-72, 2002) och Södersjukhuset (Sarlöv och medarb, *Läkartidningen* 98, 5349-53, 2001) i Stockholm visar att detta problem inte minskat i betydelse. Läkemedelsbiverkningar har blivit ett stort sjukvårdsproblem. Situationen är likartad i andra Europeiska länder, t.ex. Danmark (Hallas och medarb *Eur J Clin Pharmacol*, 115, 199-203, 1993), Frankrike och Tyskland samt i ännu högre grad USA (Lazarou och medarb, *JAMA* 274, 1200-05, 1998). Det är hög tid för sjukvårdshuvudmannen att ta tag i detta problem. Något tillspetsat kan man säga att det idag saknas en genomtänkt sjukvårdsorganisation för denna nya patientgrupp.

ARBETETS UPPLÄGGNING

Efter överenskommelse har arbetet delats upp i en nationell och en internationell del. För den nationella delen har jag besökt Läkemedelsverkets biverkningsenhet och deltagit i dess biverkningskonferenser under ett halvår. Samtliga regionala biverkningscentra har besökts och utvärderats. Läkemedelssakkunniga inom läkarorganisationer och landsting har intervjuats efter föredragning (skriftligt och muntligt) av uppdraget. Dessa innefattar Svenska Läkaresällskapets läkemedelsråd, Läkarförbundets läkemedelsråd, LOK (läkemedelskommittéernas ordförande grupp), SFAMs (Svensk Allmänmedicinsk Förenings) läkemedelsråd samt enskilda läkemedelskommittéer. Vidare har diskussioner ägt rum med Vårdförbundet och Svensk Sjuksköterskeförening. Myndigheter och organisationer involverade i biverkningsfrågor har intervjuats nämligen Socialstyrelsen, Apoteket AB, Apotekarsocieteten och Landstingsförbundet. Kontakter har även tagits med WHO, Genève, WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring i Uppsala och den Ekbergiska utredningen. Konsumentorganisationen KILEN har också besökts.

Information om mitt uppdrag har publicerats på Läkemedelsverkets hemsida samt i fackpress. Många läkemedelse experter har spontant hört av sig med synpunkter till utredningen. Uppdraget har därför blivit mer omfattande än förutskickat.

Den internationella delen av uppdraget avrapporteras senare och kommer bl.a. att omfatta samarbetet inom EU, erfarenheterna av decentraliserad biverkningsrapportering i andra länder samt hanteringen av biverkningsfrågorna inom läkemedelsindustrin vis á vis Läkemedelsverket och sjukvården.

LÄKEMEDELSVERKETS BIVERKNINGSENHET

Sedan 1965 och som en följd av thalidomidkatastrofen har en särskild enhet inom Läkemedelsverket haft ansvaret för biverkningsrapporteringen i landet samt alla andra uppgifter som avser att följa upp läkemedlens säkerhet (drug safety).

Grundbulten i säkerhetsarbetet är den spontana biverkningsrapporteringen från sjukvårdspersonal med rätt att förskriva läkemedel. Rapporteringen blev obligatorisk 1975. Underrapportering av biverkningar har sedan dess varit ett konstant problem. Antalet rapporter har sedan flera år legat kring 3000/år. Detta innebär att var 10:e läkare rapporterar en biverkan per år!

Biverkningsenheten leds sedan den 1 mars 2003 av två personer. Med.dr. Gunilla Sjölin-Forsberg är enhetschef och ansvarig för den dagliga driften samt personalchef, vilket närmast motsvarar sjukvårdens klinikchef. Professor Ingemar Persson är senior expert och ansvarig för LV:s samarbete med EMEA samt för vissa forskningsprojekt inom enheten.

Den internationella termen för biverkningsarbetet är ”pharmacovigilance”, dvs läkemedelsövervakning, (vigilance betyder vaksamhet, påpasslighet) ”Pharmacovigilance is the monitoring, evaluation and improvement of safety in use throughout the whole life cycle of a drug” (EMEA 2003). Betydelsen av läkemedelsövervakning sammanhänger med att man vid registreringen av ett nytt läkemedel endast hunnit pröva det på väl definierade och relativt små patientgrupper. När medlet sedan kommer i allmän användning på breda patientgrupper, som inte sällan har andra sjukdomar som också behandlas med läkemedel, kan nya biverkningar uppträda. Omvänt kan nya terapeutiskt värdefulla egenskaper upptäckas. Långtidsbiverkningar är ett annat problem, som kan ta många år att fastställa, särskilt när de påminner om naturligt förekommande sjukdomar.

Farmakovigilans kan indelas i fem delfunktioner nämligen att upptäcka en biverkningsrisk, att bedöma riskens betydelse ur såväl patientens som läkemedlets synvinkel, att minimera risken (prevention), att kommunicera risken till sjukvården samt att utvärdera riskarbetet i sig. Olika slags expertis erfordras för de olika momenten. Själva upptäckten av en biverkan är en diagnostisk funktion som kräver medicinsk sakkunskap, medan övriga moment kräver medverkan av läkemedelsexpertis, såväl medicinsk som farmakologisk och farmaceutisk.

Man kan hävda att den diagnostiska funktionen och därmed spontanrapporteringen av biverkningar är nyckeln till ett framgångsrikt biverkningsarbete.

Läkemedelsbiverkningar brukar indelas i typ A och typ B enligt nedan:

Typ A

vanliga

relaterade till farmakologisk effekt

dosberoende

förutsägbara

Typ B

ovanliga

bizarra – ej relaterade till farmakologisk effekt

ej förutsägbara, individrelaterade

inga djurmodeller för biverkningen

Eftersom typ A-biverkningar är dos (koncentrations)-beroende är de möjliga att förhindra genom t.ex. lägre dosering, vilket har betydande medicinska och sjukvårdsekonomiska implikationer. Typ B-biverkningar kan sällan förutsägas med experimentella studier.

Förskrivaren av medlet har inget ”ansvar” för att sådana biverkningar inträffar men ansvar för att rapportera misstanken om kausalt samband mellan dessa symtom och läkemedlet.

Läkemedelsverket har i biverkningsblanketten angett vad som skall rapporteras.

För nya läkemedel:

- Alla misstänkta biverkningar förutom de som återfinns som ”vanliga” i FASS-texten

För samtliga läkemedel:

- Dödsfall;
- Livshotande reaktioner;
- Biverkningar som leder till permanent skada eller långvarig funktionsnedsättning;
- Biverkningar som leder till sjukhusvård;
- Nya oväntade biverkningar och interaktioner;
- Biverkningar som tycks öka i frekvens eller allvarlighetsgrad;

Enligt EU:s regler skall även förgiftningar med och missbruk av nya läkemedel rapporteras.

Däremot behöver banala biverkningar av äldre läkemedel inte rapporteras.

Det anges att man skall rapportera redan vid misstanke om biverkning.

Kommentar: dessa anvisningar är lätta att förstå, möjligen med ett undantag. Många läkare anser att det för den enskilde förskrivaren kan vara svårt att veta om en viss biverkan ökar i frekvens eller allvarlighetsgrad. Detta kan bäst bedömas centralt inom LV i ett epidemiologiskt perspektiv, som den enskilde förskrivaren saknar.

De som skall rapportera är således sjukvårdspersonal med förskrivningsrätt d.v.s. läkare, tandläkare, vissa sjuksköterskor och barnmorskor. Majoriteten av sjuksköterskor deltar f.n. inte i spontanrapporteringen, ej heller farmaceuter.

Biverkningsenhetens viktigaste uppgifter är:

Att sammanställa och analysera biverkningsrapporter, s.k. signalgeneration

Att svara för uppföljning av säkerhetsfrågor för registrerade läkemedel;

Att göra säkerhetsbedömningar före registrering;

Att initiera forskning, bl.a. epidemiologiska nätverksstudier;

Att medverka i EU:s system för ”pharmacovigilance”;

Att utveckla nya metoder för övervakning av läkemedels säkerhet;

Att informera och undervisa om biverkningsproblem;

Säkerhetsövervakningen på LV omfattar flera moment utöver analys av spontanrapporterna från sjukvården nämligen:

annan signalspaning genom omvärldsbevakning, myndighetsrapporter och EU-samarbete;

s.k. PSUR (Periodic Safety Update Report) – genomgång och värdering av de periodiska säkerhetssammanställningar som med regelbundna intervall görs av tillverkaren (för nya läkemedel halvårsvis under 2 år, därefter årligen fram till 5-års godkännandet);

återkommande revision av produktmonografier (SPC-texter) och FASS-texter;

övervakning av licensläkemedel;

biverkningar under klinisk prövning;

register-, fall-kontroll- och kohort studier;

Arbetet med analyser av spontanrapporterna utgör sedan decentralisering av

biverkningsrapporteringen infördes cirka 20-25% av biverkningsenhetens totala arbetsbörda.

LV:s biverkningsarbete övergår successivt från konventionell farmakovigilans till vad som internationellt benämnes ”risk management”. Däri ingår att säkerhetsarbetet skall börja redan prekliniskt och fortsätta under läkemedlets hela livscykel. ”Drug Safety” har härigenom blivit en central del av läkemedelsutvecklingen.

Jag har tagit del av det ambitiösa utvecklingsprogram inom LV, som syftar till ännu bättre säkerhetsövervakning, risk-minimering före godkännande av produkten, förbättrad riskkommunikation, och medverkan i Eudravigilance. Jag delar LV:s uppfattning att Sverige

har utomordentliga möjligheter att spela en framträdande roll i det europeiska säkerhetsarbetet. Redan nu finns flera exempel på produkter, där Sverige spelat en viktig roll i den medikolegala processen, t.ex. Diane (risk för VTE), Nefadar (leverskada) och Johannesört (interaktioner).

Jag kan ej finna något exempel på onödig fördröjning i handläggningen av enskilda biverkningsärenden (cerivastatinfrågan skall analyseras i ett internationellt perspektiv i del II).

Jag har vidare granskat Lots-planen för biverkningsenheten 2003 samt översikten över nyckelfrågor, målsättningar och avvikelser för biverkningsenheten 030101-030830 samt tagit del av protokoll från planeringsmöten, signalmöten och biverkningsnämnden. Materialet är överskådligt presenterat och ger en bild av en välorganiserad och genomtänkt verksamhet.

Under 2003 har balansen för nationella PSURar klarats av och 277 ärenden avslutats. Antalet under året avslutade PSURar är 405, varav 75 är centrala ärenden med Sverige som rapportör, och 21 med Sverige som medrapportör.

Jag har granskat representativa individuella PSURar och s.k. EU-signaler. Materialet har övertygat mig om biverkningsenhetens kompetenta handläggning av invecklade frågor. En internationell PSUR kan närmast jämföras med en mindre vetenskaplig översiktsartikel. Bland biverkningsfrågor som Sverige varit med och utrett inom Pharmacovigilance working party kan nämnas: interaktion mellan atorvastatin och klopidogrel, Ketec och förvärring av myasthenia gravis, metabola biverkningar av anti-HIV läkemedel, problem med hexavalenta vacciner, risk-nytta med HRT och glukosintolerans efter atypiska neuroleptika. I de flesta av dessa ärenden har de svenska representanterna delvis kunnat repliera på inhemska forskningsdata.

Jag finner att biverkningsenheten är väl förberedd inför den förändring i EMEA:s biverkningspolicy, som utlöstes av Lipobayproblemen. "Effective pharmacovigilance mechanisms for supervision of medicines ... a major priority for the EMEA" (Thomas Lönngren, 2002)

Beträffande biverkningsnämndens sammansättning konstaterar jag att den f.n. är ganska tunn på kliniker. Jag föreslår att specialister i psykiatri och allmänmedicin med dokumenterad kunnighet i läkemedelsfrågor knytes som permanenta medlemmar till nämnden.

Forsknings- och utvecklingsprojekt

Forskningsprojekten kan indelas i epidemiologiska studier inom ramen för ett nationellt nätverk, andra samarbetsprojekt med de regionala centra, samt specifika, ofta från sjukvården initierade projekt.

De epidemiologiska studier, som hittills genomförts är agranulocytostudien, som egentligen föregick bildandet av nätverket och den första nationella studien av läkemedelsutlöst pankreatit. En tredje studie har just påbörjats benämnd TEHS (Thrombo Embolism Hormone Study). Samtliga är värdefulla ur rent akademisk synvinkel. Sedda ur Läkemedelsverkets perspektiv har de två hittills genomförda projekten haft ett relativt begränsat värde.

