

Melding av legemiddelbivirkninger fra pasienter 2010–13

BAKGRUNN Pasienter i Norge har siden 1. mars 2010 hatt mulighet til å melde bivirkninger til Statens legemiddelverk. Formålet med denne studien var å kartlegge disse bivirkningsmeldingene.

MATERIALE OG METODE Innholdet i bivirkningsmeldinger mottatt fra pasienter i perioden fra 1. mars 2010 til og med 31. desember 2013 ble klassifisert ut fra alder, kjønn, mistenkt legemiddel og mistenkt bivirkning. Deretter ble funnene i pasientmeldingene sammenliknet med bivirkningsmeldinger fra helsepersonell i samme tidsperiode.

RESULTATER I den aktuelle tidsperioden ble det mottatt 755 meldinger fra pasienter og 9 629 meldinger fra helsepersonell. Aldersgruppen 20–39 år var oftest representert i pasientmeldingene. I meldingene fra helsepersonell var den største aldersgruppen 0–9 år, etterfulgt av gruppen 60–69 år. I pasientmeldingene var legemidler som virker på nervesystemet, og fremfor alt psykofarmaka og analgetika, vanligst, mens vaksiner dominerte i meldingene fra helsepersonell. Psykiske og nevrologiske bivirkninger var vanligst i meldingene fra pasienter, mens generelle symptomer og lokale reaksjoner var vanligst i meldingene fra helsepersonell. I alt 74 ulike bivirkningssymptomer ble kun meldt av pasienter og ikke av helsepersonell.

FORTOLKNING Bivirkningsmeldinger fra pasienter skiller seg fra helsepersonellmeldingene. Dette tyder på at ordningen med pasientmeldinger fungerer som et supplement til meldingene fra helsepersonell.

Legemiddelbivirkninger fører ofte til plager og ubehag hos pasientene, og noen ganger til sykehusinnleggelse, alvorlig sykdom og død. En metaanalyse fra 2008 basert på internasjonale data viste at 6,3 % av alle innleggelser av voksne pasienter (17–60 år) i sykehus var assosiert med bivirkninger (1). Hos pasienter over 60 år var det tilsvarende tallet 10,7%. Bivirkninger antas å koste det norske samfunnet minst 300–400 millioner kroner årlig (2).

Før et legemiddel godkjennes og kan markedsføres må legemiddelmyndighetene vurdere dets nytte og risiko. Denne vurderingen gjøres i all hovedsak på grunnlag av kliniske studier, som oftest utført på et begrenset antall selekterte pasienter som behandles i relativt kort tid. Slike studier vil påvise vanlige bivirkninger, mens sjeldne bivirkninger ofte ikke gir seg til kjenne før etter lengre tids bruk hos større grupper uselekterte pasienter. Det er derfor viktig at legemidler overvåkes etter markedsføringstidspunktet (3). Selv om epidemiologiske studier kan være nyttige i så henseende, er disse ressurskrevende og i hovedsak egnet for hypotese-testing. Spontanrapporteringssystemet for legemiddelbivirkninger er myndighetenes viktigste verktøy for å oppdage signaler om ukjente bivirkninger. Dette er den eneste ordningen som overvåker alle legemidler i hele markedsføringstiden. Epidemiologiske og kliniske studier etter markedsføring er et viktig supplement til spontanrapporteringssystemet (4).

I Norge har leger og tannleger siden 1979 hatt plikt til å melde fra ved mistanke om sammenheng mellom en reaksjon og bruk av et legemiddel når bivirkningen er dødelig, livstruende, har gitt varige alvorlige følger eller er ny eller uventet. Leger oppfordres også til å melde mindre alvorlige bivirkninger. Annet helsepersonell som helsesøstre, jordmødre og farmasøyter kan også melde bivirkninger, men har ikke meldeplikt. I tillegg har legemiddelindustrien rapporteringsforpliktelser. Statens legemiddelverk har det overordnede ansvar for bivirkningsdata i Norge og videresender data til internasjonale bivirkningsdatabaser hos Verdens helseorganisasjon (WHO) og Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (5).

