

Aina Aalvik

Kvalitetsforskjeller mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger

Alvorlige bivirkningsmeldinger innsendt av helsepersonell

Masteroppgave i Farmasi
Veileder: Hanne Fiskvik Fleiner
Medveileder: Hilde Samdal
Mai 2022

Aina Aalvik

Kvalitetsforskjeller mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger

Alvorlige bivirkningsmeldinger innsendt av
helsepersonell

Masteroppgave i Farmasi
Veileder: Hanne Fiskvik Fleiner
Medveileder: Hilde Samdal
Mai 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Innledning

Helsepersonell kan melde bivirkningsmeldinger på to måter i Norge; på papir eller elektronisk. Graden av innhold av nyttig og relevant informasjon i en bivirkningsmelding har noe å si for kvaliteten av en melding, noe som igjen har betydning for det påfølgende arbeidet med meldinger som del av legemiddelovervåkingen. Hensikten med denne undersøkelsen er derfor å se på kvalitetsforskjeller mellom alvorlige papirmeldinger og elektroniske meldinger fra helsepersonell, samt se hvilken påvirkning på kvalitet tilstedeværelse av vedlegg i en melding har.

Metode

Det benyttes to ulike metoder i undersøkelsen. Metode 1 er en modifisert versjon av det originale verktøyet «vigiGrade» utviklet ved Uppsala Monitoring Centre (UMC). Meldingene vil vurderes ut ifra kvalitetsparameterne «gjennomsnittlig poengsum» og «andel veldokumenterte meldinger (meldinger med poengsum > 0,8)». Metode 2 er en sammensatt metode av diverse tilleggsdimensjoner. Metoden vil vurdere andel meldinger som inneholder tilstrekkelig informasjon basert på ulike kriterier, for hver enkelt tilleggsdimensjon. Det utføres statistiske analyser for å avklare eventuelle forskjeller i kvalitet mellom papirmeldingene og de elektroniske meldingene, samt at det foretas statistiske analyser på meldinger med vedlegg versus tilsvarende meldinger uten vedlegg. Type melder og vedlegg, der det er aktuelt, blir også registrert. Metodene er benyttet på et utvalg bivirkningsmeldinger som er klassifisert som «alvorlige».

Resultater

Papirmeldingene viste seg å være av statistisk signifikant bedre kvalitet for seks av tilleggsdimensjonene i Metode 2, sammenlignet med de elektroniske meldingene. I tillegg var papirmeldinger med vedlegg av statistisk signifikant bedre kvalitet enn papirmeldinger uten vedlegg, for kvalitetsparameterne i både metode 1 og 2. Det ble ikke funnet statistisk signifikante forskjeller mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger med tanke på kvalitetsparameterne i metode 1. Konklusive resultater rundt hva type melder og type vedlegg har å si for kvalitet foreligger ikke.

Diskusjon

Forskjeller i utforming av meldeskjemaene, og ulik mulighet for å legge ved vedlegg, kan være en årsak til kvalitetsforskjeller mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger ved metode 2. Endringer i det elektroniske meldesystemet som øker antall vedlegg som sendes inn vil kunne være av verdi for å øke kvaliteten, basert på at vedleggene er en årsak til bedre kvalitet hos papirmeldingene. En mulig årsak til at det ikke ble funnet signifikante forskjeller mellom gruppene i metode 1, kan være at informasjonen som sees på etterspørres i strukturerte felter ved meldemåtene.

Abstract

Introduction

In Norway, health professionals can report adverse events in two ways; on paper or electronically. The degree of useful and relevant information in a spontaneous adverse event report matters for the quality of the report, which in turn is important for the subsequent work with spontaneous reports as part of the pharmacovigilance. The purpose of this study is therefore to look at quality differences between serious adverse event reports on paper and electronic reports from health personnel, as well as assessment of how the presence of attachments impact the quality of the reports.

Method

Two different methods are used in this survey. Method 1 is a modified version of the original tool «vigiGrade» developed at Uppsala Monitoring Centre (UMC). The spontaneous adverse event reports will be assessed on the basis of the quality parameters «average completeness score» and «proportion of well-documented reports (reports with a score > 0.8)». Method 2 is a complex method of various additional dimensions. The method will assess the proportion of reports that contain sufficient information based on different criteria, for each additional dimension. Statistical analyses are performed to clarify any differences in quality between the paper reports and the electronic reports, and statistical analyses are performed on paper reports with attachments versus paper reports without attachments. The type of reporter and attachments, where applicable, are also registered. The methods are used on spontaneous reports that are classified as "serious".

Results

The paper reports turned out to be of statistically significantly better quality for six of the dimensions in Method 2, compared with the electronic reports. In addition, paper reports with attachments were of statistically significantly better quality than paper reports without attachments, for the quality parameters in both method 1 and 2. No statistically significant differences were found between paper reports and electronic reports with regard to the quality parameters in method 1. Conclusive results on how type of reporter and type of attachment impacts quality is not available in this survey.

Discussion

Differences in the design of the report forms, and different possibilities for attaching attachments, can be a reason for quality differences seen between paper reports and electronic reports in method 2. Changes in the electronic report system that increases the number of attachments submitted may be of value to increase the quality, based on the fact that the attachments are a reason for better quality for the paper reports. A possible reason why no significant differences were found between the groups in method 1, may be that the information assessed in the method is requested in structured fields in both the reporting methods.

Forord

Jeg visste helt fra jeg så muligheten til å skrive denne oppgaven, at det var noe jeg kunne tenke meg å se nærmere på, og jeg føler meg veldig heldig som har fått muligheten til å skrive denne oppgaven. Dette har vært en veldig lærerik og krevende prosess. Jeg har fått innblikk i en del av farmasien som jeg ikke hadde fått uten denne oppgaven, og jeg tror og håper at jeg vil ha nytte av dette i arbeidslivet i fremtiden.

Jeg har en rekke flotte mennesker å takke fra denne prosessen. Først og fremst vil jeg takke min hovedveileder Hanne F. Fleiner for helt fantastisk og engasjert veiledning og støtte fra start til slutt. Gjennom disse månedene har jeg fått utrolig verdifull hjelp, og jeg har lært så mye av deg. Jeg ønsker også å takke veileder Hilde Samdal for kjempegod hjelp, kommentarer til oppgaven og for at du har svart på mine små og store spørsmål. Takk for alt du har ordnet for meg. Ikke minst må jeg takke Melanie R. Simpson for uvurderlig rådgivning, hjelp og kommentarer til statistikk i oppgaven. I tillegg ønsker jeg å takke Birgitta Grundmark for innspill ved metodeutvikling i oppgaven. Jeg vil også takke gjengen i RELIS Midt-Norge for hyggelige avbrekk i lunsjen, egen kontorplass hos dere og at jeg har blitt tatt imot med åpne armer. Jeg føler meg veldig heldig som har fått bli kjent med en så fin gjeng mennesker gjennom denne prosessen.

Jeg må også takke vennene mine for støtte gjennom innspurten, og for at dere har heiet på meg.