Agranulocytosstudien ledde till dr Marianne Keisus disputation, men hon lämnade LV för Astra-Zeneca snabbt efter disputationen. Som ett överraskande resultat ledde studien indirekt till återregistrering av Novalgin i Sverige, ett beslut som fick återkallas ett par år senare när det visade sig att medlet trots allt kunde framkalla agranulocytos.

Pankreatitstudien har lett till att koordinatorm, sjuksköterskan Kerstin Blomgren, skrivit en lic.avhandling samt att ett svenskt läkemedelsepidemiologiskt nätverk kunnat etableras (Blomgren K och medarb, A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity – acute pancreatitis. Eur J Clin Pharmacol, 58, 225-283, 2002). Som framgår av kommentarer från de regionala biverkningscentra är emellertid detta nätverk vilande f.n. eftersom TEHS-projektet av tekniska skäl uteslutande drivs från RBC i Uppsala. Resultaten i pankreatitstudien innebär bl.a. att glibenklamid, ett antidiabetikum, i sällsynta fall har visat sig orsaka pankreatit. Detta är en ovanlig biverkning, överskuggad av alkoholutlöst pankreatit, och små ökningar av risken för denna komplikation är av relativt liten betydelse för säkerheten med olika läkemedel.

Vid diskussioner med olika läkemedelsexpertter inklusive prof. Ralph Edwards, WHO, har jag diskuterat frågan om vilka de f.n. viktigaste biverkningsproblemen är. Med viss variation nämnes då blödningskomplikationer (warfarin m.fl.), långt QT-syndrom (Torsades de Points), problem med TNF-alfaantagonister, rhabdomyolys efter statiner, metabola biverkningar efter

anti-HIV-medel, utsättningsproblem efter antidepressiva (inte minst p.g.a kontroversiella uppfattningar om dessa problem) och leverbiverkningar.

Forskningsprojekt som avser dessa problemområden innefattar bl.a. HIV Bivus projektet, koordinerat av dr. Linda Morfelt, LV/KS samt uppföljningen av effekter och bieffekter av TNF-inhibitorer vid reumatoid arthrit (LV/KS). I det senare projektet utnyttjas befintligt reumaregister, ett exempel på de nya kvalitetsregister inom sjukvården som är under utveckling. Dessa två projekt ingår i en nysatsning benämnd IKAM (Intensiv Klinik-/Akademi Ansluten Monitorering). Uppläggningsen innebär prospektiv monitorering av selekterade nya produkter under 2-3 år, som leds från en akademisk institution. IKAM är ett viktigt komplement till spontanrapporteringen.

Ett projekt om långt QT-syndrom har planerats och fått partiell finansiering men ännu ej påbörjats. I samarbete med Rättsmedicinalverket i Linköping utvärderas två databaser (Rättsbase och Toxbase) för framtida biverkningsforskning. Ett projekt, som är vilande men högprioriterat är Toxbank.

Blödningskomplikationer med warfarin, det allvarligaste biverkningsproblemet i Sverige kartlägges i ett epidemiologiskt projekt (WARG) som helt koordineras från Huddinge Universitetssjukhus.

Av detta framgår att den samlade forskningsportföljen är imponerande och representerar ett brett samarbete med akademiska institutioner över hela landet. I mitt uppdrag ingår explicit att bedöma värdet av fall-kontroll nätet. Ur rent akademisk synvinkel är idén med ett nätverk utmärkt men den vetenskapliga produktionen har hittills varit begränsad och knappast kostnadseffektiv. De resultat som uppnåtts har haft relativt liten betydelse för säkerhetsproblemen med läkemedel i stort. För en myndighet som Läkemedelsverket är det viktigt att även forskningen sätter patientnyttan i första rummet och enskilda forskares särintressen i det andra.

Jag har begärt att få ta del av biverkningsenhetens egen vetenskapliga produktion. Någon samlad förteckning av dessa publikationer finns inte men bör upprättas som del i redovisningen av ansiktet utåt. Ingemar Perssons individuella publikationslista domineras av rent epidemiologiska studier inom onkologisk gynekologi, särskilt bröstcancer. Ett tiotal

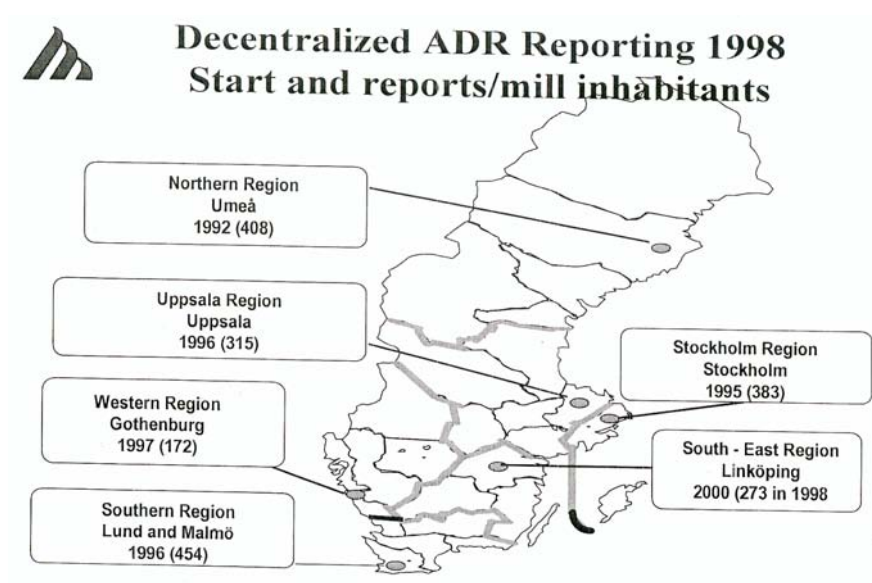
läkemedelsepidemiologiska studier behandlar sambanden mellan östrogener och olika cancerformer (bröst- och endometrie-) samt sambandet mellan östrogener och thromboembolism. Helle Kieler är medförfattare på ett av de förra arbetena. Anders Sundström, ursprungligen elev till Bengt-Erik Wiholm, har författat 7 publikationer och 3 manuskript i läkemedelsepidemiologi om olika biverkningar (suicid, gastrointestinala blödningar, leverskador). Majoriteten har skrivits tillsammans med externa medarbetare. Karin Hedenmalm redovisar en förteckning på att drygt tiotal artiklar om biverkningar med olika läkemedel, de flesta utgående från Umeås biverkningscenter. Qun-Ying Yue, slutligen, har publicerat två artiklar om interaktioner mellan naturläkemedel och registrerade läkemedel, inkluderande en uppmärksammas översiktsartikel om interaktioner med Johannesört.

Tillsammans med de regionala enheternas publikationer (Bilaga 3) torde de svenska vetenskapliga insatserna inom biverkningsområdet vara i absolut toppklass i Europa.

DECENTRALISERAD BIVERKNINGSRAPPORTERING

Sedan 1992 har Läkemedelsverket successivt decentraliserat biverkningsrapporteringen från Uppsala till regionala biverkningscentra (RBC), lokaliserade till universitetssjukhusens avdelningar för klinisk farmakologi (Fig. 1). Decentraliserad biverkningsrapportering av detta slag har tidigare med framgång prövats i Frankrike. Förhoppningen har varit att man genom att förlägga rapporteringen närmare förskrivarna av läkemedel skulle uppnå en kvantitativt och kvalitativt förbättrad rapportering och större medvetenhet om biverkningsproblemet i sjukvården.

Fig. 1



LV:s målsättning har varit att genom samarbete med universitetssjukhusen organisera ett rikstäckande nät av övervakningsstationer (monitoring units) med potential för epidemiologiska nationella forskningsprojekt. Härigenom skulle man: 1) säkerställa att endast effektiva och säkra läkemedel finns tillgängliga på marknaden; 2) bidra till att dessa läkemedel används rationellt samt 3) insamla och sprida information om biverkningar och andra oönskade effekter av läkemedelsbehandling.

Verksamheten har definierats i avtal med respektive RBC och skall innehålla följande huvudområden:

1. Handläggning av biverkningsrapporter (elva delmoment).
2. Övervakning av läkemedelsutlösta sjukdomstillstånd.
3. Deltagande i utförande av studier (epidemiologiska studier, t.ex. fall-kontroll studier).
4. Akuta utredningar av potentiella läkemedelsproblem (läkemedelslarm).
5. Information om läkemedelsbiverkningar till sjukvårdspersonal.

6. Metod- och kompetensutveckling.
7. Humanlaborativ verksamhet inom ramen för klinisk farmakologi.

För verksamheten finns en arbetsbeskrivning. Parterna skall vidare verka för att verksamheten bedrivs i nära samverkan med de regionala läkemedelsinformationscentralerna och läkemedelskommittéerna. Den personal, som ingår i verksamheten skall vara anställd av respektive avdelning för klinisk farmakologi (men finansieras av LV). Respektive klinikchef ansvarar för arbetsledningen. Enligt avtalstexten ”utformar LV i samverkan med RBC verksamhetens inriktning samt avgör prioritering bland verksamhetens huvudområden”. Det finns f.n. inga starka skäl för att ändra målsättningen med detta program men jag föreslår att en ny punkt tillföres benämnd ”Prevention av läkemedelsbiverkningar typ A”.

Målsättningen är således ambitiös, särskilt i förhållande till de resurser som hittills ställts till förfogande. Flera centra beklagar att inga läkarresurser ingår utan enbart lönedel för sjuksköterskor. Å andra sidan: läkemedelsbiverkningar är i hög grad sjukvårdshuvudmannens problem och landstingen bör därför tillskjuta resurser till de regionala biverkningscentra (se nedan). Så har redan skett i Göteborg, Linköping, Stockholm, Umeå, och Uppsala.

GENOMGÅNG AV ARBETSSÄTT OCH PRESTATIONER VID DE REGIONALA
BIVERKNINGSCENTRA (RBC)

Samtliga RBC har besökts under en hel dag med början i Umeå. Vid besöket har jag deltagit i den ordinarie biverkningsronden och diskuterat representativa fall samt tagit del av centrets idéer, problem och önskemål om framtida strategier i biverkningsarbetet. Samtliga centra har sammanställt en rapport om sina ”prestationer” inför mötet och beretts tillfälle att komplettera denna efteråt. En jämförelse mellan centra finns i tabell 1.

Tabell 1

Prestationer vid RBC och moderinstitutioner t o m 2003 (okt)

	Göteborg	HS	KS	Linköping	Lund	Umeå	Uppsala
Antal år som RBC	6	8		3	7	12	8
Antal biv. rapporter/år (t o m -02)	566	661		292	598	399	549
Antal biv.rapporter 2002	567	682		261	547	356	501
Originalpubl.	3	71 ⁽¹⁾	8	13	2	47 ⁽²⁾	8
Artiklar i LV:s infoblاد	11	9	9	2	13	1	8
Lokala info.artiklar	5	4	16	4	18	13	4
Informationstillfällen för sjukvården 2002-2003	30	42	24	18	13	17	11
Bidrag till Drugline (1991-2002)	1312	2678	578	Deltar ännu ej	1094	751	Deltar ännu ej
Antal bidrag/år	109	223	48	-	91	62	-

⁽¹⁾ Varav en lic.avhandling och två doktorsavhandlingar.

⁽²⁾ Varav en lic.avhandling och två doktorsavhandlingar. Umeå har dessutom anordnat två nationella symposier om biverkningar

Nedan beskrivs de specifika möjligheter och idéer beträffande kompetent biverkningsarbete, som finns vid respektive centrum.

Göteborg

Centret påbörjade sin verksamhet 1997

Under 2002 handlades 567 biverkningsrapporter. Antalet informationstillfällen till sjukvården 2002-2003 var 30, antalet informationsartiklar om biverkningar 16 och antalet originalpublikationer 3. Läkemedelsinformationscentralen Väst är fysiskt separerad från RBC och har annan huvudman (Apoteket AB).