Å gi pasienter muligheten til å melde bivirkninger er både av EU-kommisjonen og en rekke enkeltland sett på som en måte å forbedre legemiddelovervåkingen på (6). Underrapportering fra helsepersonell er et velkjent fenomen (7) og pasientmeldingene kan derfor utgjøre en viktig tilleggsressurs til helsepersonellmeldingene (8).

I Norge har pasienter hatt mulighet til å melde mistenkte bivirkninger til Legemiddelverket siden 1. mars 2010. Pasientmeldingene fylles ut elektronisk via et skjema i Altinn og det kreves innlogging ved hjelp av elektronisk ID (9). Pårørende kan melde på vegne av sine nærmeste. Pasientmeldingene er ikke personidentifiserbare og man har derfor ikke mulighet til å innhente tilleggsinformasjon i ettertid.

Kamilla Fjermeros
Maren C. Frogner Werner
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Pernille Harg
Hilde Samdal
Seksjon for legemiddelovervåking
Statens legemiddelverk

Lars Slørdal
Olav Spigset
olav.spigset@legemidler.no
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
og
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

Artikkelen er basert på en studentoppgave ved Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

e-tab 3 og e-tab 5 finnes i Tidsskriftets elektroniske utgaver

HØVEDBUDSKAP

Pasienter melder andre bivirkninger og mistenker andre legemidler enn helsepersonell

Pasienter rapporterer oftest psykiske og nevrologiske bivirkninger fra legemidler som virker på nervesystemet

Leger bør kjenne til at pasienter har mulighet til å melde bivirkninger direkte til legemiddelmyndighetene, og ved behov gi informasjon om ordningen

I Norge er pasientmeldesystemet relativt nytt, og med unntak av en begrenset gjennomgang av de 150 første rapportene utført av Legemiddelverket i 2010 (10), er det ikke gjort noen systematiske undersøkelser av pasientmeldingene. Målet med denne studien var å karakterisere bivirkningsmeldingene fra pasienter mottatt etter at ordningen trådte i kraft 1. mars 2010, og å sammenlikne pasientmeldingene med bivirkningsmeldinger fra helsepersonell i den samme tidsperioden.

Materiale og metode

Alle bivirkningsmeldingene i Norge, både fra helsepersonell, pasienter og andre, samles i en felles nasjonal database. Her er meldingene kun tilgjengelig i anonymisert form, men med informasjon om pasientenes alder og kjønn. Alle bivirkninger blir klassifisert i henhold til Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (11), som er et standardisert kodesystem som blant annet brukes for bivirkningsdiagnoser. Systemet er hierarkisk, slik at man kan hente ut data både når det gjelder spesifikke enkelt diagnoser og ut fra hvilket organsystem som er rammet (systemorganklasse). Mistenkte legemidler er klassifisert etter Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-systemet, som er WHO's system for legemiddelklassifisering (12).