Trondheim, 15.05.2022

Aina Aalvik

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	i
Abstract	ii
Forord	iv
Innholdsfortegnelse	v
Forkortelser	vii
1.0 Innledning	1
1.1 Bakgrunn og problemstilling	1
1.2 Spontanrapporteringssystemet.....	2
1.3 Bivirkningsregisteret	3
1.4 Meldemåter	4
1.4.1 Elektronisk meldeskjema.....	4
1.4.2 Papirskjema	4
1.4.3 Ulikheter ved meldemåtene	5
1.5 Legemiddelovervåking	5
1.5.1 WHO's rolle	6
1.6 Saksbehandling av bivirkningsmeldinger	6
1.6.1 Vurdering av årsakssammenheng.....	7
1.7 Krav til en bivirkningsmelding.....	9
1.8 Øke nytteverdi av en bivirkningsmelding.....	9
2.0 Metode	10
2.1 Søkeprosess og litteratur.....	10
2.2 Metode 1	11
2.2.1 vigiGrade-verktøyet.....	11
2.2.2 Bruk av metode 1 (modifisert vigiGrade).....	11
2.2.3 Algoritmer og beregning av poengsum.....	14
2.3 Metode 2	15
2.3.1 Bakgrunn for valg av tilleggsdimensjonene i Metode 2	15
2.3.2 Binært utfall	16
2.3.3 Bruk av metode 2 (tilleggsdimensjoner).....	17
2.3.4 Type melder og vedlegg.....	20
2.4 Kvalitetsparametere	20
2.5 Etikk	21
2.6 Utvalg	21
2.6.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier ved hele utvalget	21
2.6.2 Inklusjons- og eksklusjons-kriterier hos de elektroniske meldingene.....	21
2.6.3 Inklusjons- og eksklusjons-kriterier hos papirmeldingene.....	22
2.6.4 Randomisering.....	22
2.7 Innsamling av data	23
2.8 Statistikk	23
2.8.1 Beregninger på utvalgsstørrelse	23

2.8.2 Statistiske analyser	24
2.9 Validitet og reliabilitet i kvantitative studier	25
3.0 Resultat	27
3.1 Metode 1 (modifisert vigiGrade)	27
3.1.1 Metode 1 vigiGrade (modifisert): Papirmeldinger med/uten vedlegg	29
3.2 Metode 2 «Tilleggsdimensjonene»	30
3.2.1 Metode 2 «tilleggsdimensjoner»: Papirmeldinger med/uten vedlegg	31
3.3 Meldertype	33
3.4 Type vedlegg	35
4.0 Diskusjon	36
4.1 Bruk av metode 1 (modifisert vigiGrade)	36
4.1.1 Metode 1 (modifisert vigiGrade)	36
4.1.2 Resultater fra metode 1 (modifisert vigiGrade)	37
4.2 Bruk av metode 2 «tilleggsdimensjoner»	38
4.2.1 Metode 2 «Tilleggsdimensjoner»	38
4.2.2 Resultater fra metode 2 «tilleggsdimensjonene»	39
4.3 Felles for metode 1 og 2	41
5.0 Konklusjon	43
Referanseliste	45
Vedlegg	48
Vedlegg 1	48
Vedlegg 2	50
Vedlegg 3	54

Forkortelser

LEGEMIDDELVERKET	Statens Legemiddelverk
RELIS	Regionale Legemiddelinformasjonsentre
FHI	Folkehelseinstituttet
EMA	Det Europeiske Legemiddelkontoret
WHO	Verdens Helseorganisasjon
UMC	Uppsala Monitoring Centre
PIDM	Programme for international drug monitoring
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
FDA	Food and Drug Administration
REK	De regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
NSD	Norsk Senter for Forskningsdata

1.0 Innledning

1.1 Bakgrunn og problemstilling

Siden 1.11.2018 har det vært mulig å sende inn bivirkningsmeldinger med det elektroniske meldesystemet (1), via melde.no (2). Inntrykket etter to år med nytt, elektronisk meldesystem av bivirkninger er at de elektroniske meldingene fra helsepersonell er av dårligere kvalitet enn meldinger fra helsepersonell som har blitt, og fortsatt blir, mottatt på papirskjema via post. I «dårligere kvalitet» legges det lavere grad av nyttige og relevante detaljopplysninger samlet sett i meldeskjema og vedlegg. Mindre av slik informasjon i meldingene reduserer dermed kvaliteten av meldingen. Det er ønskelig med best mulig kvalitet på bivirkningsmeldingene som mottas, for å optimalisere det videre arbeidet. (Fleiner HF. Legemiddelrådgiver, Master i farmasi, PhD. RELIS Midt-Norge, Avdeling for klinisk farmakologi, St.Olavs hospital, pers.medd. 23.08.2021)

Hovedproblemstillingen:

Er det forskjeller i kvalitet mellom bivirkningsmeldinger fra helsepersonell som sendes inn på papir og elektronisk?

Hypotesen er at papirmeldinger er av bedre kvalitet enn elektroniske meldinger som sendes inn fra helsepersonell.

Underproblemstilling:

Er vedlegg en årsak til eventuelle forskjeller i kvalitet mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger?

Ved å i denne undersøkelsen identifisere eventuelle kvalitetsforskjeller mellom de to meldemåtene for helsepersonell, kan man videre vurdere om resultatene kan ha betydning for det etterfølgende arbeidet med legemiddelovervåking som gjøres. Som for eksempel å raskere få god kjennskap til bivirkningsprofilen til et legemiddel og sikrere bruk i praksis (3). Statens Legemiddelverk skriver på sine nettsider at elektronisk melding av bivirkninger er foretrukket for helsepersonell (4). Det kan derfor være gunstig om resultatene fra undersøkelsen kan benyttes for å bidra til å optimalisere kvaliteten av meldinger som sendes elektronisk.

Ved gjennomført søk i litteratur (se 2.1) var det tydelig at det ikke forelå mye tidligere forskning som sammenligner kvaliteten mellom originale bivirkningsmeldinger sendt inn elektronisk og på papir. En studie fra Frankrike av Durrieu et al fant ingen assosiasjon mellom kvalitet på informasjonen (om meldingen er veldokumentert, ut ifra studiens bestemte kriterier) og meldemåte; elektroniske meldeskjema, post, email og faks (5). Det er likevel et behov for å se på om de elektroniske meldingene fra helsepersonell er av lavere kvalitet eller ikke i Norge, da vi har et eget meldesystem, som en bakgrunn for igjen å eventuelt kunne forbedre kvaliteten av disse.

1.2 Spontanrapporteringssystemet

Spontanrapporteringssystemet er en hjørnestein innen legemiddelovervåking og oppdagelse av nye bivirkninger etter markedsføring av et legemiddel. Et eksempel på dette er helsepersonell i klinisk praksis som møter pasienter som opplever bivirkninger, der helsepersonellet melder inn tilfellet (6). Et av formålene med systemet er blant annet å oppdage nye, uventede, alvorlige og eventuelt sjeldne bivirkninger som ikke hadde blitt oppdaget på andre måter før markedsføring av legemidlet (7, 8). Bivirkningsmeldinger, såkalte spontanrapporter, er svært viktig for kartlegging av bivirkninger i tillegg til kliniske studier og andre studier på sikkerhet av legemidler (8).

Helsepersonell, privatpersoner og legemiddelfirma kan melde inn bivirkninger til bivirkningsregisteret i Norge. Videre skjer saksbehandling ved en av bivirkningssentrene. Det er tre bivirkningssentre i Norge; Folkehelseinstituttet (FHI), Regionale Legemiddelinformasjonsentre (RELIS) og Statens Legemiddelverk (Legemiddelverket) (7). Når det oppdages en mistenkt bivirkning av et legemiddel, kan privatpersoner melde hendelsen elektronisk via helsenorge.no (9), og helsepersonell kan melde med papirskjema tilgjengelig på legemiddelverkets nettsider (4), eller via det elektroniske meldeskjemaet på melde.no (2).