Avdelningen för klinisk farmakologi ansvarar för undervisningen av sjuksköterskor i farmakologi. Ett förslag till magisterutbildning av sjuksköterskor i omvårdnad med inriktning mot klinisk farmakologi (alternativt namn magisterutbildning inom farmakologisk omvårdnad) har utarbetats.

Bland de idéer som framfördes kan nämnas:

Biverkningsarbetet bör inkludera direkt patientkontakt med bl. a. biverkningsmottagning.

Som stimulans till ökad rapportering föreslås att anmälan ger s.k. DRG-poäng.

Sjukvårdsupplysningen föreslås få ha en läkemedels (biverknings) funktion.

Biverkningsrapporter över disk på apotek slussas lämpligen vidare till Läkemedelsverket via RBC.

Samarbetet mellan biverkningscentrum och läkemedelsinformationscentralen Väst skulle kunna bli ännu bättre om de två hade samma huvudman.

RBC i Linköping

Biverkningscentrum i Linköping påbörjade sin verksamhet först i september 2000. Under 2002 handlades 261 rapporter och under 2002-2003 anordnades 18 informationstillfällen för sjukvården. Antalet informationsartiklar om biverkningen var 6 och antalet originalartiklar 13.

Biverkningsfrågorna tas emot av jourhavande klinisk farmakolog. Återkopplingen till rapportören sker snabbt med ett trevligt, färgglatt brev. Biverkningsronden sker tillsammans med LiLi (Läkemedelsinformationscentralen i Linköping). Frågor som avser läkemedelsinformation går först till apoteket men handlägges gemensamt med avdelningen för klinisk farmakologi. Biverkningscentret och LiLi har således olika huvudmän men planerar en gemensam lokal för verksamheten. LiLi har hittills inte bidragit till tillväxten av

Drug line. Samarbetet mellan klinisk farmakologi och Apoteket förefaller dock vara utmärkt. Curt Pettersson medverkar som expert i den nya mer kliniskt inriktade farmaceututbildningen i Sverige.

En unik möjlighet i Linköping är närheten mellan RBC och Rättsmedicinalverket, som har en klinisk farmakolog som chef (prof. Johan Ahlner). Det stora materialet av rättsfarmakologiska analyser av olika läkemedel (analgetika, andra beroendeframkallande medel, psykofarmaka m.m.) erbjuder intressanta möjligheter att undersöka toxiska effekter av supratherapeutiska läkemedelsdoser.

RBC i Lund

Biverkningscentrum i Lund öppnade i september 1996. Under 2002 handlades 547 rapporter, varav 36% bedömdes som allvarliga biverkningar. Antalet informationstillfällen (2002-2003) till sjukvården var 13 och antalet informationsartiklar 31, varav 13 till LV:s blå informationsskrift. Flera exempel redovisades på översiktlig, innehållsrik och lättfattlig biverkningsinformation. Även naturläkemedel har ingått.

Biverkningsrapporteringen bedöms ha ökat i södra sjukvårdsregionen sedan centret öppnade. Även kvaliteten har förbättrats och handläggningstiden har förkortats (inom 14 dagar). Lund ligger i topp vad gäller biverkningsrapporter per capita.

Man har regelbunden rondverksamhet varje vecka där alla läkare samt farmaceuter från Elis (läkemedelsinformation Syd) skall delta. Dessutom förekommer separat rond i läkemedelsinformation gemensam för klinisk farmakologi och Elis, som samfinansieras av landsting och Apoteket AB.

RBC i Stockholm

RBC I Stockholm inrättades 1995. Under 2002 handlades 682 biverkningsrapporter vid HS och KS. Under perioden 2002-2003 anordnades 66 informationstillfällen för sjukvården och skrevs 38 informationsartiklar (för fördelningen mellan de två sjukhusen, se tabell sid 17).

Ett eller två centra?

Det senaste kontraktet mellan Stockholm och Läkemedelsverket (dec 2002) har upprättats mellan Huddinge Universitetssjukhus och LV. Detta kontrakt innefattar verksamhet vid såväl HS (enhet Syd) som KS (enhet Nord).

RBC i Stockholm inrättades från början vid HS i kraft av dess mångåriga biverkningsforskning och väl fungerande, av landstinget stödd läkemedelsinformationscentral. Redan påföljande år delades verksamheten upp i en sydlig (HS) och nordlig del (KS) men med grundtanken att de två delarna skulle samverka som ett centrum.

Frågan om ett eller två centra i Stockholm har sedan dess blivit föremål för upprepad diskussion. HS och KS enheterna har gott samarbete på sjuksköterskenivån, d.v.s. kring hanteringen av biverkningsrapporterna. De av klinikcheferna i möte 960129 beslutade gemensamma AU/Kvalitetssäkringsmötena har inte genomförts konsekvent och gemensamma läkarronder har ej anordnats under de senaste åren. I praktiken utövar klinikchefen vid HS inget chefskap över verksamheten på KS (men denne är administrativ chef för den där arbetande sjuksköterskan).

Enheten på KS har därför (genom Sigurd Vitols) föreslagit att två oberoende centra inrättas i Stockholm och anger följande skäl för ett eget biverkningscentrum:

1. Ett direkt arbetsgivaransvar för biverkningssjuksköterska, vilket förenklar och medför en klarare ledning av verksamheten.
2. Ett eget center på KS innebär ingen fördyring av verksamheten för LV eftersom inga kostnader tillkommer för de två centra i Stockholm.
3. Majoriteten av rapporterna från Stockholmsområdet har sedan 1995 handlagts på KS. (Min anm. Under 2002 handlade KS 382 rapporter och HS 305. HS hade samtidigt ett väsentligt större engagemang i epidemiologiska nätverksstudier).
4. Ansvarig läkare alltid specialistkompetent under ledning av överläkare.
5. Samarbete med HS regleras i samverkansavtal (ersättare vid sjukdom, semestrar etc). Denna viktiga punkt ser vi inga problem med. Detta har fungerat hittills och kommer att fungera i framtiden.
6. Samarbete kan endast ske på ett bra och för båda parter intressant och effektivt sett om parterna är likvärdiga.
7. Ett av de viktigaste skälen för Läkemedelsverket att decentralisera biverkningsrapporteringen var just att komma närmare sjukvården för att förbättra rapporteringen (kvalitet och kvantitet). Detta uppnås med eget center på KS.

Övriga synpunkter:

De två enheterna på HS och KS har något annorlunda historik och inriktning. HS har sedan lång tid varit engagerat i stora epidemiologiska studier av fall-kontroll typ. Dessa initierades av den tidigare chefen för Läkemedelsverkets biverkningsenhet laboratorn Bengt-Erik Wiholm. Han var idégivare till det läkemedelsepidemiologiska nätverket och var under många år deltidsknuten till HS, varifrån två studier har koordinerats, agranulocytosstudien och pankreatitstudien. Dessa studier har konkurrerat om tid med det rutinmässiga biverkningsarbetet.

HS har genom Wiholms grupp dokumenterat en betydligt större forskningsportfölj än KS. (tabell 1). Biverkningsarbetet på KS har hittills huvudsakligen fokuserat på spontanrapporter och informationsverksamhet. Båda enheterna har förtjänstfullt bidragit med fallrapporter till Läkemedelsverkets blå informationsskrift. Totalt svarade Stockholm för 687 biverkningsrapporter under 2002.

En styrka för HS är att landstinget dit förlagt rejäla resurser för läkemedelsinformation och sökningar i läkemedelsdatabaser (informationsfarmaceuter). HS-enheten har ansvaret för sjuksköterskeutbildningen i farmakologi vid Karolinska Institutet. KS har som en unik (men ännu ej utnyttjad) tillgång Giftinformationscentralen.

HS och KS har gemensamt gjort framställning till landstinget om läkarresurser för biverkningsarbetet. En läkartjänst och en sjukskötersketjänst har finansierats av landstinget fr.o.m 2003 vid vardera enheten. Landstinget har således mycket starkt engagerat sig i biverkningsfrågor.

Förslag:

Under slutet av mitt utredningsuppdrag har Stockholms läns landsting lagt ett budgetförslag, som innebär att de två universitetssjukhusen HS och KS skall läggas samman och få en gemensam ledning fr.o.m. den 1 januari 2004 (tjänsteutlåtande 031015, LS 0304-1498). Här anges beträffande farmakologi att ledningsansvaret skall ligga på HS. Jag finner det föga meningsfullt att i detta läge föreslå att två självständiga centra inrättas i Stockholm utan föreslår att ett centrum gemensamt för de två sjukhusen bibehålles och att en gemensam ledningsgrupp tillsättes. Fördelen med en sådan ordning är trefaldig: a) man kan härigenom repliera på ett större patientmaterial vid epidemiologiska studier, b) man kan för databas- och litteratursökningar repliera på en väl utbyggd läkemedelsinformationscentral vid HS, som

förfogar över såväl medicinsk som farmaceutisk expertis med samma huvudman (unikt för HS och Umeå) samt c) möjligheten att även infoga Södersjukhusets framgångsrika bed-side orienterade biverkningsarbete i centret.

En ny instruktion för hur samarbetet skall bringas att fungera måste utarbetas.

RBC i Umeå

Det regionala biverkningscentret i Umeå påbörjade sin verksamhet redan 1992 och har i mycket blivit en modell för de övriga RBC. Umeås 10-årsrapport bilägges därför i sin helhet (Bilaga 1).

Initialt sågs en ökning av antalet rapporter, som mest med drygt 50%. Under 2002 handlades totalt 399 rapporter och under 2002-2003 anordnades 17 informationstillfällen för sjukvården. Umeåcentrat har författat 47 originalpublikationer om biverkningen samt 14 informationsartiklar. Antalet rapporter per capita har hela tiden legat över riksgenomsnittet. Viktiga reflexioner kring fluktuationer, särskilt nedgångar, i biverkningsrapporteringen finns i 10-årsrapporten. Man har ett synnerligen väl fungerande dagligt samarbete med Elinor, den regionala läkemedelsinformationscentralen, i kraft av att de har en gemensam och drivande chef. Ett biverkningspris till det län, som rapporterar bäst utdelas i form av läkarauskultation på biverkningsenheten under ett par veckor.

Man ligger långt framme för att införa elektronisk biverkningsrapportering genom samarbete med Norrbottens framgångsrika IT-verksamhet.

Ett projekt med sjuksköterskerapportering från två geriatriska kliniker har genomförts. Det inleddes med en vub-kurs för sköterskor som omfattade: spontanrapporteringssystemet 4 tim, geriatrisk farmakologi 4 tim, patofysiologiska faktorer av betydelse för biverkningar 4 tim, smärta och smärtbehandling 3 tim, farmakokinetik och farmakodynamik 2 tim, biverkningar från olika organsystem 4 tim samt intoxicationer 3 tim.

Umeå har fört fram två personer (Staffan Hägg, Andrew Bates) till disputation och en (sjuksköterskan Martin Bäckström) till lic.avhandling inom biverkningsområdet. Hägg är nu biverkningsansvarig i Linköping.

Bland nya biverkningar rapporterade från Umeå finns klozapininducerad diabetes. Man var även tidigt ute med remoxipridutlöst aplastisk anemi. En mottagning för patienter med läkemedelsrelaterade problem planeras.

RBC i Uppsala

Uppsalacentret påbörjade sin verksamhet under 1996. Sedan 2002 är Uppsalas Läkemedelsinformationscentral (ULIC) flyttad från Apoteket till landstinget och samlokaliserad med biverkningsenheten. Detta har underlättat biverkningsarbetet.

Under 2002 bearbetades 501 rapporter, varav 36% kom från primärvården. Centrets egen rapport bifogas i sin helhet (Bilaga 2) som ett av två exempel på hur biverkningsarbetet vid RBC bedrivs. Under 2002-2003 anordnades 11 informationstillfällen för sjukvården och skrevs 12 informationsartiklar varav 8 i LV:s blå serie samt 8 originalartiklar.

Uppsala centret anser att kvaliteten på rapporterna är bra och att det är lätt att få kontakt med förskrivarna. Biverkningssköterskorna hade vid diskussionerna viktiga synpunkter på samarbetet inom nätverket. De menar att det ursprungliga nätverket med alla centra inte längre fungerar i och med att biverkningsenheterna ej träffas regelbundet, vilket skedde när pankreatitprojektet pågick. Man hann vid dessa möten även diskutera spontanrapporteringen samt andra gemensamma problem. Just nu ägnas 90% av tiden åt det s.k. TEHS-projektet (thromboembolic hormonal study). Man hinner därför bara bearbeta spontanrapporter från Akademiska sjukhuset.