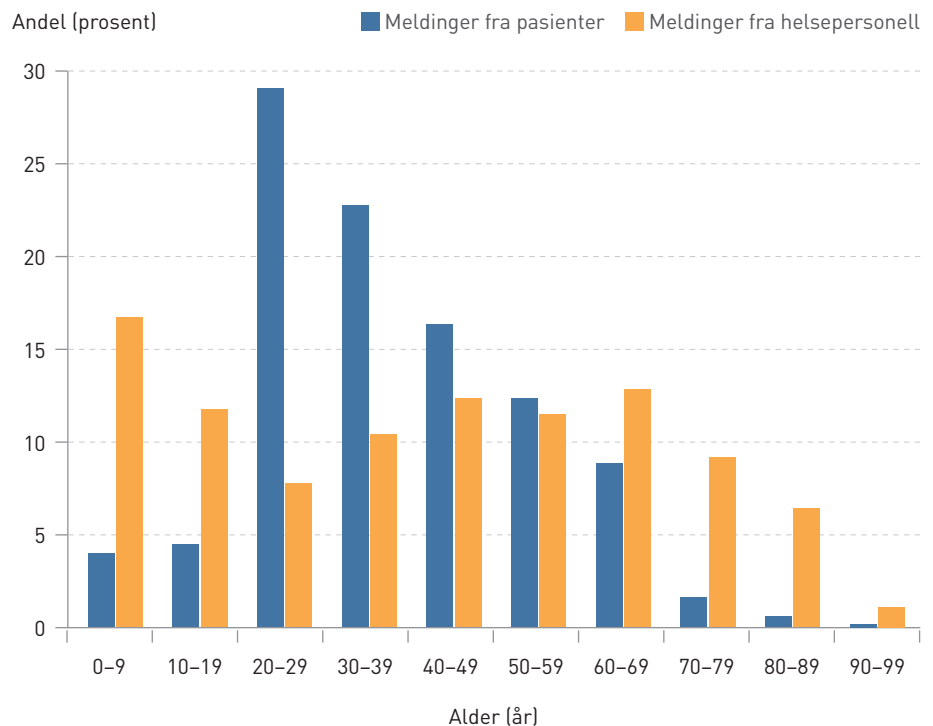
Vi har evaluert meldinger fra perioden 1. mars 2010–31. desember 2013, sortert etter om melderer var pasient eller helsepersonell. Meldinger som primært kom fra legemiddelindustrien (litteraturkasus) eller fra andre (advokater, rettsvesenet m.v.) ble ekskludert. Innholdet i meldingene fra pasientene ble sammenliknet med innholdet i meldingene fra helsepersonell ut fra alder, kjønn, mistenkt legemiddel og bivirkningsdiagnose.

Resultater

I den aktuelle perioden ble det sendt inn totalt 10 384 meldinger fra pasienter og helsepersonell. Av disse var 755 meldinger (7,3%) fra pasienter og 9 629 meldinger (92,7%) fra helsepersonell. Andelen pasientmeldinger var høyest i 2010 med 9,0% – de tre påfølgende årene utgjorde de 6,5–7,2%.

Pasientmeldingene gjaldt kvinner i 63% av tilfellene, mens det tilsvarende tallet for meldingene fra helsepersonell var 58%. Aldersfordelingen er presentert i figur 1. De to største aldersgruppene i pasientmeldingene var 20–29 år og 30–39 år, med henholdsvis 29,1% og 22,7%. I meldingene fra helsepersonell var de to største aldersgruppene 0–9 år (16,8%) og 60–69 år (12,8%).

I pasientmeldingene var det alt i alt inkludert 818 legemidler som man mistenkte hadde ført til en bivirkning, med et gjennomsnitt på 1,1 legemidler per melding. Det til-



Figur 1 Aldersfordelingen hos pasientene som det ble meldt legemiddelbivirkninger fra innenfor spontanrapporteringssystemet. Data bygger på 626 pasientmeldinger og 7 973 helsepersonellmeldinger fra perioden 1. mars 2010 til 31. desember 2013 med kjent alder på pasienten. I 129 pasientmeldinger (17,1%) og 1 656 helsepersonellmeldinger (17,2%) var alder ukjent

Tabell 1 Mistenkte legemidler i spontanrapporterte bivirkningsmeldinger fra pasienter og helsepersonell i perioden 1. mars 2010 til 31. desember 2013. Legemidlene er plassert i grupper basert på ATC-systemet¹ og presenteres i synkende rekkefølge etter frekvensen i pasientrapportene. Ettersom en bivirkningsmelding kan inneholde mer enn ett mistenkt legemiddel, er totalantallet legemidler høyere enn totalantallet meldinger