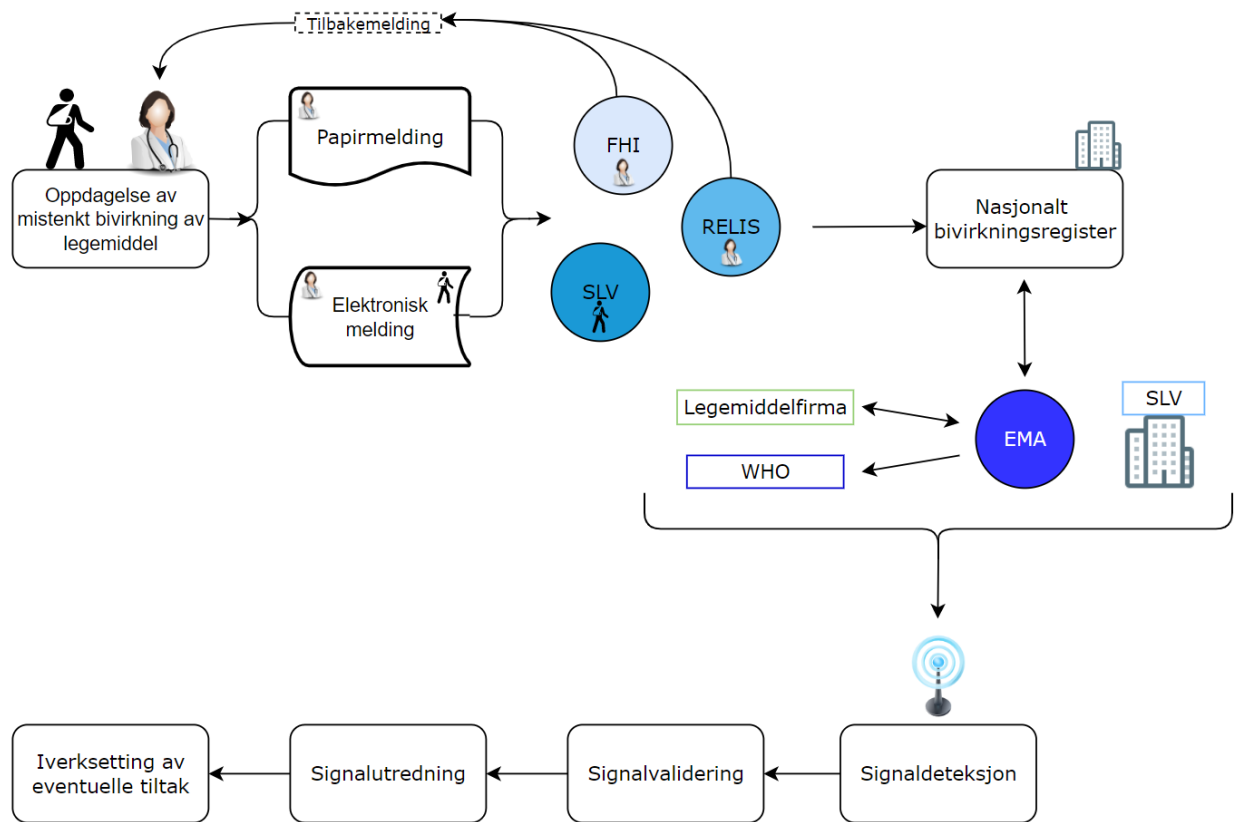
Bivirkningssentrene har ulike ansvarsområder knyttet til saksbehandling av bivirkningsmeldingene som sendes inn. FHI og RELIS behandler meldingene som kommer fra helsepersonell, der FHI har ansvar for behandling av vaksinemeldinger og RELIS behandler meldinger på alle andre legemidler. Legemiddelverket behandler meldingene fra privatpersoner. Det er kun RELIS og FHI som gir tilbakemelding til melder med en vurdering for årsakssammenheng mellom legemiddel og mistenkt bivirkning. Det vil si at det kun gjelder helsepersonell. Privatpersoner får ikke en slik tilbakemelding (7).

Alle bivirkningsmeldingene samles i bivirkningsregisteret, som er et nasjonalt helseregister, som Legemiddelverket er ansvarlig for. Videre formidles meldingene til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA), som videre sender dette til Verdens helseorganisasjon (WHO) sin globale bivirkningsdatabase (7), kalt vigiBase (10).

Markedsføringstillatelse-innehaveren skal rapportere mistenkte bivirkninger til EudraVigilancebasen ifølge legemiddelforskriften § 10-6 (11). Legemiddelfirmaene sender bivirkningsmeldinger til EudraVigilance hos EMA, som er en database for legemiddelovervåking. EudraVigilance sender meldingen videre til nasjonale myndigheter (12). For Norge vil dette si at norske bivirkningsmeldinger fra legemiddelfirmaene havner hos Legemiddelverket via EMA. Samtidig gir EMA legemiddelfirmaene tilgang til bivirkningsmeldinger som er meldt på legemidler som de produserer (7).

Videre gjør Legemiddelverket, EMA, WHO og legemiddelfirmaene kontinuerlige analyser på sine data, i form av gjennomganger og statistiske beregninger, for å avdekke ukjente bivirkninger, i en prosess som kalles signaldeteksjon (7). Når det oppdages et såkalt signal, gjøres en signalvalidering der data evalueres for å avgjøre om det er tilstrekkelig bevis som kan bidra til å gjøre en vurdering av årsakssammenheng. Et eventuelt validert signal går gjennom signalutredning der det videre vurderes om bivirkningen utgjør en ny risiko ved legemidlet (13). På bakgrunn av de grundige vurderingene er det mulig at det må iverksettes diverse risikoreduserende tiltak (7). Dette kan for eksempel være å oppdatere preparatomtale for legemidlet, at det stilles krav til markedsføringsinnehaveren om å utføre flere studier på sikkerhet eller i ytterste fall

trekke legemidlet fra markedet (7, 14). Figur 1 er en fremstilling av spontanrapporteringsystemet, som beskrevet.



Figur 1: Prosesser tilknyttet spontanrapporteringsystemet i Norge (7, 9, 13, 15, 16). SLV = Statens Legemiddelverk. FHI = Folkehelseinstituttet. RELIS = Regionale Legemiddelinformasjonsentre. EMA = Det Europeiske Legemiddelkontoret. WHO = Verdens Helseorganisasjon. Figuren er skissert med «diagrams.net».

1.3 Bivirkningsregisteret

Bivirkningsregisteret er et nasjonalt helseregister hvor alle bivirkningsmeldinger, som har kommet fra helsepersonell, pasienter, andre nære til pasienten og legemiddelfirma er samlet (7).

En ny forskrift, Bivirkningsregisterforskriften, trådte i kraft 1. januar 2020 (17) og gjorde at Statens legemiddelverks bivirkningsdatabase ble et nasjonalt helseregister (18). Hensiktene med registeret er å raskt kunne fange opp nye, uventede og alvorlige bivirkninger, fortløpende vurdere årsakssammenhenger mellom legemidler og bivirkninger, og identifisere eventuelle risikogrupper for bivirkninger av legemidler. Registeret bidrar også til sikrere og mer effektiv legemiddelbruk, samt inngår meldingene i nytte-risiko vurderinger av legemidler (7). Ved signaldeteksjon kan det avdekkes bivirkninger, som kan føre til nye anbefalinger i tilknytning til legemidler, som vil medvirke til å ivareta pasientsikkerheten ved bruk av legemidler (7, 18).

Dersom man som helsepersonell har mistanke om mulige legemiddelbivirkninger, har man for enkelte bivirkninger plikt til å melde til bivirkningsregisteret, gjennom bivirkningsregisterforskriften §3-1. Meldeplikten gjelder for mistenkte bivirkninger som har medført «dødelige eller livstruende bivirkninger, bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger, eller uventede eller nye bivirkninger» (17). Denne meldeplikten er utvidet, da den før kun gjaldt leger og tannleger (18).

1.4 Meldemåter

Ettersom undersøkelsen tar for seg bivirkningsmeldinger innsendt av helsepersonell, er det meldemåtene for denne gruppen som her vil beskrives nærmere. Det er to mulige meldemåter for å melde bivirkninger av legemidler for helsepersonell; med elektronisk meldeskjema (webskjema på melde.no) (2) eller med papirskjema som sendes i posten til RELIS senteret i melderens region (4).