Uppsala centret har positiva erfarenheter av försöksverksamhet med en biverkningsjour (Bilaga 2a). Man har påbörjat en prospektiv studie att systematiskt söka spåra läkemedelsbiverkningar via befintligt patientadministrationssystem (Bilaga 2b).

SAMMANFATTANDE SYNPKUNKTER PÅ BIVERKNINGSARBETET VID RBC

Samtliga RBC anser att decentraliseringen av biverkningsrapporteringen inneburit: förbättrad kvalitet i biverkningsrapporterna eftersom viktiga kompletteringar av rapporterna erfordras alltmer sällan; regional delaktighet i arbetet som alltmer uppfattas som en viktig del i sjukvårdsarbetet; stimulans av forsknings- och utvecklingsarbetet;

Däremot har biverkningsrapporteringen ej ökat kvantitativt förutom under en kort period efter inrättandet av RBC (mest uttalat i Umeå). Skälen till den betydande underrapporteringen anges vara:

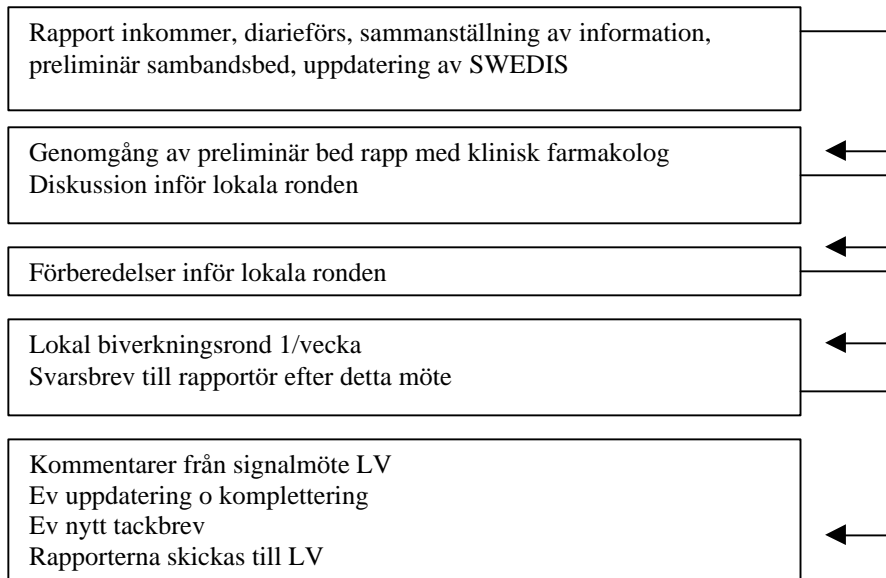
pressen och stressen i sjukvården, rapporten läggs åt sidan och glöms sedan bort; vissa kvarstående oklarheter om vad som skall rapporteras, blanketten upplevs (rätt eller fel) som jobbig, var finns den?; rapporteringen måste förenklas, många är inte medvetna om att det går bra med ett journalutdrag; elektronisk rapportering är önskvärd; viktigt med ännu bättre återkoppling till förskrivaren om hur rapporten har bedömts.

Synpunkterna överensstämmer med de som framkom i LV:s enkät om biverkningsrapporteringen till 300 slumpvis utvalda läkare (Läkartidningen, 34, 2002, sid.3290-3295).

Den dagliga hanteringen av biverkningsrapporterna är standardiserad och likartad vid de olika centra (Tabell 2). Sedan rapporterna kommit in till LV sammanställs de i en nationell databas. Rapporter för centralt godkända läkemedel förs sedan vidare till EMEA, som nu utvecklar EudraVigilance. Detta projekt har som mål att implementera elektronisk biverkningsrapportering med en gemensam farmakologisk databas inom EU.

Tabell 2

Schematisk bild över hanteringen av biverkningsrapporter vid regionala biverkningsenheter
(modell från Lund)



Den klinisk-farmakologiska bedömningen av rapporterna är genomgående av hög kvalitet. Jag har under besöken vid RBC deltagit i en rad kvalificerade diskussioner om biverkningsmekanismer, kausalsamband och åtgärder. Biverkningsronden är ett utomordentligt instrument för kvalificerad utbildning av läkare, sköterskor, farmaceuter och studenter i biverkningsfrågor. Den skall självklart vara en obligatorisk del av utbildningen av läkemedelspersonal i sjukvården.

Avdelningarna för klinisk farmakologi skiljer sig emellertid i engagemanget i biverkningsarbetet. I Umeå deltar alla läkare med professorn i spetsen i det rutinmässiga arbetet, i biverkningsronden och i utvecklingsprojekt. Vid några RBC framfördes kritik från biverkningspersonalen att individuella forskningsprojekt tenderade att gå före det löpande biverkningsarbetet. Det kan föreligga risk för att biverkningsarbetet delegeras till en begränsad grupp medarbetare, om cheferna betraktar verksamheten som en del i ett köpsäljssystem. Man gör inte mer än vad LV betalar för. Det är vitalt för klinisk farmakologi att engagera sig brett i biverkningsproblematiken. I den mån resurserna ej tillåter detta måste den totala verksamheten omprioriteras och kompletterande anslag sökas från andra källor än LV, särskilt landstingen. Erfarenheterna särskilt från Stockholm visar att detta är en framkomlig väg.

Som framgår av tabell 1 är den totala vetenskapliga och pedagogiska produktionen vid RBC synnerligen tillfredsställande. Den omfattar drygt 150 vetenskapliga originalarbeten, ett 50-tal artiklar i Läke-medelsverkets blå informationsskrift, ett 60-tal lokala informationsartiklar och 165 informationstillfällen inom sjukvården under den senaste tvåårsperioden.

De regionala biverkningscentra skiljer sig något vad gäller produktiviteten i form av antalet handlagda rapporter, undervisnings- och informationsinsatser, medverkan i Drug Line och i LV:s informationsskrifter samt särskilt i publiceringen av vetenskapliga originalarbeten. Hög produktion bör uppmuntras. LV bör överväga att införa en aktivitetsrelaterad budget. Den svagaste punkten i verksamheten vid LV och RBC är bristen på aktiv prevention och profylax av typ A-biverkningar, en punkt som hittills inte explicit ingått i kontraktet.

SAMARBETET MELLAN LÄKEMEDELSVERKET OCH REGIONALA BIVERKNINGSCENTRA

Ett förtroendefullt och smidigt samarbete mellan LV:s Biverkningsenhet och regionala biverkningscentra utgör grunden för en effektiv prevention, detektion och behandling av läkemedelsbiverkningar. Det är nu viktigt att ta steget från ”deskside” till bedside. Sjukvårdspersonal upplever alltför ofta att biverkningsarbetet är en skrivbordsfunktion och ej en integrerad del av sjukvården. Utöver en rad praktiska förbättringar av rapporteringen föreslås två konkreta organisatoriska förändringar ämnade att sätta patientintressena i centrum.

För det första måste biverkningsarbetet inriktas mycket mer på prevention. Detta kan bl. a. åstadkommas genom åtgärdsanalys av typ A-biverkningar. Vad kunde ha gjorts för att undvika biverkan? Individuell dosering efter njurfunktion? Individuell dosering utifrån farmakogenetiska överväganden? Har interaktionsprofylaxen fungerat? Har onödiga läkemedel ordinerats etc?

För det andra föreslås att varje RBC organiserar en specialistmottagning för läkemedelsbiverkningar (och i andra hand för andra läkemedelsproblem), dit patienter med biverkningar kan remitteras för sakkunnig biverkningsutredning. Denna skall bl.a. innefatta läkemedelsanamnes med prioritering av läkemedlen, sanering av potentiella interaktioner, bestämning av njurfunktion, analys av läkemedel och i relevanta fall aktiva läkemedelsmetaboliter i kroppsvätskor och farmakogenetisk utredning (läkemedelsmetabolisk genotypning, receptorgenetik). Europas ledande farmakogenetiker prof. Urs Meyer har nyligen framhållit vikten av att diagnostisera och behandla läkemedelsbiverkningar i ett genetiskt perspektiv (Lancet, 356, 11 nov. 2000). Sverige är en förstarangs nation inom detta forskningsområde, vilket måste tillvaratas i det nationella biverkningsarbetet.

Det vilande epidemiologiska nätverket måste utnyttjas för projekt, där RBC och LV är överens om den samhälleliga angelägenhetsgraden. Denna bör bedömas av en särskild FoU-grupp med representanter för såväl LV som regionala centra. Härigenom stärks den farmakologiska delen i farmakoepidemiologin. Samhällets (LV:s) prioritering måste alltid väga tyngre än den enskilda forskarens intressen. Med konsensus mellan parterna blir forskningsprojektet ett kitt mellan de olika enheterna. Vid planeringsmötena kan även andra gemensamma problem inom nätverket lösas. Tox banken för farmakogenetiska

undersökningar av specifika biverkningar är ett utmärkt exempel på ett projekt med många gemensamma intressenter. Det är dessutom problem- (mekanistiskt) snarare än produktorienterat.

I ett av framtidsdokumenten om LV:s biverkningsarbete (avsett för EU) nämns att man i samarbete med universitet (KI) avser att öka kompetensen i farmakoepidemiologi. Detta är i sig lovvärt men det är viktigt att båda komponenterna i ämnesområdet, d.v.s. farmakologi och epidemiologi tillgodoses i denna satsning. Till detta kommer att läkemedelsepidemiologin i sig omfattar såväl läkemedelsbiverkningar som läkemedelsanvändning i stora populationer.

Vad gäller det rutinmässiga biverkningsarbetet är det angeläget att ett program för kvalitetskontroll av rapporterna utvecklas, innefattande såväl klassifikation som diagnostiska och preventiva aspekter. Olikheter finns mellan centra i bl.a. rapporteringen till SWEDIS, som av vissa centra anses vara tungrovt.

Ett annat angeläget projekt är att undersöka huruvida de förändringar av ett läkemedels indikationer och användning ("relabelling"), som biverkningsarbetet leder till får genomslag i sjukvården. Vi vet f.n. inte om förändringarna av SPC- och FASS-texter samt annan information från LV leder till förbättrad läkemedelsförskrivning. Sådana undersökningar måste få väsentligt större utrymme inom biverkningsarbetet.

Min sammanfattande bedömning är att en fortsatt decentralisering av biverkningsarbetet är absolut nödvändig för att engagera sjukvården i sin helhet, såväl chefer på olika nivåer som förskrivare, i denna viktiga uppgift.

UTBYTE AV IDÉER MED LÄKEMEDELSSAKKUNNIGA INOM LÄKARORGANISATIONER OCH LANDSTING

A. Svenska Läkaresällskapet, Läkarförbundet, LOK* och SFAM*.

(* LOK = Läkemedels ordförande konferensen, SFAM = Svensk Förening för Allmän Medicin)

Inför dessa sammanträffanden utsändes ett brev om mitt uppdrag med åtta specifika frågor och möjlighet till kompletterande synpunkter (se nedan). Brevet sändes dels till vissa läkarorganisationers läkemedelsråd (Svenska Läkaresällskapet, Sveriges Läkarförbund, Svensk Förening för Allmänmedicin), dels till LOK-gruppen där alla Sveriges läkemedelskommittéer (LK) är representerade samt slutligen till enskilda LK, som visat särskilt intresse för utredningen. Enkätsvaren från Läkaresällskapet, Läkarförbundet, SFAM och LOK-gruppen bilägges i sin helhet (bilagorna 4-7).

Samtliga organisationer har understrukit att biverkningsfrågan är av största vikt för sjukvården, att biverkningsrapporteringen därför måste förbättras och att respektive organisation vill medverka härtill.

Angående sammanträde med biverkningsutredningen

Bakgrunden till min önskan att informera (organisationens namn) är att jag förordnats som enmansutredare av biverkningsarbetet i Sverige (se bilagt utdrag ur Läkemedelsverkets hemsida www.mpa.se). Detta uppdrag kommer vid en tidpunkt då EU genom EMEA högprioriterat säkerhetsfrågorna med läkemedel, bl. a. efter Lipobayproblemen.