ATC-gruppe ¹	Meldinger fra pasienter		Meldinger fra helsepersonell	
	Antall	(%)	Antall	(%)
N (Nervesystemet)	269	(32,9)	2 352	(17,9)
J (Antiinfektiver til systemisk bruk)	130	(15,9)	3 743	(28,5)
G (Urogenitalsystem og kjønnshormoner)	86	(10,5)	1 297	(9,9)
C (Hjerte og kretsløp)	80	(9,8)	651	(5,0)
A (Fordøyelsesorganer og stoffskifte)	56	(6,8)	385	(2,9)
R (Respirasjonsorganer)	50	(6,1)	217	(1,7)
M (Muskler og skjelett)	49	(6,0)	510	(3,9)
D (Dermatologiske sykdommer)	27	(3,3)	104	(0,8)
L (Antineoplastiske og immunmodulerende midler)	20	(2,4)	2 174	(16,5)
B (Blod og bloddannende organer)	16	(2,0)	912	(6,9)
Annet	35	(4,3)	802	(6,1)
Total	818	(100)	13 147	(100)

¹ Anatomical Therapeutic Chemical-systemet, som er WHO's system for legemiddelklassifisering

Tabell 2 De 20 hyppigst mistenkte legemidlene basert på spontanrapporterte bivirkningsmeldinger fra pasienter i perioden 1. mars 2010–31. desember 2013 (n = 818)

ATC-kode	Generisk navn	Antall	(%)
J07BB02	Vaksine, influensa, rensset antigen	54 ¹	(6,6)
N06AB10	Escitalopram	25	(3,1)
N05AH04	Kvetiapin	20	(2,4)
N06BA04	Metylfenidat	20	(2,4)
G03AC09	Desogestrel	19	(2,3)
N03AX09	Lamotrigin	17	(2,1)
C10AA01	Simvastatin	17	(2,1)
N02AX02	Tramadol	13	(1,6)
N03AX16	Pregabalin	12	(1,5)
N02AA59	Kodein, kombinasjoner	12	(1,5)
D10BA01	Isotretinoin	11	(1,3)
G03AA07	Levonorgestrel og etinyløstradiol	11	(1,3)
J01CE02	Fenoksymetylpenicillin	10	(1,2)
M01AB05	Diklofenak	10	(1,2)
N07BA03	Vareniklin	10	(1,2)
N06AX16	Venlafaksin	9	(1,1)
M01AE01	Ibuprofen	9	(1,1)
R06AE07	Cetirizin	9	(1,1)
C09CA06	Kandesartan	8	(1,0)
C10AA05	Atorvastatin	8	(1,0)

¹ Av disse var 47 (5,7 %) meldt på vaksine mot pandemisk influensa A (H1N1) (preparatet Pandemrix)

svarende tallet for helsepersonell var 13 147, dvs. 1,4 legemidler per melding. Fordelingen av mistenkte legemidler var forskjellig i de to gruppene (tab 1). Klart vanligst fra pasienter var meldinger om midler tilhørende ATC-gruppe N (nervesystemet), dominert av psykofarmaka og analgetika. I meldingene fra helsepersonell var midler i gruppe J (antiinfektiver til systemisk bruk), og i all hovedsak vaksiner, vanligst.

En oversikt over de 20 hyppigst mistenkte legemidlene i pasientmeldingene er vist i tabell 2. Fra helsepersonell ble livmorinnlegg med progestogen oftest meldt som mistenkt legemiddel (7,4 %), fulgt av influensavaksine (5,1 %), kombinasjonsvaksine mot difteri, tetanus, kikhoste, *Haemophilus influenzae* og poliomyelitt (4,1 %), pneumokokkvaksine (3,9 %) og vaksine mot humant papillomvirus (2,7 %). Av øvrige legemidler i helsepersonellgruppen utgjorde antikoagulantia, platehemmere, biologiske legemidler og cytotatika flertallet av topp 20-midlene. Kun ett legemiddel, influensavaksine, var

blant de 20 hyppigst mistenkte legemidlene i begge meldergruppene.

I alt 2 198 bivirkninger ble meldt fra pasienter, noe som tilsvarer et gjennomsnitt på 2,9 bivirkninger per melding. Tilsvarende ble det meldt 28 558 bivirkninger fra helsepersonell, noe som gir et gjennomsnitt på 3,0 bivirkninger per melding. De fem hyppigst involverte systemorganklassene var de samme for pasienter og helsepersonell, men den innbyrdes rekkefølgen var forskjellig (e-tab 3). I pasientmeldingene var nevrologiske og psykiske bivirkninger vanligst, mens helsepersonell oftest meldte bivirkninger i klassen generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet.