1.4.1 Elektronisk meldeskjema

Det elektroniske meldesystemet for bivirkningsmeldinger på legemidler ble tatt i bruk fra 1.11.2018 (1). Meldeskjemaet er et webskjema på melde.no (2). Det elektroniske meldeskjemaet har vært, og er, under stadig endring (Samdal H, Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk, pers.medd, e-post, 02.03.2022).

Se «Vedlegg 2» for «veileder for utfylling av elektroniske bivirkningsmeldinger» fra september 2020 (Samdal H, Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk, pers.medd, e-post, 02.03.2022), da det er sett på elektroniske meldinger fra dette året (se 2.6.2).

Det er mulig å legge ved vedlegg i det elektroniske meldeskjema (se vedlegg 2). Personopplysningsloven regulerer behandling av personopplysninger, og ettersom det er krav til tekniske tiltak for å tilstrekkelig sikre personopplysninger, kan tillegg av vedlegg ved det elektroniske meldesystemet være en utfordring (19, 20). Eksempelvis viser en sikkerhetsinstruks ved Oslo Universitetssykehus til at generelt skal ikke personopplysninger behandles utenfor datasystemer ved sykehusnett (20).

1.4.2 Papirskjema

Se «Vedlegg 3» for å se hvordan papirskjema så ut per juni 2018 (Samdal H, Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk, pers.medd, e-post, 02.03.2022), da dette året er ett av inklusjonskriteriene for papirmeldingene (se 2.6.3). Det har ikke skjedd noen store strukturelle endringer i skjemaet fra perioden desember 2016 til 2019, som påvirker hvordan informasjon ble lagt inn i skjema (Samdal H, Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk, pers.medd, e-post, 02.03.2022).

Papirskjemaet kan lastes ned og skrives ut fra legemiddelverkets hjemmesider (4). Når det er ferdig utfyllt sendes legemiddelmeldingen per post til melderens regionale RELIS-kontor (21).

1.4.3 Ulikheter ved meldemåtene

Det er noen ulikheter mellom det elektroniske meldeskjemaet fra september 2020 (se «Vedlegg 2») og papirskjemaet fra juni 2018 (se «Vedlegg 3»), som er ønskelig å fremheve i forhold til hovedproblemstillingen i denne undersøkelsen (se 1.1):

- Papirskjemaet har en egen linje for avkrysning med alternativene «ja» og «nei» i forhold til om det er utført reeksponering med legemidlet, der eventuelt resultat av dette også etterspørres. Det elektroniske meldeskjemaet har ikke et felt som direkte etterspør reeksponering.
- Papirskjemaet har et fritekst-felt som har tre underoverskrifter kalt «Beskrivelse av forløpet», «Pasientens sykehistorie» og «Resultater av tester». Det elektroniske meldeskjemaet har derimot kun ett fritekstfelt der teksten «*for eksempel beskrivelse av forløpet, resultat av tester, relevant tidligere legemiddelbruk, pasientens sykehistorie eller annen relevant informasjon som kan ha betydning for vurdering av hendelsen*» står som en undertekst. Det elektroniske meldeskjemaet er derfor ikke inndelt på samme måte som papirskjemaet.
- Papirskjema har egne avkrysningsbokser (ja/nei) for om pasienten bruker andre legemidler utenom det mistenkte legemidlet. Dette alternativet har ikke det elektroniske meldeskjemaet.
- Det elektroniske meldeskjemaet har et alternativ som heter «ukjent» under «utfall», men papirskjemaet har ikke et slikt alternativ («ukjent») under «Konsekvenser for pasienten».
- Helsepersonell logger seg inn på det elektroniske meldeskjemaet via melde.no (2), noe som automatisk vil hente inn opplysninger om melder. Dette fører til at det alltid er kjent hvem melder er med tilhørende autorisasjon (se vedlegg 2). Papirskjema har ikke denne muligheten.

Generelt er også den strukturelle oppbygningen av meldeskjemaene av ulik karakter, da også med ulik rekkefølge på de ulike feltene (se vedlegg 2 og 3).

1.5 Legemiddelovervåking

Legemiddelovervåking er ifølge WHO deteksjon, evaluering, forståelse og forebygging av bivirkninger eller andre problemer relatert til legemidler og vaksiner

(22).

Etter at et produkt har fått markedsføringstillatelse brukes legemidlet på en større populasjon, som også er en mindre generisk gruppe, sammenliknet med de foregående kliniske studiene. Bivirkninger som er sjeldne og oppstår hos et fåtall mennesker er lite sannsynlig å kunne bli oppdaget i kliniske studier i fase I-III før markedsføring, på grunn av for få studiedeltakere (23). I følge FDA har en klinisk studie i fase III typisk 300 - 3000 deltakere (24), og som beskrevet av Suvarna et al (23) vil man trenge 3000 deltakere for å oppdage én hendelse som skjer hos 1/1000, eller 6000 deltakere for å

oppdage noe som kan oppstå hos 1/2000. Jo sjeldnere bivirkning som må oppdages, jo flere studiedeltakere er derfor nødvendig (23). Legemidlene brukes muligens også over en lengre tidsperiode, og sammen med andre legemidler etter markedsføring, noe som vil kunne gi ny bivirkningsinformasjon, dersom nye bivirkninger oppstår. Dette sier noe om betydningen av legemiddelovervåking etter markedsføringstillatelse, i praksis (25).

Ved å forene innsamlede meldinger fra spontanrapportering i en database, slik som bivirkningsregisteret i Norge (7) eller vigiBase for verden (10), er det mulig å få et lite bilde på hvordan ulike bivirkninger fordeler seg i populasjonen. For eksempel om det er noen forskjeller mellom kjønn eller alder (7). Legemiddelovervåking bidrar på denne måten med et perspektiv på ulike aspekter ved legemidlet i den «ekte verden» (23).

Det er viktig å presisere at man ikke kan si noe om frekvensen av en bivirkning ut i fra antallet spontanrapporter som foreligger for et legemiddel. Man vet hvor mange ganger en bivirkning er rapportert inn via spontanrapporteringssystemet for et legemiddel, men man vet ikke hvor mange ganger bivirkningen ikke er rapportert. Frekvensen av bivirkninger, som angis i preparatomtale (SPC) for alle legemidler, er tall fra de kliniske studiene som ligger til grunn for godkjenning av et legemiddel (26).

1.5.1 WHO's rolle

En verdensforsamling i 1968 ledet til «Programme for international drug monitoring» (PIDM). Per 03.05.2022 har PIDM 172 medlemmer, der 152 er fullverdige medlemmer. Medlemslandene sender inn bivirkningsmeldinger til WHO sin globale database, kalt vigiBase. Denne databasen administreres av Uppsala Monitoring Centre (UMC), som er WHO's Collaborating Centre for International Drug Monitoring (27). UMC er en uavhengig, ideell organisasjon som arbeider med legemiddelovervåking i samarbeid med WHO (28).

Målet med vigiBase er å støtte under og sikre rask identifisering av tidligere ukjente bivirkninger av et legemiddelprodukt (10), og fasilitere signaldeteksjon, ettersom summen av meldinger fra flere land gir et bedre grunnlag for å kunne oppdage sjeldnere bivirkninger enn det ett land kan (29).

1.6 Saksbehandling av bivirkningsmeldinger

Etter at en bivirkningsmelding på et legemiddel er sendt inn vil den videre bli behandlet av en saksbehandler i RELIS. For vaksinemeldinger er det FHI som saksbehandler meldingene (7).

Saksbehandler i RELIS (for legemiddelemeldinger) sørger for blant annet å kode om meldingen med medisinske termer, beskriver hendelsen i fritekst og oversetter all tekst i meldingen fra norsk til engelsk (7, 21).