Grundvalen för den svenska biverkningskommitténs arbete har hela tiden varit en skyldighet för förskrivarna att rapportera vissa biverkningar. Jämfört med andra länder anses Sverige ha en relativt god rapportering, men i genomsnitt rapporterar endast var tionde läkare en biverkan per år. Nyligen har en undersökning från Umeå slagits upp stort i pressen, vilken talar för att endast 15% av allvarliga blödningskomplikationer till warfarinbehandling rapporteras.

Förutom de biverkningar av allvarlig natur, som enligt författningen skall rapporteras förekommer biverkningar, som stör patientens livskvalitet och inte sällan leder till att

behandlingen avbryts. De behöver ej rapporteras eftersom de varken hotar patientens liv eller äventyrar läkemedlets registrering. Dessa biverkningar borde också fångas upp så att sjukvården får en helhetsbild av biverkningsproblemen. Ett aktuellt exempel är utsättningsbiverkningar efter behandling med moderna antidepressiva medel, där patienter, konsumentorganisationer och läkare tycks ha olika uppfattningar om problemets betydelse och omfattning. Ytterligare bakgrund till utredningen kommer att presenteras muntligt.

Jag vore tacksam om (organisationens namn) kan ge synpunkter på följande frågor:

1. Hur skall sjukvårdens, enkannerligen förskrivarnas, engagemang i allvarliga biverkningsfrågor kunna förbättras?
2. Är intensifierat samarbete med sjuksköterskor en väg? Kan vissa sjuksköterskor med vidareutbildning i läkemedelsfrågor bli "biverkningsansvariga"?
3. Är blanketten för anmälan av biverkningar ett huvudproblem? Hur bör den utformas i så fall?
4. Skall biverkningsuppföljning vara en integrerad del i kvalitetsbokslutet?
5. Skall de medicinska universitetsklinikerna stimuleras (åläggas) att fortlöpande registrera biverkningar och andra läkemedelsproblem som orsakar/bidrar till inläggning?
6. Hur skall primärvårdens biverkningsbevakning förbättras?
7. Hur skall vi få ett grepp över de mindre allvarliga biverkningarna enligt ovan? Skall man ringa till doktorn eller som nu till apotek eller konsumentorganisationer? Vad kan (vill) sjukvården erbjuda?
8. Hur kan farmaceuternas erfarenheter och kundkontakter över disk utnyttjas i ett förbättrat biverkningssystem?
 - a) för receptförskrivna läkemedel
 - b) för OTC läkemedel (självmedicinering)

9. Kompletterande synpunkter emotses gärna.

Med vänliga hälsningar

FS

Här följer en sammanfattning av de fyra enkätsvaren:

- 1) Hur skall sjukvårdens, enkannerligen förskrivarnas, engagemang i allvarliga biverkningsfrågor kunna förbättras?

Svenska Läkaresällskapets läkemedelsråd framhåller att engagemanget i biverkningsfrågor motverkas av att läkarutbildningen är fokuserad på behandlingens början, dvs. diagnos och val av terapi, men inte på uppföljningen av behandlingsresultatet, samt att den nuvarande journalföringen saknar former för läkemedelsuppföljning (effekter och bieffekter).

Läkarförbundet anser att rapporteringen av läkemedelsbiverkningar ofta fungerar bristfälligt, särskilt när det gäller mindre allvarliga biverkningar. Tänkbara orsaker är att det ägnas för lite tid åt biverkningsarbetet inom läkarkåren, att läkarkåren måste engageras mer och redan på grundutbildningsnivå samt att arbetsgivaren måste lyfta fram biverkningsarbetet på ett tydligare sätt exempelvis via läkemedelskommittéerna. Man föreslår bl.a. att en särskild läkemedelsjournal, som fungerar inom hela sjukvården utvecklas. För att kunna utreda (och förhindra, min anm.) biverkningar måste förskrivaren veta vilka läkemedel patienten redan använder och tidigare använt, vilka sjukdomar som behandlas, samt vilka biverkningar och allergier som patienten tidigare upplevt. Idén med läkemedelsjournal har dels framförts i Läkarförbundets reservation i den Ekbergiska utredningen (Ökad patientsäkerhet på läkemedelsområdet. SOU 2003;52), dels i en ledare i Läkartidningen (137, sida 2817, 2003).

Man efterlyser (i likhet med andra instanser) elektroniska förskrivningsstöd, som möjliggör elektronisk biverkningsrapportering direkt till regionala centra. Man menar att LK måste engageras i biverkningsfrågor t ex genom informationsläkarna samt att återrapporteringen till förskrivaren bör förbättras.

Även LOK efterlyser enklare rapportering och bättre återrapportering. SFAM finner det angeläget att öka antalet biverkningsrapporter, eftersom mörkertalet är stort. En väg kan vara att engagera flera personalgrupper än läkare i biverkningsarbetet. I normalfallet bör dock den läkare som diagnostiserar en biverkan även anmäla den.

2) Är intensifierat samarbete med sjuksköterskor en väg? Kan vissa sjuksköterskor med vidareutbildning i läkemedelsfrågor bli ”biverkningsansvariga”?

Läkarsällskapet anför som sin principiella ståndpunkt att uppföljningen av läkemedelsbehandlingen i sin helhet bör ligga på förskrivaren men att särskilda uppgifter (t.ex. systematisk, rutinmässig data insamling beträffande välkända biverkningar) kan delegeras till sjuksköterskor.

Läkarförbundet anser att ökat samarbete mellan läkare och sjuksköterskor kring mindre allvarliga biverkningar kan vara av värde. LOK menar att sjuksköterskor på klinikerna kan bevaka biverkningar och förbereda rapporteringen av läkare. SFAM slutligen anser att huvudansvaret måste ligga på läkaren. En LK framför betänkligheter genom att hänvisa till sjuksköterskornas ”rudimentära” utbildning i farmakologi.

(Se i övrigt avsnittet om sjuksköterskans roll i biverkningsarbetet).

3) Är blanketten för anmälan av biverkningar ett huvudproblem: Hur bör den utformas i så fall?

Läkarsällskapet föreslår att dagens blankett ersättes med ett digitalt format, direkt kopplat till journaldatasystem (för detaljer se bilaga 4).

Läkarförbundet anser att blanketten är krånglig och tar för lång tid att ifylla. Som alternativ föreslås att en journalanteckning insändes där den registrerade biverkningen ingår (särskild rubrik i epikrisen). Man hyser förhoppningen att landstingen kommer att införa elektroniska förskrivningsstöd för alla läkare med möjlighet till elektronisk biverkningsrapportering.

Även LOK har reservationer beträffande blankettens utformning – ”den inbjuder inte till rapportering”. SFAM förordar elektronisk rapportering men menar att problemen (med underrapportering) ej beror på blanketten.

4) Skall biverkningsrapportering vara en integrerad del i kvalitetsbokslutet?

Samtliga instanser är positiva till detta förslag. Läkarsällskapet tror att det här finns mycket att hämta, eftersom varken biverkningar eller läkemedelsuppföljningen i stort ingår i befintliga kvalitetsvärderingar. Läkarförbundet föreslår att biverkningsuppföljningen redovisas i form av en organisationsbeskrivning och konkreta biverkningsdata. Eventuellt kan biverkningsrapporter ingå som en naturlig del i

avvikelsesystemet. SFAM menar att kvalitetsarbetet generellt är eftersatt. En passus om biverkningsarbete kan lämpligen finnas med i vårdavtalen.

- 5) Skall de medicinska universitetsklinikerna stimuleras (åläggas) att fortlöpande registrera biverkningar och andra läkemedelsproblem som orsakar/bidrar till inläggning?

Även på denna punkt är de fyra tillfrågade organisationerna positiva till förslaget, mest explicit vad gäller biverkningar (LOK önskar således ingen rapportering av underbehandling). Läkarförbundet föreslår att förslaget kopplas till läkarutbildningen på universitetssjukhusen men understryker att det kan kräva resurstillskott. LOK menar att förslaget bör gälla alla kliniker, inte bara universitetssjukhusen. SFAM anser också att alla kliniker skall delta (åliggande).

- 6) Hur skall primärvårdens biverkningsbevakning förbättras?

Läkarsällskapets läkemedelsråd anför som högsta prioriteter datoriserat journalsystem, journalförd läkemedelsuppföljning och tillgång till patientens hela läkemedelslista vid förskrivningen av läkemedel (för detaljer se bilaga 4).

LOK anser att läkemedelskommittéernas informationsläkare bör lyfta fram biverkningsfrågorna vid sina besök på vårdcentralerna.

SFAM slutligen menar att det måste vara ett åliggande för primärvården att anmäla allvarliga biverkningar och biverkningar av nya läkemedel (dvs. att följa författningen, min anm).

- 7) Hur skall vi få ett grepp över de mindre allvarliga biverkningarna enligt ovan? Skall man ringa doktorn eller som nu till apotek eller konsumentorganisationer? Vad kan (vill) sjukvården erbjuda?

Läkarförbundet framför här att man bör tillåta patienter att rapportera direkt till de regionala biverkningsenheterna. ”Detta ger sjukvården en ytterligare möjlighet att fånga förbisedda biverkningar. Dessutom får patienten möjlighet att ta ett större ansvar för sin behandling”. SFAM anför ”För vissa intressanta läkemedelsgrupper kan under en interventionsperiod (på 1-2 år) mer omfattande registrering göras, så att alla (även banala) biverkningar anmäls”.

(Se i övrigt avsnittet Patientrapportering).

- 8) Hur kan farmaceuternas erfarenheter och kundkontakter över disk utnyttjas i ett förbättrat biverkningssystem?
- för receptförskrivna läkemedel
 - för OTC (”over the counter”) läkemedel (självmedicinering)

De fyra instanserna menar samfällt att biverkningar av receptförskrivna läkemedel som patienten rapporterar vid besök på apoteket i första hand bör förmedlas till den ansvarige läkaren för medicinsk bedömning. Läkarförbundet efterlyser en tydlig rollfördelning mellan sjukvården och apoteket för att minska risken för missförstånd och störningar mellan patient och läkare.

Beträffande receptfria läkemedel anser man att farmaceuterna har en naturlig roll att fylla. De bör beredas möjlighet att rapportera sådana biverkningar till de regionala biverkningsenheterna för åsiktsutbyte och samverkan. (se även avsnittet farmaceutens roll i biverkningsarbetet).

B. Synpunkter från enskilda läkemedelskommittéer

De flesta LK har framfört sina synpunkter på frågeställningarna i enkäten genom LOK, men några har dessutom valt att komma in med egna synpunkter, i allmänhet efter genomgång av enkäten in pleno. En sammanfattning av deras (jämfört med LOK) unika synpunkter lämnas här. Svaren från Södra LK i Stockholm och LÄKSÅK bilägges i sin helhet (Bilaga 8-9).

Södra LK Stockholm (Eva Andersén Karlsson):

1. En särskild biverkningsrubrik i varje journal föreslås.
2. Intensifierat samarbete med sjuksköterskor en framkomlig väg.
4. Tillstyrkes halvårsvis och årsvis. Frekvensen biverkningar som rapporteras och beskrivning av hur vidareutbildning på kliniken sker i dessa frågor.
8. Farmaceuterna kan i dialog med förskrivarna meddela förskrivaren inkomna erfarenheter över disk i kundkontakten. Detta såväl för receptförskrivna läkemedel som för OTC-läkemedel förutsatt att farmaceuterna har kännedom om patientens PAL.

Kommitténs apotekare (Sten Ronge) menar (fråga 7) att man med tillgång till patientens läkemedelslista och vissa journaldata i en databas inom sjukvården skulle kunna skapa en regional biverkningsjour dit allmänheten kan hänvisas om man inte kan nå sin läkare.