Tabell 4 viser de 20 hyppigst meldte enkeltbivirkningene fra pasienter. I meldingene fra helsepersonell var feber (2,9 %), kvalme (2,3 %), hodepine (1,9 %), uslett (1,8 %), svimmelhet (1,8 %) og tretthet (1,6 %) vanligst. Av de vanligste bivirkningene meldt av pasienter var verken angst, øvre magesmerter, muskelsmerter, diaré, leddsmerter eller depre-

sjon blant de 20 hyppigst meldte bivirkningene fra helsepersonell. I alt var det 74 ulike bivirkningssymptomer som kun ble meldt av pasienter og ikke av helsepersonell. Et utvalg av disse, med tilhørende legemiddel, er vist i e-tabell 5.

Diskusjon

Hovedfunnet i denne studien er at bivirkningsmeldingene fra pasienter skiller seg fra helsepersonellmeldingene. Resultatene stemmer overens med det som er vist i tilsvarende studier fra andre land (8, 13, 14). I både en nederlandsk (8) og en dansk studie (13) fant man at pasienter meldte andre bivirkninger og mistenkte andre legemidler enn det helsepersonell gjorde. I den nederlandske studien (8) og i en studie fra Storbritannia (14) fant man at de bivirkningene som pasientene meldte gjennomgående var langt mindre alvorlige enn dem som ble meldt fra helsepersonell. Den lavere alvorlighetsgraden samsvarer med våre funn, der det fortrinnsvis var lettere bivirkninger som ble meldt fra pasientene (tab 4), selv om også enkelte alvorlige tilstander ble meldt (e-tab 5).

I den danske studien (13) utgjorde pasientmeldingene 7 % av totalantallet det første året etter at pasientrapportering var innført. Andelen økte til 11 % to år senere. Dette er omtrent det samme som i vårt materiale, der pasientrapportene utgjorde 9,0 % det første året mens andelen i de tre påfølgende årene var 6,5–7,2 %. I studiene fra Nederland og Storbritannia var andelen pasientmeldinger høyere, henholdsvis 19 % og 20 % (8, 14). Den høye prosentandelen i Nederland er blitt forklart med at det etter innføringen ble satt i gang en storstilt informasjonskampanje rettet mot pasientene (8). Noe tilsvarende er hittil ikke gjort i Norge.

I vårt materiale var aldersfordelingen i pasientmeldingene forskjellig fra aldersfordelingen i helsepersonellmeldingene, med flest pasientmeldinger fra aldersgruppene 20–29 år og 30–39 år. Dette kan skyldes at pasienter i denne alderen har lavere terskel for å ta i bruk internettbaserte meldesystemer, mens eldre pasienter i større grad støtter seg til helsepersonell for å melde bivirkninger. Med tanke på at det er eldre som i størst grad rammes av bivirkninger, vil data fra norske pasientmeldinger alene i liten grad være et verktøy for å oppdage signaler om bivirkninger som hovedsakelig rammer eldre. Dette vil trolig endre seg, ettersom de som nå er vant til å bruke internett med tiden vil utgjøre en stadig større andel av den eldre befolkningen. Den høye andelen meldinger fra helsepersonell om pasienter i alderen 0–9 år skyldes bivirkningsrapportering i forbindelse med barnevaksinasjonsprogrammet (15).