1.6.1 Vurdering av årsakssammenheng

Videre gjør RELIS en vurdering av sannsynligheten for en årsakssammenheng mellom mistenkt legemiddel/legemidler og bivirkning(er) (7). Meldingen kan vurderes med diverse verktøy for å kunne si noe om sannsynlighet for årsakssammenheng (30, 31)

I henhold til internasjonale retningslinjer kan en legemiddel-bivirknings kombinasjon plasseres i én av fire kategorier i WHO-UMCs årsakssammenheng-verktøy (30, 32) (se tabell 1). Med dette kan bivirkningen vurderes som blant annet sikker, sannsynlig, mulig eller usannsynlig å være knyttet til mistenkt legemiddel, ut ifra ulike kriterier (30). Kategoriene «uklassifisert» og «ikke klassifiserbar» som også finnes i WHO-UMC årsakssammenheng-verktøyet (30) vil ikke beskrives/presenteres nærmere i dette avsnittet.

Tabell 1: Kategorier og tilhørende beskrevne kriterier for ulike grader av årsakssammenheng i WHO-UMC årsakssammenheng-verktøyet (30, 32).

Vurdering av årsakssammenheng av bivirkningsmeldinger	
Term	Kriterier
Sikker	En hendelse/unormal laboratorieverdi som oppstår i tidsmessig sannsynlig sammenheng med legemidlet, og som ikke kan forklares av andre sykdommer eller legemidler. Respons på en eventuell seponering av legemidlet skal være klinisk sannsynliggjort. Hendelsen skal kunne bekreftes med reeksponering av legemidlet dersom det er nødvendig (30).
Sannsynlig	En hendelse/unormal laboratorieverdi som oppstår i rimelig tidsmessig sammenheng med legemidlet, som det er usannsynlig at annen sykdom eller legemidler har ført til. Klinisk respons på seponering av legemidlet. Reeksponering av legemidlet er ikke nødvendig (30).
Mulig	En hendelse/unormal laboratorieverdi som oppstår i rimelig tidsmessig sammenheng med legemidlet, men som også kan ha oppstått på grunn av andre sykdommer eller legemidler. Manglende eller uklar informasjon om seponering av legemidlet (30).
Usannsynlig	En hendelse/unormal laboratorieverdi med ett tidsmessig forhold til legemidlet, som gjør en mulig årsakssammenheng er usannsynlig og/eller det er andre sykdommer eller legemidler som kan forklare hendelsen (30).

En annen metode er en algoritme beskrevet av Naranjo et al for å estimere årsakssammenheng er en sannsynlighetsskala for bivirkninger (31). Denne metoden baserer seg på å gi pluss- og minus-poeng basert på ulike spørsmål tilknyttet en bivirkningsmelding, som summert sammen gir en poengsum. Totalt sett vil denne poengsummen føre til at meldingen vil bli kategorisert som sikker, sannsynlig, mulig eller usannsynlig i forhold til årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning, basert på poengsummer i ulike intervaller (31, 32). Følgende poengsummer tilsvarer de ulike sannsynlighetskategoriene: ≤ 0 = usannsynlig, 1-4 = mulig, 5-8 = sannsynlig, ≥ 9 = sikker (31).

Tabell 2: Sannsynlighetsskala for årsakssammenheng beskrevet av Naranjo et al, med spørsmål og tilhørende poenggivning for besvarelse med «ja», «nei» eller «vet ikke». (31, 32).

Spørsmål	Ja	Nei	Vet ikke
Finnes det tidligere, konklusive rapporter på denne hendelsen?	+1	0	0
Oppsto bivirkningen etter det mistenkte legemidlet ble administrert?	+2	-1	0
Ble bivirkningen bedret etter at legemidlet ble seponert eller en spesifikk antagonist ble administrert?	+1	0	0
Gjenoppsto bivirkningen når legemidlet ble readministrert?	+2	-1	0
Finnes det andre årsaker som alene kunne ha forårsaket reaksjonen?	-1	+2	0
Gjenoppsto reaksjonen når placebo ble administrert?	-1	+1	0
Ble det funnet toksiske konsentrasjoner av legemidlet i blod eller andre kroppslige væsker?	+1	0	0
Ble reaksjonen forbedret eller forverret når dosen på legemidlet henholdsvis ble redusert eller økt?	+1	0	0
Har pasienten hatt en liknende reaksjon på legemidlet, eller liknende legemidler tidligere?	+1	0	0
Har bivirkningen blitt bekreftet av objektive bevis?	+1	0	0

Disse to metodene (30, 31) for årsakssammenheng gir en indikasjon på hva slags informasjon som kan være nyttig å ha med i en bivirkningsmelding, og kan for eksempel være hjelpsomme med tanke på hva slags informasjon saksbehandlere kan be om i etterkant av innsendt bivirkningsmelding, for å få best mulig beskrivelse av hendelse (32).

1.7 Krav til en bivirkningsmelding

Det finnes minstekrav til en bivirkningsmelding i forhold til om den er gyldig. Disse kravene er beskrevet i Good Pharmacovigilance Practices (GVP) modul VI fra EMA, og følgende fire punkter er minstekravene (33):

- Én eller flere identifiserbar(e) melder(e)
- Én identifiserbar pasient, karakterisert av minst én av følgende: initialer, journalnummer, fødselsdato, alder, aldersgruppe, svangerskapsperiode eller kjønn
- Ett eller flere mistenkte stoffer/legemidler
- Én eller flere mistenkte bivirkninger

Dersom en av disse fire elementene mangler, regnes meldingen som ikke komplett og er derfor ikke en gyldig melding (33).

1.8 Øke nytteverdi av en bivirkningsmelding

Utover minstekravene beskrevet i GVP modul VI fra EMA er det ingen konkrete krav tilknyttet andre deler av en bivirkningsmelding i modulen (33). Det finnes derimot andre kilder som beskriver hva slags informasjon som er ønskelig i en bivirkningsmelding for at den skal være nyttig (16, 34, 35)

Statens legemiddelverk beskriver eksempelvis på sine nettsider hva slags informasjon som kan øke nytten av en bivirkningsmelding. Her nevnes blant annet indikasjon, dose, tidsforløp, andre legemidler pasienten bruker, eventuelle endringer i tilstand/behandling, sykehistorie, differensialdiagnoser og resultater av tester/undersøkelser (16).

Et dokument utarbeidet av The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) har beskrevet viktige elementer å ha med i en bivirkningsmelding. Under «attachment 1» i dette dokumentet nevnes overordnet, blant annet følgende som viktige dataelementer i en alvorlig bivirkningsmelding: detaljer om pasienten, detaljer om det mistenkte legemidlet, andre legemidler og eventuelle detaljer, detaljer rundt bivirkningshendelsen (tidsforløp, seponering, reeksponering, settingen), utfall, informasjon om melder (35).

FDA har også publisert en veileder fra 2005 som blant annet nevner karakteristikk ved en god bivirkningsmelding. Her nevnes blant annet beskrivelse av hendelsen, tidsforløp, detaljer om mistenkt og andre legemidler, pasient-karakteristikk, (familiær) sykehistorie, beskrivelse av eventuelle metoder som bekrefter diagnosen/hendelsen, utfall, eventuelle reeksponering- og seponerings- reaksjoner og relevante terapeutiske- og laboratorieverdier (34).

2.0 Metode

Det er benyttet to metoder for å besvare hovedproblemstillingen i denne undersøkelsen. Disse vil bli beskrevet under «2.2» og «2.3», og vil henholdsvis beskrive metodene «vigiGrade» (36) (modifisert) og «tilleggsdimensjoner».