”Idag har apoteken vare sig bakgrundsuppgifter eller resurser för att på ett meningsfullt sätt kunna bidra med biverkningsrapportering. Det gäller både Rx och OTC. Med tillgång till ”läkemedelslista” för aktuell patient skulle vissa insatser kunna göras, åtminstone på de apotek där ”läkemedelslista” är aktuellt som projekt, d.v.s. där det finns för ändamålet särskilt utbildade farmaceuter. Om det finnes ekonomiska resurser och om motsvarande kompetens

byggdes upp på apotekens kundcenter för telefonanmälningar skulle biverkningsrapporter kunna tas där vad gäller OTC. Med ”läkemedelslista” inom sjukvården borde det vara möjligt att träna farmaceuter i medicinska frågor som differentialdiagnostik, för att de skulle kunna delta tillsammans med sköterskor i en regional landstingsdriven telefonjour där misstänkta biverkningsfall dokumenteras”.

LÄKSAK, läkemedelssakkunniga i Stockholms läns landsting, framhåller genom ordf. Lars L Gustafsson bl.a. vikten av att utveckla och införa en gemensam läkemedelsjournal samt förskrivningsstöd inom sjukvården. LÄKSAK har i samarbete med dr Bengt-Erik Wiholm, f.d. Läkemedelsverket, utformat en modell för elektronisk biverkningsrapportering, som bifogats deras skrivelse (underbilaga 1a, b till Huvudbilaga 9).

Bland övriga förslag kan nämnas: utse läkemedelsansvariga läkare vid varje vårdenhets med uppgift att bl.a. stimulera rapporteringen av biverkningar, samt preciserade ”biverkningsfunktioner” för LK.

Gotlands LK (Franz Rücker):

1. Understryker vikten av påminnelser (7 ggr/år enligt Kotler)
2. Kan fungera i slutenvård men ej i öppenvård.
4. Bra idé. En pärm föreslogs.
5. Diagnosregistreringen skall förbättras, kopia av dessa epikriser till LK med automatik.

8. Eftersom känslor styr i alla sammanhang – viktigt att få bort en negativ känsla kring biverkningsrapportering. Många förskrivare har fått en positiv känslomässig bindning till både läkemedelspreparat eller/och dess tillverkare/försäljare och drar sig därför för omaket att anmärka på något, som framhålles som en gudagåva. Det måste göras tydligt att alla förskrivare har en skyldighet att rapportera, att detta ingår i ett professionellt förhållningssätt. Att rapporter även av oväntade positiva läkemedelseffekter kunde fångas upp för att öka våra kunskaper utanför industrins sfär.

LK i Södra Älvsborg (Ingmarie Skoglund):

1. Det är viktigt att med systematisk repetition av läkemedelslära åtminstone någon gång under yrkeskarriären – då kan biverkningar komma in som naturlig del.

2. Sjuksköterskor kan mycket väl vara ansvariga. Uppdatering krävs även här och det bästa är om läkare och sköterskor samverkar bra.

9. Det är bra om biverkningsfrågan kan kopplas till vilka positiva effekter läkemedel har och bli något som naturligt följs upp. Det blir lättare genomfört om det sker som en naturlig del av ”vardagsarbetet” än som ett särskilt projekt.

Uppsala läns landstings LK (Kerstin Hulter-Åsberg):

1. Återkommande information om nyttan med biverkningsrapportering. Uppsökande verksamhet: vi har god erfarenhet av ett projekt med biverkningskonsult/biverkningsansvarig (se bilaga 2a).

3. Blanketten ska vara enkel, vilket den egentligen redan är. Skulle kunna göras än mer tillgänglig på varje avdelning, varje mottagning. Givetvis även elektroniskt i de elektroniska patientjournalssystem som finns.

6. Biverkningsansvarig sjuksköterska kan ta emot anmälningar både från personal och patienter.

7. Erbjud startförpackning kombinerat med rutinmässig återkoppling inom två veckor. Patienten kan kontakta sjuksköterska/läkare per telefon, brev eller e-mail.

Sydvästra Skånes LK (Hans Liedholm)

5. Nej, det mäktar man inte med, kanske tidsbegränsade insatser här och där över landet kan bidra till kunskaperna. Jfr Diagnos-Receptundersökningar. Kanske man skall rikta uppmärksamheten kring vissa frågor på vissa platser – som projekt?

8. Har prövats här och var. Ger en del men problemet är en annan vinkling då förutsättningarna är rätt mycket olika sjukvårdens. Skall man undersöka något bör man kanske börja med receptförskrivna läkemedel. Det blir en hel del jobb inom apoteksvärlden. Vi har undersökt frågan i Lund för många år sedan men skrev inte färdigt rapporten. Man fann bl.a. att det dök upp många problem, där Apoteket faktiskt var det första stället som fick reda på ”biverkan”. En svårighet kan nog vara att ställa biverkan i relation till patientens sjukdom och symtom – patienten är ju ”kund” på apoteket, inte ”patient”.

Sörmlands LK (Lennart Persson):

5. Ja biverkningsronder med läkarstudenter ett lämpligt pedagogiskt inslag i läkarutbildningen. Innebär väl också sannolikt en större medvetenhet när man kommer ut i vården som färdig läkare.

7. Apoteket eller konsumentorganisationer sämre alternativ. Dessa känner ju inte patientens sjukdom och annat som är väsentligt för värderingen av om patientens symtom är läkemedelsrelaterade eller ej. Risk för överrapportering föreligger som dessutom blir svårvärderad.

8a. Be patienten tala med behandlingsansvarig läkare om biverkan förmodas.

8b. Möjligen rapportrutin till biverkningsenhet regionalt från farmaceut/apotekare. Om misstanke om allvarlig biverkan förstås hänvisning till vården.

Läkemedelsenhetsen i Östergötland (Mikael Hoffman):

Man understryker vikten av IT-stöd för läkemedelsordination med möjligheter till elektronisk biverkningsrapportering samt att biverkningsrapporter bör ingå i ordinarie avvikelshantering.

Man förespråkar att andelen anmälda typ A-biverkningar användes som kvalitetsindikator enligt förslag från Svenska Läkaresällskapet och SPRI (Svensk Medicin nr 66, 1999). Detta landsting arbetar med en elektronisk modell, som är snarlik Janusprojektet i Stockholm.

SJUKSKÖTERSANS ROLL I BIVERKNINGSARBETET

F.n. har endast sjuksköterskor med förskrivningsrätt skyldighet att rapportera biverkningar inom det förskrivna sortimentet. Dessa läkemedel är sällan behäftade med allvarliga biverkningsproblem.

De sjuksköterskor som främst arbetar med läkemedelsbiverkningar är knutna till RBC som s.k. ”monitors”. De har tre huvuduppgifter, att ansvara för den dagliga driften av spontanrapporteringsystemet, att identifiera ”fall” och kontroller i speciella biverkningsstudier, t.ex den nu avslutade pankreatitstudien samt att informera och undervisa om biverkningar. De får härigenom breda kontakter med sjukvårdspersonal inom sin region. Flera har varit eller är involverade i forsknings- och utvecklingsprojekt, som i två fall (Kerstin Blomgren, Huddinge och Martin Bäckström, Umeå) lett fram till lic.avhandling. Artiklar om denna sjuksköterskegrupp har publicerats i bl.a. Vårdfacket 10/ 02 och Landstingsvärlden 32/02.

I ett samarbetsprojekt mellan RBC i Umeå och Lund bedrivs nu projektet ”Sjuksköterskor som rapportör av misstänkta läkemedelsbiverkningar, en länk mellan regionala biverkningscentra och sjukvården”. Projektledare är Martin Bäckström, Umeå och Elisabet Ekman, Lund. Sjuksköterskorna inom RBC utgör således en elitgrupp inom biverkningsarbetet genom sin unika utbildning och erfarenheter, inte minst pedagogiska. De är kompetenta att i samarbete med kliniska farmakologer utbilda andra sjuksköterskegrupper i biverkningslära och läkemedelsepidemiologi.

Sjuksköterskor i allmänhet har ringa kontakt med det regionala biverkningsarbetet trots att de ofta först observerar eller uppmärksammas på patienters biverkningssymtom. Det är synnerligen angeläget att nu brett engagera sjuksköterskor som yrkesgrupp i biverkningsarbetet. Dessvärre har deras utbildning i farmakologi blivit allt kortare med stora variationer mellan utbildningsanstalterna. I genomsnitt omfattar grundutbildningen vid de 27 högskolorna 5 poäng farmakologi, varav biverkningslära med något undantag utgör en ringa del. Klinisk farmakologi finns i allmänhet ej med alls i utbildningsprogrammet. Som en jämförelse har sjuksköterskor med förskrivningsrätt 10 poängs utbildning i farmakologi utöver sin grundutbildning. Det är således uppenbart att de sjuksköterskor som skall delta i biverkningsarbetet måste få kompletterande utbildning. Detta kan ombesörjas från de RBC, som redan har ansvar för utbildningen av sjuksköterskor i farmakologi.

Tankegångarna ovan har diskuterats med Vårdförbundets Anette Richardsson (med.magister, f.d. receptarie) och Gertrud Östlinder (som tidigare har undervisat i farmakologi), Svensk sjuksköterskeförening. Båda är positiva till huvudidéerna. Gertrud Östlinder understryker att ansvars- och utbildningsfrågorna måste klargöras. Vårdförbundet önskar konferera med LV i frågan.

Det bör framhållas att erfarenheterna av sjuksköterskerapportering är goda. Ett bra exempel är rapporteringen av vaccinbiverkningar från BVC och VC, där huvudparten av rapporterna kommer från sjuksköterskor. Positiva erfarenheter av sjuksköterskerapportering har nyligen beskrivits från England (Reporting of adverse drug reactions by nurses, Sally Morrison-Griffith, T. Walley, K Park, A. Breckenridge, M. Pirmohamed, 19 april 2003, sid 1347-48).

Sjuksköterskan upplever biverkningsarbetet som intellektuellt stimulerande och kliniskt angeläget och inte som en administrativ pålaga. Samtliga instanser, som jag konsulterat under utredningen (se bilagor) uttalar sig synnerligen positivt om en ökad roll för sjuksköterskan i biverkningsarbetet. Rollen bör vara att biträda läkaren i arbetet genom att spåra biverkningar, diskutera dem med läkaren och effektuera själva rapporteringen till RBC.

Biverkningsblanketten bör undertecknas av såväl patientansvarig läkare som sjuksköterska.

Sjuksköterskor utbildade i biverkningslära ("biverkningssköterskor") bör på sikt finnas tillgängliga på alla läkemedelsintensiva kliniker. LV har redan utarbetat ett studiematerial avsett för sjuksköterskor benämnt "Biverkningsrapportering". Det är en svensk bearbetning (Bengt Lindeskog) av ett material utgivet av den brittiska biverkningskommittén och brittiska läkemedelskontrollen.

FARMACEUTENS ROLL I BIVERKNINGSARBETET

Endast sjukvårdspersonal med rätt att förskriva läkemedel skall enligt författningen rapportera misstankar om biverkningar till de regionala biverkningsenheterna. Farmaceuter deltar således inte i detta fältarbete, däremot i de bearbetningar av materialet som sker regionalt och centralt inom Läkemedelsverket (bl.a. statistiska sammanställningar och andra bearbetningar av inkomna rapporter). Det är underförstått att de biverkningsproblem, som patienter rapporterar över disk, när de hämtar ut recept skall återrapporteras till förskrivande läkare. För två grupper av läkemedel finns emellertid ingen ansvarig läkare, nämligen receptfria, s.k. OTC ("over the counter") -läkemedel, och naturläkemedel. Här är farmaceuten den enda professionella länken i behandlingskedjan. De erfarenheter som apotekare får av sådana läkemedel stannar f.n. kvar inom Apoteket AB, eftersom regelbunden kommunikation med Läkemedelsverket i dessa frågor ej förekommer.

Det är angeläget att aktivera apoteken i det nationella biverkningsarbetet och därvid börja med receptfria medel. Vikten av att fånga upp apotekens erfarenheter med sådana medel vidimeras av de medicinska läkemedelsexperterna, som tillfrågats i min utredning (se bilagor). Samtidigt uttrycker de stor tvekan till att apoteken inkopplas i rapporteringen av biverkningar med receptförskrivna läkemedel.

Mina överväganden sammanfattas nedan.

A. Receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Även receptfria läkemedel och naturläkemedel är behäftade med biverkningar, som ibland kan vara av allvarlig natur. Johannesört har således visat sig kunna interagera med livsviktiga läkemedel på ett sådant sätt att deras terapeutiska effekt reduceras eller t.o.m. upphäves. I en aktuell avhandling, som fokuserar på receptfria läkemedel har visats att patienter i egenvård kan ha en rad problem med sina läkemedel, vilka t.o.m. kan motivera läkarbesök (Westerlund T, Drug-related problems identification, characteristics and pharmacy interventions. Göteborgs universitet, 2002). De läkemedelsproblem (DRP, drug related problem, på svenska LRP) som studerats i denna avhandling och annan farmaceutisk litteratur är av såväl farmaceutisk som medicinsk (bl.a. biverkningar) natur. LRP-måttet är således inte utan vidare användbart för att bedöma OTC-läkemedels biverkningar men torde kunna transfereras till ett relevant biverkningsmått.

Apoteket AB utvecklar f.n. en databas för dokumentation av LRP. Enligt företaget (docent Anita Berlin) skulle rapporter och sammanställningar från denna databas på sikt kunna vidareförmedlas till myndigheter, regionala biverkningsenheter och sjukvård efter önskemål. Mitt förslag är att denna information regelbundet rapporteras till de regionala biverkningsenheterna för medicinsk värdering och eventuella informativa åtgärder i samarbete med Apoteket AB. Härigenom skulle en kanal öppnas mellan Apoteket AB och Läkemedelsverket för regelbundet informationsutbyte om OTC-läkemedlens biverkningar. Kanalen kan givetvis även användas för informationsutbyte om naturläkemedel där biverkningsbevakningen idag är bristfällig. Det är viktigt att den information om läkemedelsproblem, som finns på apoteken även når Läkemedelsverkets biverkningsexperter för medicinsk bedömning.

B. Receptförskrivna läkemedel

I de nordiska länderna deltar inte farmaceuter direkt i rapporteringen av receptförskrivna läkemedels biverkningar. Den gängse uppfattningen är att en sådan rapportering skulle kunna störa en förtroendefull patient-läkarrelation, eftersom läkaren skulle kunna komma på mellanhand i behandlingskedjan. De biverkningssignaler som fångas upp på apoteken bör därför som huvudregel rapporteras till ansvarig förskrivare och ej direkt till RBC.

I vissa länder deltar dock farmaceuter i rapporteringen av biverkningar av receptförskrivna läkemedel, bl.a. i Holland. Man har härifrån argumenterat för farmaceutens roll i biverkningsarbetet genom att hänvisa till att en förhållandevis stor del av de holländska biverkningsrapporterna (40%) emanerar från farmaceuter. Jag har därför vetenskapligt analyserat validiteten i dessa publikationer (ref. K van Grootheest et al, Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions , Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2002, 11, 205-210), K van Grootheest, S Olsson, M Couper, L de Jong-van den Berg, Pharmacists role in reporting adverse drug reactions in an international perspective).

Idén med den spontana biverkningsrapporteringen är att den skall ge signaler om nya, allvarliga biverkningar. Idén är inte att rapportera lindriga och allvarliga biverkningar utan inbördes prioritering. Vid en närmare analys av de biverkningar som farmaceuter har rapporterat till det holländska systemet visar det sig att de är förhållandevis lindriga jämfört med de som rapporteras av läkare. Farmaceuterna i Holland har väsentligt större klinisk kontakt än i många andra länder och därmed tillgång till bl.a. laboratedata och journaldata.

Dessa är i allmänhet grunden för rapporterna, inte egen diagnostik av biverkningar, som kräver medicinsk kompetens. Jag har explicit frågat huvudförfattaren om han kan ge något exempel på en allvarlig biverkan som först upptäcktes av en farmaceut. Något svar har ej anlånt. Intressant nog vidrör inte de holländska publikationerna sjuksköterskans viktiga roll i biverkningsarbetet.

Efter genomgång av denna, och annan litteratur finner jag ingen vetenskapligt godtagbar grund för att i Sverige införa denna typ av rapportering. Den skulle på sikt kunna leda till ännu mindre engagemang av förskrivarna i biverkningsarbetet, som riskerar att betraktas som någon annans problem, inte den egentliga sjukvårdens. Farmaceuter bör givetvis uppmuntras (åläggas) att rapportera viktiga biverkningsproblem rapporterade över disk till förskrivande läkare för åtgärd. Endast i de fall då förskrivaren inte är anträffbar bör biverkningsrapporten sändas till regionalt biverkningscentrum för senare diskussion med denne. Farmaceuter har vidare en självklar roll i produktorienterad information och utbildning av sjukvårdspersonal inom biverkningsområdet, helst inom ramen för läkemedelskommittéernas pedagogiska funktion.

PATIENTENS ROLL I BIVERKNINGSRAPPORTERINGEN

(KONSUMENTRAPPORTERING)

Under senare år har röster höjts för att patienten borde ha en mer aktiv roll i biverkningsarbetet. Läkemedelskontrollerande myndigheter har i allmänhet intagit en avvaktande hållning till att stimulera konsumentrapportering av biverkningar. Detta sammanhänger med att systemet för spontan biverkningsrapportering utgör ett signalsystem för allvarliga biverkningar och inte ett system för att kartlägga storleksordningen av problemen. Underrapporteringen av allvarliga biverkningar leder sannolikt till en fördröjning av att problemet definieras och åtgärdas. En vetenskaplig studie av patientrapportering (T. Egberts och medarbetare, BMJ 313, 530-531, 1996) talar för att man med en kombination av förskrivar- och konsumentrapportering snabbare kan säkerställa sambandet mellan ett läkemedel och en viss biverkan. Till detta kommer att mindre allvarliga biverkningar av frekvent natur kan äventyra behandlingsresultat genom att leda till att behandlingen avbryts. Mått på frekvensen av sådana biverkningar saknas ofta. Möjligen kan konsumentrapportering bidra till att fylla denna kunskapslucka.

Konsumentrapportering av läkemedelsbiverkningar har nyligen redovisats i en consensus rapport av D. Finer, J. Albinson, L. Westin och G. Dukes, Consumer reports on medicine – CRM: policy and practice. Internat J of Risk & Safety in Medicine, 2002:103:117-127.

Medawer och Herxheimer har nyligen framhållit värdet av patientrapportering av biverkningar i anledning av paroxetinkontroversen (Int J Risk & Safety in Medicine 16, 5-19, 2003, 15, 161-169, 2002). Man understryker bl.a. potentialen, som Internet har i detta sammanhang. ”The inefficiency of spontaneous reporting by health professionals is bound to lead sooner or later to the establishment of one or more systems that allow and indeed stimulate meaningful reporting of suspected adverse effects directly by patients and consumers”.

Det kan här framhållas att den internationella läkemedelsindustrin i ökande utsträckning tar emot rapporter om biverkningar direkt från patienter.

WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring i Uppsala har genom sin chef Ralph Edwards, framhållit att konsumentrapportering i Nya Zeeland i ett par fall visat sig vara mycket effektiv jämfört med förskrivarrapportering. Det ena fallet avser besvärande

blödningar vid användning av kopparspiral som preventionsmedel. Myndigheten fick initialt in 10 förskrivarrapporter under en femårsperiod men 300 rapporter två år efter det att konsumentrapportering möjliggjorts. Det andra exemplet gäller Guillain Barré symptom efter meningitvaccin, där man fick några få rapporter från vaccinatörer mot 50, varav 27 kunde bekräftas av expertis, från konsumenterna.

Ett exempel på konsumentrapportering inom svensk sjukvård är den s.k. dopingjouren, som inrättades 1993 av Folkhälsoinstitutet vid Huddinge sjukhus. Hit kan konsumenter rapportera biverkningar av anabola steroider och andra dopingmedel. Biverkningsrapporterna till dopingjouren omfattade under perioden 1996-2000 hela 10.800 biverkningar från 3.630 konsumenter. Som jämförelse kan nämnas att WHO:s databas endast innehåller 166 rapporter under perioden 1996-1999 (AC Eklöf och medarbetare, Eur. J. Clin Pharmacol, 2003, 59, 571-577). Bland de förra rapporterna döljer sig sannolikt ett stort antal "placebobiverkningar" men diskrepansen mellan officiella data och konsumentdata är en tankeställare. Det bör här understrykas att nya metoder, som redovisats i en doktorsavhandling av Andrew Bates (2003) och som utgår från RBC i Umeå och WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring i Uppsala, numera kan användas för att söka skilja mellan äkta och oäkta biverkningar.

I Sverige har KILEN-(konsumentinstitutet Läkemedel och Hälsa) erfarenheter från konsumentrapportering av läkemedelsproblem sedan 1995. Vid mitt besök där (Lena Westin och Jan Albinsson) framkom att Kilens klienter nästan undantagslöst först sökt information och hjälp från den officiella sjukvården. I den mån man över huvudtaget fått kontakt med sjukvården har klienterna ofta upplevt oförståelse för sina problem. KILEN:s båda chefer arbetade ursprungligen inom RFHL med missbruksfrågor, vilket förklarar att arbetet hittills fokuserat på problem med psykofarmaka. KILEN har f.n. cirka 125 konsumentsamtal i veckan. Antalet frågor per preparat (främst psykofarmaka) finns registrerade i en databas, som dock ej är direkt avsökbar för extern expertis.

Hittills har inget utbyte av fall-rapporter mm skett med t ex Läkemedelsverket eller annan medicinsk expertis. KILEN uppger att man gärna skulle föra en sådan dialog med Läkemedelsverket.

Jag har under utredningens gång övertygats om att det nu är hög tid för sjukvården själv att bereda patienter med biverkningsproblem sakkunnig hjälp. Den normala gången bör vara att patienter som oroar sig för sin läkemedelsbehandling, rätt eller fel, först vänder sig till sin egen läkare. Med den diskontinuitet mellan läkare, och patient som idag råder inom sjukvården är detta dock lättare sagt än gjort. Sjukvårdsupplysningen saknar idag läkemedelskompetens och apotekens informationsservice är produkt- snarare än problemorienterad. Mitt förslag är därför att de regionala biverkningscentra inleder en försöksverksamhet med konsumentrapportering. En modell för verksamheten kan vara dopingjouren, som replierar på sjuksköterskor med särskild skolning i farmakologi och biverkningslära. Dessa sjuksköterskor måste arbeta i en miljö med nära tillgång till kliniska läkemedelse experter. Patienterna skall i tillämpliga fall hänvisas till den behandlingsansvarige läkaren. Patientrapporterna skall regelbundet bedömas ur medicinsk synvinkel och bedömningarna rapporteras i aggregerad form till Läkemedelsverket.

LÄKEMEDELSVERKETS SAMVERKAN I BIVERKNINGSFRÅGOR MED ANDRA MYNDIGHETER OCH ORGANISATIONER

Jag har under utredningen fört diskussioner med läkemedelsansvariga chefspersoner inom Socialstyrelsen, Landstingsförbundet, Apoteket AB och WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring i Uppsala. Samtliga organisationer vidimerar sin önskan att fördjupa samarbetet med Läkemedelsverket i biverkningsfrågor.

Socialstyrelsen

Jag har diskuterat biverkningsfrågor med bl.a. generaldirektör Kerstin Wigzell, överdirektör Bo Lindblom, chefen för tillsynsenheten Catarina Andersson Forsman, chefen för epidemiologiska enheten Måns Rosén samt apotekarna Ingrid Schmidt och Örjan Ericsson inom den tidigare läkemedelsenheten.

Medan Läkemedelsverket har ansvaret för läkemedlens effektivitet och säkerhet har Socialstyrelsen ansvaret för att läkemedel användes på ett korrekt sätt inom sjukvården. Socialstyrelsen har således ett övergripande ansvar för tillsyn, uppföljning och utvärdering av läkemedelsanvändningen som ett led i hälso- och sjukvården, vari inkluderas såväl förskrivning som hantering och konsumtion. Dessa uppgifter faller delvis inom ramen för myndighetens tillsynsfunktion.

Sven-Erik Bergman gjorde under 2002 en översyn av verksamheten vid Socialstyrelsens dåvarande läkemedelsenhet, där han beskrev myndighetens läkemedelsrelaterade uppgifter men ingenting nämns där om läkemedelsbiverkningar. Mina diskussioner med Socialstyrelsen har verifierat att man inte har någon specifik instruktion eller skriftligt formulerad policy för biverkningsfrågor. En viktig funktion är emellertid att utveckla kvalitetsindikatorer för vården. För läkemedelsanvändningen är biverkningsuppföljning en relevant kvalitetsindikator. Den Bergmanska utredningen har resulterat i att läkemedelsfrågorna nu kommer att integreras starkare i socialstyrelsens övriga arbete.