I både pasient- og helsepersonellmeldin-

Tabell 4 De 20 hyppigst mistenkte bivirkningene basert på spontanrapporterte bivirkningsmeldinger fra pasienter i perioden 1. mars 2010–31. desember 2013 (n = 2198)

Bivirkning	Antall	(%)
Kvalme	76	(3,5)
Tretthet	76	(3,5)
Hodepine	74	(3,4)
Svimmelhet	73	(3,3)
Angst	46	(2,1)
Magesmerter, øvre	42	(1,9)
Muskelsmerter	41	(1,9)
Diaré	39	(1,8)
Leddsmarter	39	(1,8)
Depresjon	37	(1,7)
Vektøkning	36	(1,6)
Kløe	34	(1,5)
Feber	30	(1,4)
Utslett	30	(1,4)
Munntørrhet	27	(1,2)
Hjertebank	25	(1,1)
Søvnløshet	25	(1,1)
Oppkast	24	(1,1)
Pustebesvær	21	(1,0)
Selv mordstanker	20	(0,9)

gene var det flest kvinner. Liknende funn er beskrevet i studiene fra Nederland (8) og Storbritannia (14). En forklaring kan være at kvinner bruker flere legemidler enn menn, men det kan også skyldes at kvinner er mer følsomme for bivirkninger (16). Hva gjelder norske forhold kan det være en faktor at det var spesielt mange rapporter på prevensjonsmidler, både p-piller og hormonspiral. En annen mulig forklaring kan være at kvinner i større grad enn menn har et ønske om å kommunisere sine bivirkninger videre, enten det er direkte via pasientrapporteringssystemet eller til helsepersonell.

Både pasienter og helsepersonell meldte hyppigst bivirkninger knyttet til legemidler i ATC-gruppe N (nervesystemet) og J (antiinfektiver til systemisk bruk). Samlet sett utgjorde ATC-gruppe J, som også inkluderer vaksiner, den klart hyppigst mistenkte legemiddelgruppen. Helt siden Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet innledet sitt samarbeid om vaksinebivirkninger i 2008,

har denne gruppen vært dominerende. Dette skyldes særlig det høye antallet meldinger knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet, der helsesøstre ofte melder milde bivirkninger som faller utenfor kravene om meldingsplikt. I tillegg utgjør influensavaksineringen i 2009/2010 (5), da 2,2 millioner nordmenn ble vaksinert mot pandemisk influensa A(H1N1), et betydelig bidrag (15, 17). Hele 5,7% (n = 47) av pasientmeldingene i vår studie omhandlet pandemivaksinen Pandemrix, som dermed var det hyppigst innmeldte enkeltpreparatet.

Fra helsepersonell var det bivirkninger av livmorinnlegg med progestogen (hormonspiralen Mirena) som ble mistenkt flest ganger, med til sammen 971 meldinger. Dette skyldes at kvinner som bruker Mirena inngår i et spesielt oppfølgingsprogram der helsepersonell meldte via produsenten (15). I de fleste tilfellene dreide meldingene seg om prosedyremessige komplikasjoner med spiralen, som problemer med å sette den inn og endring av leie etter innsetting, og altså ikke bivirkninger som skyldtes selve virkestoffet (15).

Pasientene meldte flest psykiske og nevrologiske bivirkninger, mens helsepersonell oftest meldte bivirkninger som klassifiseres under generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet. Disse resultatene stemmer godt overens med tidligere studier (18, 19). En mulig forklaring på at pasientene oftere melder bivirkninger fra disse gruppene kan være at det gjerne er subjektive komponenter som dominerer. Pasienter kan ha et annet syn enn helsepersonell på hva som er en viktig bivirkning. Man kan for eksempel spekulere i om symptomer som påvirker livskvaliteten, som angst og søvnløshet, oppfattes å ha høyere alvorlighetsgrad blant dem som rammes enn hos helsepersonell. Det har også vært foreslått at psykiske bivirkninger kan være vanskelige å ta opp med helsepersonell og derfor oftere meldes av pasienten selv (8). Således kan pasientmeldesystemet bidra til å samle inn informasjon om bivirkninger pasienten ellers ville holdt for seg selv. I tillegg kan pasienten selv ha bedre forutsetninger for å identifisere denne typen bivirkninger siden legen sjeldnere spør eksplisitt om slike symptomer (7).