2.1 Søkeprosess og litteratur

Utgangspunktet for valg av metode i undersøkelsen var artikkelen «vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues» skrevet av Bergvall et al (36). Denne ble gitt som et utgangspunkt av hovedveileder Hanne F. Fleiner, den 23. august 2021, før oppstart med masteroppgaven. Videre ble relevante ord fra denne artikkelen brukt som springbrett for litteratursøk på søken etter liknende litteratur og metoder og eventuelle liknende studier som denne undersøkelsen. Relevante ord og fraser oppdaget under litteratursøkingen og gjennomgang av enkelte artikler og deres referanser, ble brukt videre i søkeprosessen. Søkingen ble foretatt fra August 2021 til og med September 2021. I tillegg ble noen søk foretatt i Mai 2022 for å sikre et bredt nok søk.

Utvalgte databaser brukt i undersøkelsen var PubMed, ORIA og EMBASE. Søkeord benyttet i litteratursøkene var: «completeness score», «completeness», «adverse drug reaction report», «adverse drug report score», «vigiGrade», «documentation grading», «quality of spontaneous reports», «electronic» «paper», «Naranjo algorithm», «adverse drug reaction», «spontaneous», «causality assessment», «signal detection», «pharmacovigilance», «quality», «score», "original". Relevant Mesh term som ble brukt i PubMed var "Adverse Drug Reaction Reporting Systems"[Mesh]. Søketeknikker benyttet var boolsk operator AND, frasesøking og trunkering, og det er brukt ulike kombinasjoner av emneordene og frasene listet opp ovenfor. I tillegg ble leting i litteraturlister til relevante artikler foretatt (se vedlegg 1 for søk).

Under søkeprosessen ble det funnet litteratur som omtaler kvalitet og utfyllingsgrad av bivirkningsmeldinger. Her ble seks artikler utenom vigiGrade fra Bergvall et al (36), sett på som ekstra relevant for problemstillingen. Der i blant et verktøy beskrevet av Oosterhuis et al som kalles «ClinDoc» og som måler grad av klinisk informasjon tilstede i en bivirkningsmelding (37). En artikkel med beskrevet kvalitetsvurderings-verktøy skrevet av Agbabiaka et al (38), en metode som produserer en «completeness score» beskrevet i artikkel av Kumar et al (39), «completeness score»-standard i Koreas Adverse Event Reporting System (KAERS) beskrevet i artikkelen fra Oh et al (40) og et kvalitetsinstrument for vurdering av bivirkningsmeldinger utviklet i Kina beskrevet i artikkel fra Chen et al (41) ble også gjennomgått. Alle disse er valgt som grunnlag for valg av metode i undersøkelsen.

Annen litteratur som omhandler utfyllingsgrad/kvalitet av bivirkningsmeldinger vil ikke bli brukt til sammenlikning med denne undersøkelsen. Årsaken til dette er at det ikke er funnet andre studier ved litteratursøk som omhandler kvalitet av originalmeldinger, samt

som har samme inklusjons- og eksklusjonskriterier for utvalget som brukes i denne undersøkelsen.

2.2 Metode 1

2.2.1 vigiGrade-verktøyet

«vigiGrade completeness score» er et verktøy utviklet ved Uppsala Monitoring Centre (36). Bruk av verktøyet produserer en poengsum som sier noe om mengden klinisk relevant informasjon i en bivirkningsmelding, målt flerdimensjonalt (36, 42). vigiGrade vurderer 10 dimensjoner, med en assosiert hel eller delvis «straffeprosent» for manglende informasjon. Disse prosentene er vektet basert på relativ viktighet av dimensjonen knyttet til vurdering for årsakssammenheng, dermed vil manglende informasjon bli «straffet» i ulik grad. Dette er blitt vurdert av tre eksperter ved UMC på legemiddelovervåking/legemiddelsikkerhet. Verktøyet inneholder dimensjoner som er forventet å være i en stor andel av bivirkningsmeldinger. For det originale vigiGrade-verktøyet er maksimal poengsum er 1.0, og lavest mulig poengsum er 0.07¹. vigiGrade-verktøyet er i artikkelen fra Bergvall et al fokusert på maskinleselig informasjon for automatisert analyse, det vil si analyse i database (36).

2.2.2 Bruk av metode 1 (modifisert vigiGrade)

Under vurdering av om vigiGrade skulle anvendes til å kunne besvare hovedproblemstillingen, ble det gjort en testrunde på bruk av verktøyet på flere titalls bivirkningsmeldinger. Resultatet av dette var et ønske om at verktøyet i større grad skulle passe til denne undersøkelsen i forhold til at det foretas manuell analyse og bruk av originale bivirkningsmeldinger. Derfor ble det gjort vurderinger og endringer i bruk av verktøyet i forhold til det som er beskrevet i artikkelen fra Bergvall et al (36). Metoden som benyttes i denne undersøkelsen er derfor en modifisert versjon av vigiGrade. Alle endringer utover slik det er beskrevet i originalartikkelen (36), er beskrevet under «Modifiseringer av vigiGrade-verktøyet og spesifiseringer for bruk i denne undersøkelsen» i Tabell 3. vigiGrade artikkelen er under lisens som tillater tilpassing av materiale (43)².

Den modererte versjonen av vigiGrade er i denne undersøkelsen benyttet manuelt, uten automatisert dataprogram involvert. Den er også brukt av én og samme person på alle dataene. I artikkelen fra Bergvall et al brukes vigiGrade-verktøyet på meldingsinformasjonen som allerede er lagt inn i databasen vigiBase (36). Verktøyet er for denne problemstillingen brukt basert på informasjonen i originale

¹ Minimal poengsum er annerledes i denne undersøkelsen på grunn av modifiseringer (se 2.2.3).

² vigiGrade artikkelen fra Bergvall et al (36) er under lisens «Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) (43), som gir mulighet til å tilpasse materiale. Alle endringer og modifiseringer som er gjort og brukt i denne undersøkelsen er spesifisert under delkapitlet «2.2», og under de konkrete dimensjonene presisert i tabell 3.

bivirkningsmeldeskjemaer, og ikke på meldinger i bivirkningsregisteret etter saksbehandling.

I artikkelen om vigiGrade er det et tilhørende vedlegg («Supplementary material 1») som beskriver hvilke felter og tilhørende kodenavn i datasystemet som er relevante for hver dimensjon i forhold til poenggivning (36). Ettersom det skal sees på innholdet i originalmeldinger vil ikke disse feltene og kodenavnene bli brukt direkte i denne undersøkelsen. Allikevel er «Supplementary material 1» i artikkelen fra Bergvall et al (36) blitt benyttet for å få et mer detaljert innblikk i hva dimensjonene innebærer utover beskrivelsen i artikkelen ellers. Dette vil føre til at vigiGrade blir brukt på en litt annen måte enn det som er beskrevet i originalartikkelen (36), ettersom informasjon i denne undersøkelsen kan innhentes fra strukturerte felter, fritekst og eventuelle vedlegg, for alle dimensjonene.