Mitt intryck är att biverkningsfrågorna hittills ej fått den uppmärksamhet inom Socialstyrelsen, som problemen motiverar. I och med att dess läkemedelsenhet nu omorganiserats finns möjligheten att i nära samarbete med Läkemedelsverket stärka denna del av läkemedelsarbetet. Viktiga frågor är bl.a. hur tillsynen av biverkningsrapporteringen bör utformas. De nedan föreslagna kvalitetsboksluten från sjukvården (med

läkemedelsindikatorer) borde kunna tjäna som underlag för sådan tillsyn.

Biverkningsrapporter borde också bli en obligatorisk del i det ordinarie avvikelshanteringssystemet. Vikten av att biverkningsfrågor ges en högre prioritet framgår av att läkemedelsbiverkningar blivit en mycket viktig del av patientsäkerheten inom vården. Till detta kommer att läkemedelsproblem inom sjukvården enligt den f.d. läkemedelsenhetens beräkningar kan svara för en årskostnad på 2 miljarder.

Jag har vid sammanträdena fått möjlighet att diskutera mina förslag till förbättringar av det nationella biverkningsarbetet. Socialstyrelsen menar att förenklad biverkningsrapportering är nödvändig samt att resurser måste finnas för bearbetning och återföring av rapporterna till förskrivarna. Man är positiv till att sjuksköterskor medverkar i rapporteringen samt till att sjukvården tar ansvar för patient- (konsument) rapportering. Denna verksamhet skulle, om den införes som en del av landstingens hälso- och sjukvård, inkluderas i Socialstyrelsens ordinarie tillsynsverksamhet. Socialstyrelsen medverkar gärna till att kontrollera att en sådan konsumentrapportering organiseras och fungerar på landstingsnivå via t ex patientnämnderna. Den f.d. läkemedelsenheten ser gärna att biverkningsproblem med OTC-läkemedel rapporteras från apoteken till de regionala biverkningsenheterna. Man menar vidare att biverkningar av receptläkemedel skulle kunna meddelas samtidigt till förskrivare och RBC. Mitt sammanfattande förslag är att Socialstyrelsen i samarbete med Läkemedelsverket ser över hur arbetet med biverkningsfrågorna kan intensifieras och förbättras. Jag vill på denna plats i utredningen framhålla att f.d. generaldirektören i Socialstyrelsen, tillika f.d. ordförande i Läkemedelsnämnden Barbro Westerholm, också understödjer idén att sjuksköterskor får ett större ansvar i den spontana biverkningsrapporteringen och att läkemedelsfrågorna får en tydligare roll i sjukvårdens kvalitetsarbete. Hon pläderar även för vikten av att få kunnigare konsumenter, inte minst bland pensionärerna.

Landstingsförbundet

Jag har vid sammanträffande med ordf. Lars Isacson, chefen för avdelning för hälso- och sjukvårdspolitik Ellen Hyttsten samt chefen för läkemedelsenheten Margareta Persson föredragit min utredning och dess tentativa förslag.

Landstingsförbundet inser vikten av ett ökat engagemang från sjukvårdens sida i biverkningsfrågor. F.n. finns ringa utbyte av information i sådana frågor med

Läkemedelsverket. Förskrivarna måste få stöd från sin förvaltning för detta arbete. Biverkningsuppföljningen bör bli en del av kvalitetsbokslutet.

Vi enades om två förslag: att Landstingsförbundet utarbetar en policy i biverkningsfrågor samt att Läkemedelsverket och Landstingsförbundet träffas årligen för diskussion av gemensamma strategier.

En viktig grundförutsättning för att bedriva rationell läkemedelsbehandling inbegripet biverkningsprevention är att förskrivarna har tillgång till patientens hela läkemedelslista vid själva förskrivningstillfället. Den Ekbergiska utredningen löser enligt Landstingsförbundet inte detta problem. Jag har sammanträffat med Leif Ekberg för att diskutera hans utredning. ”Ökad patientsäkerhet på läkemedelsområdet – betänkande av utredningen om uppföljning inom läkemedelsområdet” (SOU 2003:5a). Min bedömning är att utredningen haft en juridisk fokusering. Att förbättra biverkningspreventionen på individnivå har ej ingått i direktiven. Man har funnit att det f.n. av juridiska skäl är omöjligt att inrätta ett läkemedelsregister med personnummer på landstingsnivå. Med fungerande teknologi skall det dock (på sikt) bli möjligt för läkaren att få fram patientens läkemedelsutköp vid förskrivningstillfället. Förslaget torde, med välvilja, kunna betraktas som en temporär lösning i avvaktan på en mer slutgiltig läkemedelsjournal. En sådan lösning bårdskar.

Däremot torde utredningen förbättra villkoren för viss läkemedelsepidemiologisk forskning på populationsnivå. Detta är dock sekundärt till patienternas säkerhet i sjukvården.

Apoteket AB

Som framgår av avsnittet om farmaceuternas roll i biverkningsarbetet bedriver Apoteket AB ett omfattande, huvudsakligen produktorienterat arbete med läkemedelsbiverkningar. I detta avsnitt föreslås fortlöpande samarbete mellan Apoteket AB och regionala biverkningscentra vad gäller biverkningar av OTC-läkemedel och naturläkemedel. Om jag rätt uppfattat VD Stefan Carlsson kan detta arbete finansieras inom den s.k. marginalen.

Apoteken har en hittills för biverkningsarbetet outnyttjad kunskap, nämligen om volymen av återlämnade receptförskrivna läkemedel, och en uppfattning om vilka läkemedel som aldrig hämtas ut eller där iteration ej fullföljes. Jag vill därför i detta sammanhang aktivera en idé från Jämtlandsundersökningen av läkemedelsförskrivningen, nämligen att söka utforma ett ”drug acceptance index” (Boethius och Sjöqvist, Brit. J. Clin. Pharmacol 186;22 Suppl 1:19S-26S). Detta skulle fånga upp dels de nya läkemedel (mot kroniska åkommor, t.ex. hypertoni)

som ej itereras (talande för att förskrivaren är missnöjd med preparatet), dels de nya itererade läkemedel, som patienten ej hämtar ut (patienten är missnöjd med läkemedlet) och dels de nya läkemedel, som patienten lämnar tillbaka till apoteket. Detta utvecklingsprojekt bör bedrivas i samarbete mellan farmaceuter och läkemedelsepidemiologisk expertis.

Apoteket AB har genom sin forskningsansvarige Anita Berlin överlämnat andra exempel på möjliga samarbeten med Läkemedelsverket för ytterligare diskussion (Bilaga 10).

WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring

Chefen, professor Ralph Edwards framhåller bl.a. följande punkter vad gäller intensifierat arbete med läkemedelsbiverkningar:

1. Undervisningen i läkemedelslära är globalt undermålig såväl i grundutbildning som efterutbildning av sjukvårdspersonal; och måste radikalt förbättras
2. Ramen för ”pharmacovigilance” måste breddas och inte endast avse allvarliga biverkningar;
3. Sjuksköterskor har en viktig roll, särskilt i slutenvård;
4. Elektronisk rapportering och läkemedelsjournal måste införas i sjukvården;

WHO-centret i Uppsala önskar stärka samarbetet med Läkemedelsverket t ex genom utbyte av personal.

Jag föreslår att ett regelbundet utbyte av information mellan de två organisationerna sker i form av terminsvisa konferenser. Det är vitalt att WHO Genève får information om det svenska biverkningsarbetet direkt från Läkemedelsverket och ej indirekt via Uppsala-centret.

SAMMANFATTNING AV FÖRSLAG TILL FÖRBÄTTRAD BEVAKNING AV LÄKEMEDELSBIVERKNINGAR

Övergripande förutsättningar för rationell läkemedelsbehandling

Det finns två övergripande förutsättningar för att kunna genomföra en rationell behandling med läkemedel. Med rationell avses här att rätt läkemedel ordineras till rätt patient i rätt dos med rätt information och till rätt pris. Rätt läkemedel i rätt dos innebär att läkaren vägt den terapeutiska nyttan mot den risk för biverkningar som ofta finns med moderna läkemedel.

För att finna rätt dos måste den individualiseras efter de effekter och bieffekter, som patienten upplever. En sådan dosinställning kräver i allmänhet att samma läkare undersöker patienten vid olika tillfällen, bedömer symptomen och justerar dosen i samråd med patienten. Täta läkarbyten och annan diskontinuitet i vårdkedjan försvårar i hög grad en individuell dosering.

Den andra förutsättningen är att läkaren har kännedom om alla de läkemedel, som patienten redan behandlas med. Detta är nödvändigt för att undvika dubbelförskrivning och läkemedelsinteraktioner och för att aktivt kunna sätta ut all onödig medicinering. Någon möjlighet att få en sådan överblick av patientens totala medicinering finns ännu inte i sikte men är tekniskt genomförbar redan nu vad gäller receptexpedierade läkemedel.

Förslag till förbättringar (för detaljer se utredning och bilagor)

1. Spontanrapporteringssystemet

- a) Rapporteringen förenklas bl.a. genom att elektronisk rapportering möjliggörs;
- b) Kvalitetskontroll av rapporter och sambandsbedömningar införes;
- c) Återrapporteringen till förskrivare förbättras med fokus på vad som kunde ha gjorts för att undvika dos-beroende biverkningar (typ A);
- d) Biverkningsdiagnoser ger DRG-poäng;
- e) Nya grupper i sjukvården förutom förskrivare av läkemedel får rapportera: sjuksköterskor rapporterar biverkningar av receptförskrivna läkemedel tillsammans med patientansvarig läkare; farmaceuter rapporterar biverkningar av receptfria läkemedel och naturläkemedel till regionala biverkningscentra.

- f) Decentraliseringen av biverkningsrapporteringen bibehålles
2. Forsknings- och utvecklingsprojekt samordnas mellan Biverkningsenheten och RBC. En gemensam FOU-grupp prioriterar mellan projekten;
 3. Journalföringen i sjukvården skall även innefatta uppföljning av läkemedelsbehandlingen och läkemedelsjournal skall finnas för varje patient;
 4. Särskilda specialistmottagningar för patienter med läkemedelsbiverkningar inrättas vid de regionala biverkningscentra (RBC);
 5. Universitetssjukhusen rapporterar årligen till RBC de biverkningar som föranleder inläggning av patienter;.
 6. Patient- (konsumentrapportering) av biverkningar möjliggörs via RBC.
 7. Radikalt förbättrad undervisning om läkemedelsbiverkningar införs på grund- och vidareutbildningsnivå för såväl läkare som sjuksköterskor.
 8. Samarbete inleds med Socialstyrelsen om utformningen av tillsynsverksamheten för biverkningsarbetet och läkemedelsfrågorna ges en större betydelse i sjukvårdens kvalitetsarbete; läkemedelsbiverkningar redovisas i avvikelshanteringssystemet.
 9. Samarbete inleds med Apoteket AB om farmaceuternas roll i biverkningsarbetet och om ökat informationsutbyte.
 10. Samarbete inleds med Landstingsförbundet om sjukvårdshuvudmännens ansvar för biverkningsproblemet på följande punkter: läkemedelskommittéernas instruktion skall inkludera aktiv biverkningsprevention; införande av elektroniska förskrivningsstöd med läkemedelslista; biverkningsarbetet blir en obligatorisk del i kvalitetsbokslutet.
 11. Gemensam policy för biverkningsarbetet utformas mellan Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Landstingen och Apoteket AB.

Som framgår av utredningen och dess bilagor är samtliga förslag väl förankrade inom berörda organisationer och bland förskrivarna av läkemedel. I detta material finns många andra idéer för ytterligare diskussion och överväganden. Generellt har jag som utredare mötts av ett överraskande stort engagemang i biverkningsfrågan. Samtliga parter är beredda att samarbeta med Läkemedelsverket för att uppnå en säkrare läkemedelsbehandling.

Stockholm i november 2003

Folke Sjöqvist

Professor emeritus i klinisk farmakologi