En studie som vår, som går over et begrenset tidsrom, vil påvirkes av enkeltlegemidler og bivirkninger som var aktuelle i den studerte tidsperioden, men som ikke nødvendigvis er like aktuelle i dag. Et eksempel på dette er influensavaksinen Pandemrix, som var mistenkt legemiddel i svært mange meldinger i 2010. Slike forhold er også kjent fra tidligere studier (8). Dette illustrerer at forekomsten av ulike bivirkninger påvirkes av hvilke legemidler som brukes mest og hvilke som er nye, er under spesiell overvåking eller som det på annen måte har vært blest om i den

tidsperioden som studien er utført. I en tilsvarende studie gjennomført i dag ville sannsynligvis andre legemidler dominere.

Denne gjennomgangen viser at pasientmeldingene skiller seg fra helsepersonellmeldingene på flere områder: Pasientene tilhører andre aldersgrupper og mistenker andre bivirkninger og andre legemidler enn det helsepersonell gjør. På bakgrunn av disse funnene ser det ut til at pasientmeldingene kompletterer helsepersonellmeldingene. Hvor stor nytteverdi ordningen har for legemiddelovervåkingen i Norge, lar seg ikke fastslå ut fra denne studien. Ordningen kan ha berettigelse i kraft av å føre til at det blir meldt bivirkninger som man ellers ikke hadde fått kjennskap til.

Kamilla Fjermeros (f. 1990)

er medisinstudent.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Maren C. Frogner Werner (f. 1990)

er medisinstudent.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Pernille Harg (f. 1975)

er cand.pharm. og seniorrådgiver.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Hilde Samdal (f. 1975)

er master i farmasi og seniorrådgiver.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Lars Slørdal (f. 1955)

er professor i farmakologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Olav Spigset (f. 1963)

er overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital og professor i klinisk farmakologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han var leder av Bivirkningsnemnda i perioden 2006–12 og mottar honorar fra Legemiddelverket for å være fagredaktør for interaksjonsmodulen i FEST.

Litteratur

1. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017–25.
2. Harg P, Lislevand H, Buajordet I et al. Bivirkningsrapportering og legemiddelovervåking. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 331–2.
3. Statens legemiddelverk. Legemiddelovervåking. <http://legemiddelverket.no/Bivirkninger/legemiddelovervaaking/Sider/default.aspx> [2.11. 2014].
4. Statens legemiddelverk. Metoder innen legemiddelovervåking. [www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/legemiddelovervaaking/Metoder/Sider/default.aspx](http://legemiddelverket.no/Bivirkninger/legemiddelovervaaking/Metoder/Sider/default.aspx) [2.11. 2014].
5. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2012. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkningsrapporten-2012.aspx [2.11. 2014].
6. van Hunsel F, Härmark L, Pal S et al. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey. *Drug Saf* 2012; 35: 45–60.
7. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M et al. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 148–56.
8. de Langen J, van Hunsel F, Passier A et al. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf* 2008; 31: 515–24.
9. Statens legemiddelverk. Bivirkningsmelding for pasienter. http://legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/pasientmelding/Sider/default.aspx [2.11. 2014].
10. Samdal H, Harg P, Simensen A et al. Pasientrapportering av legemiddelbivirkninger – hva inneholder de 150 første meldingene? Oslo: Statens legemiddelverk, 2010.
11. MedDRA. How to use MedDRA. www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english [02.11. 2014].
12. World Health Organization. ATC – structure and principles, 2011. www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ [2.11. 2014].
13. Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf* 2009; 32: 1067–74.
14. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC et al. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf* 2010; 33: 775–88.
15. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2013 – hva kan vi lære? www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkningsrapport-for-2013---hva-kan-vi-laere.aspx [2.11. 2014].
16. Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 95–104.
17. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2010. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkningsrapport-for-2010.aspx [2.11. 2014].
18. Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review. *Drug Saf* 2012; 35: 807–18.
19. Hazell L, Cornelius V, Hannaford P et al. How do patients contribute to signal detection?: A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf* 2013; 36: 199–206.

Mottatt 6.11. 2014, første revisjon innsendt 11.1. 2015, godkjent 16.1. 2015. Redaktør: Are Brean.