Tabell 3: Tabellen er basert på «tabell 3» i artikkelen «vigiGrade» til Bergvall et al (36). Tabellen viser oversikt over dimensjonene i vigiGrade-verktøyet, beskrivelse av disse, eventuelle hensyn som tas innen dimensjonen og tilhørende straffeprosent, slik som det er beskrevet i artikkelen om vigiGrade (36). «Modifiseringer av vigiGrade-verktøyet og spesifiseringer for bruk i denne undersøkelsen» forklarer eventuelle modifiseringer som er gjort for denne undersøkelsen.

vigiGrade (36)				Straffe- prosent (%)	Modifiseringer av vigiGrade- verktøyet (36) og spesifiseringer for bruk i denne undersøkelsen
Dimensjon	Beskrivelse	Hensyn			
Time to onset	Tid fra behandlingsstart med mistenkt legemiddel til start av mistenkt bivirkning	Uppreis informasjon straffes med 50% dersom det er tvetydighet om mistenkt legemiddel ble startet forut for bivirkningen. 30% straff om denne usikkerheten overskrider 1 måned. 10% straff dersom usikkerheten er under 1 måned. (Se figur 1 i artikkelen fra Bergvall et al for eksempler (36))	50	<ul style="list-style-type: none"> Dimensjonen i vigiGrade er ikke basert på konkret/detaljert tidsaspekt (se Figur 1 i artikkel fra Bergvall et al (36)), kun at legemidlet er startet før bivirkningstidspunktet. Basert på dette ble det bestemt at beskrivende tekster i fritekst og vedlegg som klart omhandler at legemidlet var brukt over en gitt tidsperiode før bivirkning, men som ikke har en konkret dato, ble ikke straffet. 	
Indikasjon	Indikasjon for behandling med mistenkt legemiddel	Straffeprosent dersom informasjon mangler, eller ikke kan knyttes til standardiserte terminologier som ICD eller MedDRA termer	30		
Utfall	Utfallet av bivirkningen hos pasienten		30	<ul style="list-style-type: none"> Avhuking av alternativet «ukjent» i elektroniske meldinger, ble gitt straffeprosent. Dette var ikke presisert i artikkel fra Bergvall et al (36). 	

				<ul style="list-style-type: none"> Beskrivne utfall i fritekst eller vedlegg, som passet inn under de 5 kategoriene som er utfallsalternativene («restituert uten ettervirkninger», «i bedring, men ikke fullstendig restituert», «restituert, men med ettervirkninger», «ingen bedring» og «død») i meldeskjema for papir og elektronisk, ble ikke straffet.
Kjønn	Pasientens kjønn	«Ukjent» er manglende informasjon	30	
Alder	Pasientens alder ved start av mistenkt bivirkning	«Ukjent» er manglende informasjon. 10% straff dersom kun aldergruppe er spesifisert.	30	<ul style="list-style-type: none"> Dersom det finnes beskrivende tekst om alder ved bivirkning, vil ikke dette bli straffet.
Dose	Dose av legemiddelet/ legemidlene		10	<ul style="list-style-type: none"> Dose beskrevet med tall og enhet, også uten at frekvens av dosering er oppgitt, er godkjent under denne dimensjonen. «Antall tablett daglig» dersom det kun eksisterer en godkjent styrke av legemidlet godkjennes også. I motsetningen til i vigiGrade der «drugtreatmentduration» er inkludert i «supplementary material 1» i artikkelen fra Bergvall et al (36)), er ikke «antall dager legemidler er brukt» inkludert under denne dimensjonen for denne undersøkelsen.
Land	Opprinnelsesland til meldingen		10	<ul style="list-style-type: none"> I denne undersøkelsen vil informasjon om land alltid være tilstede ettersom det kun er norske bivirkningsmeldinger som er gjennomgått.
Melder (yrke)	Yrke til melder	«Ukjent» tilsvarer manglende informasjon, mens «annet» ikke straffes.	10	<ul style="list-style-type: none"> Informasjon om melder vil alltid være tilstede for elektroniske meldinger (se vedlegg 2).
Meldingstype	Type rapport		10	<ul style="list-style-type: none"> I denne undersøkelsen vil informasjon om type rapport alltid være tilstede ettersom det kun er spontanrapporter som er gjennomgått
Kommentarer	Fritekst informasjon	Ikke-informative tekster ekskluderes	10	<ul style="list-style-type: none"> Ettersom vigiGrade (modifisert) er benyttet på originale papirmeldinger, og ikke etter saksbehandling, er denne dimensjonen blitt definert som at det eksisterer relevant tekst i fritekstfeltet i skjema. For elektroniske meldinger er fritekstfeltet obligatorisk. Derfor vil tilstedeværelse av kun ikke-

				informativ tekst (eksempelvis «.» eller «abc»), bli straffet.
--	--	--	--	---

2.2.3 Algoritmer og beregning av poengsum

En bivirkningsmelding kan ha én eller flere legemiddel-bivirkningspar, ettersom det kan mistenkes flere bivirkninger tilknyttet et legemiddel, eller flere legemidler er mistenkt tilknyttet én bivirkning (36). Eksempelvis vil en melding med to meldte bivirkninger og to mistenkte legemidler ha 4 kombinasjoner av legemiddel-bivirkningspar.

Dimensjonene i vigiGrade-verktøyet gir en samlet poengsum. Poengsum for én mistenkt legemiddel – bivirkning kombinasjon for en melding, regnes ut som følgende (36):

Algoritme 1: Algoritme for utregning av én mistenkt legemiddel-bivirkning kombinasjon (36).

$C = \prod_{i=1}^{10} (1 - S_i) = (1 - S_1) \dots (1 - S_{10})$
S_i = Straff i forhold til tabell 3 for hver dimensjon «i». Ved eksisterende informasjon i en dimensjon blir $S_i = 0$. (36)

Dersom det er flere mistenkte legemiddel-bivirkningspar i bivirkningsmeldingen, regnes poengsummen først ut for hvert enkelt par som vist med «algoritme 1» ovenfor. Deretter brukes «algoritme 2» for å få en felles poengsum for meldingen (36):

Algoritme 2: Algoritme for utregning av total poengsum for en melding med flere legemiddel-bivirkningspar (36).

$C = \sum_{j=1}^m \frac{C_j}{m}$
j = nåværende legemiddel-bivirkning kombinasjon (36)
m = antall legemiddel-bivirkning kombinasjoner for meldingen (36)

Bidrag til utregning av poengsum gjelder kun legemidlene som er «mistenkte» eller «interagerende» i bivirkningsmeldingen. Det gjelder altså ikke andre, samtidige legemidler (36). Mistenkte bivirkninger av legemidlet/legemidler som er meldt vil for denne undersøkelsen kunne finnes i strukturerte felter, i fritekst i meldeskjemaene eller i vedlegg.

I den modifiserte versjonen av vigiGrade, vil det tas hensyn til om meldingen som helhet er klassifisert som «alvorlig» (se 2.6.1). Det vil bety at dersom det er flere legemiddel-bivirkningspar i en melding, vil det ikke tas hensyn til om hver enkelt bivirkning som er meldt i seg selv er ansett som alvorlig eller mindre alvorlig, men at informasjon i meldingen som helhet tilsier at meldingen er alvorlig. Disse «parene» vil telle like mye i forbindelse med totalt utregnet poengsum for meldingen ved algoritme 2.

Det finnes en nedre og øvre grense på poengsum ved bruk av vigiGrade. For det originale vigiGrade-verktøyet er øvre poengsum 1, og nedre poengsum 0,07 (36). For den modifiserte versjonen brukt i denne undersøkelsen, vil disse poenggrensene være annerledes. For både den elektroniske meldemåten og papirmeldinger, vil dimensjonene «Land» og «Meldingstype» alltid være utfylt, da de henholdsvis alltid vil være «Norge» og «spontanrapport», på grunn av inklusjonskriteriene (se 2.6.1). Ettersom undersøkelsen ser på meldinger fra helsepersonell som melder via et webskjema som krever innlogging som identifiserer personen (44)(se vedlegg 2), vil «Melder» alltid være utfylt for de elektroniske meldingene. Disse faktorene resulterer i nedre poengsummer for modifisert vigiGrade: De elektroniske meldingene vil kunne gi en poengsum mellom $0,10 - 1 (0.5 \times 0.7^4 \times 0.9^2)$, og papirmeldingene vil kunne gi poengsum mellom $0,09 - 1. (0.5 \times 0.7^4 \times 0.9^3)$.

I artikkelen fra Bergvall et al er en melding som har en poengsum $> 0,8$ definert som en «veldokumentert melding» (36). Den samme vurderingen for hva som er en «veldokumentert melding» vil gjelde i denne undersøkelsen. En straffeprosent på en dimensjon som gir 30% straff eller mer vil føre til en poengsum på 0,7 eller under. For meldinger med kun ett legemiddel-bivirkningspar vil dette direkte bety at meldingen ikke defineres som veldokumentert. For meldinger med flere legemiddel-bivirkningspar vil det derimot ikke automatisk bety at en melding ikke er veldokumentert dersom ett legemiddel-bivirkningspar har fått straffeprosent på 30% eller mer, på grunn av algoritme 2. Den vil gjøre at totalt sett vil meldingens poengsum kunne bli høyere dersom den/de andre legemiddel-bivirkningspar(ene) ikke får straffeprosenter, eller lave straffeprosenter (10%).

2.3 Metode 2

Det var ønskelig å vurdere meldingene ved hjelp av flere dimensjoner/kvalitetsvariabler, her kalt tilleggsdimensjoner, i tillegg til de dimensjonene som inngår i vigiGrade (36), for å besvare problemstillingen. Fra prosessen som beskrevet i «2.1» ble flere artikler som sier noe om kvalitet/utfyllingsgrad for bivirkningsmeldinger (37-41), sett på som relevante. Ved gjennomgangen ble det vurdert at ingen av metodene brukt i disse artiklene var fullstendig passende til problemstillingen og gjennomførbare i denne undersøkelsen. Med utgangspunkt og inspirasjon fra disse artiklene (37-41) ble det utviklet en samling tilleggsdimensjoner (se tabell 4) som inngår i metode 2. Disse er ulike fra dimensjonene som inngår i vigiGrade (36), og er blitt analysert uavhengig av metode 1.

2.3.1 Bakgrunn for valg av tilleggsdimensjonene i Metode 2

Artikkelen fra Oosterhuis et al som omhandler verktøyet «ClinDoc» var en av poengmetodene som ble vurdert for bruk. Verktøyet inneholder fire hoveddomener, med flere underdomener (37). Fra denne metoden ble følgende underdomener, fra «tabell 1» i artikkelen (37), sett på som interessante og svært relevante å inkorporere som dimensjoner i metode 2: Laboratorie-verdier/tester, beskrivelse av hendelsesforløpet for bivirkningen, sykehistorie, livsstil/risikofaktorer og samtidige legemidler (37).

Artikkelen fra Agbabiaka et al som omhandler et verktøy som kan brukes til kvalitetsvurdering av bivirkningsmeldinger ble også vurdert for bruk (38). Flere av kategoriene i denne ble sett på som relevante å tilføre som tilleggsdimensjoner i undersøkelsen: sykehistorie, samtidige legemidler, beskrivelse av bivirkning/interaksjon, diagnostiske tester og reeksponering (38). Mange av disse fantes også i ClinDoc (37) og dette bekreftet nytteverdien/relevansen av å inkludere disse kategoriene.

Artikkelen fra Kumar et al hadde følgende interessante felter: «alvorlighet», «fritekst: resultater av tester og relevant sykehistorie» og «tiltak gjort» som ble sett på som interessante å videreføre (39).

For artikkelen fra Oh et al ble «sykehistorie/legemiddelhistorie», «progresjon av bivirkningshendelsen» og «bivirkningshendelse etter readministrering» sett på som relevante (40).

I artikkelen fra Chen et al ble følgende indikatorer sett på som interessante: «familiær sykehistorie», «historie med bivirkningshendelser», «sykehistorie», «data fra hendelsen», «beskrivelse av reaksjonen/hendelsen», «resultater av eventuell behandling», «samtidige legemidler», «årsak til bruk av samtidige legemidler» og «effekt av reeksponering» (41).

Statens legemiddelverk har beskrevet på sine nettsider hvilke opplysninger som kan øke nytten av en bivirkningsmelding med tanke på vurdering av sannsynligheten for en årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning. Her nevnes blant annet: samtidige legemidler, endringer i behandling, differensialdiagnoser og resultater av tester (16). Dette styrket igjen grunnlaget for å inkludere slike dimensjoner til den nye metoden.

Følgende kategorier ble tatt med i metode 2 «tilleggsdimensjoner» (se tabell 4): «Alvorlighetskriterier», «Sykehistorie», «Undersøkelses-/laboratorie-verdier», «Andre legemidler», «Differensialdiagnoser», «Reeksponering», «Beskrivelse av hendelsesforløpet» og «Vedlegg». Årsaken til valget av mange disse var basert på nevnte metoder for å se på kvalitet (37-41) og Legemiddelverkets nettsider (16).

Tilleggsdimensjonen «Alvorlighetskriterier» ble tatt med for å kunne bekrefte at den originale meldingen i seg selv inneholdt informasjon som tilsier at meldingen er av alvorlig karakter, uten at denne informasjonen måtte skaffes i etterkant av mottak av meldingen (av saksbehandler). Dette var avgjørende ettersom denne undersøkelsen gjøres på informasjon som kun står i originalmeldingen, og ikke i meldingen etter ferdig saksbehandling.

«Vedlegg» ble tatt med for å se på forskjeller mellom papir- og elektroniske meldinger med tanke på hvor mange meldinger som hadde vedlegg. I tillegg var det ønskelig å ta med denne tilleggsdimensjonen for å besvare underproblemstillingen som etterspør vedlegg som eventuell årsak til kvalitetsforskjeller (se 1.1).

2.3.2 Binært utfall

Utfallsmulighetene for metode 2 «tilleggsdimensjonene» vil hovedsakelig være binære (ja/1 og nei/0). Innenfor hver dimensjon vil meldingen bli vurdert etter gitte kriterier beskrevet i tabell 4. Vurderingen vil resultere i et svar på «ja/1» eller «nei/0». Andel «ja/1» en dimensjon har vil bli beskrevet som utfyllingsgraden til dimensjonen. En

melding behøver kun ett legemiddel-bivirkningspar som inneholder tilstrekkelig av informasjonen for å fylle kriteriet under «ja/1» for at denne dimensjonen til sammen vil defineres som «tilstrekkelig» for «ja/1» for en melding.

I ClinDoc-verktøyet vurderes det også om kategoriene er relevante for hver enkelt melding (37). I denne undersøkelsen ble det i meldinger hvor det var usikkert om en av tilleggsdimensjonene ikke var relevant, valgt å angi utfallet av dimensjonen som «nei/0».

2.3.3 Bruk av metode 2 (tilleggsdimensjoner)

En viktig presisjon ved metode 2 er at dimensjonen er tilstrekkelig for utfallet «ja/1» hvis det *eksisterer* informasjon om dimensjonen i meldeskjema og/eller vedlegg. Eksempelvis vil det si at dersom det er nevnt at det ikke er gjort reeksponering i meldingen, vil dette føre til at det er tilstrekkelig informasjon for å kunne benytte utfallet «ja/1». At reeksponering ikke er utført, er i seg selv ikke indikasjon for utfallet «nei/0». Utfallet hadde blitt satt til «nei/0» dersom det i det hele manglet informasjon om reeksponering var utført eller ikke.

Kriteriene for å besvare dimensjonene med utfallene «ja/1» og «nei/0» med metoden er beskrevet på en generalisert måte i tabell 4. Slik som for vigiGrade (modifisert) (se 2.2), ble også metode 2 brukt i øving på flere titalls meldinger for å kunne justere kriterier for de ulike tilleggsdimensjonene. Under øvingen ble det tydelig at mange av meldingene beskriver svært spesielle hendelser, som kompliserer generalisering av kriteriene. Likevel er generalisering gjort så langt det lot seg gjøre på bakgrunn av meldingene som ble brukt under øvingen.

Tabell 4: Metode 2 «Tilleggsdimensjoner». Åtte dimensjoner med tilhørende kriterier for tilstrekkelig innhold av informasjon («ja/1»), og spesifikasjoner på hva som kan føre til utfallet «nei/0».

Tilleggsdimensjon	Kriterier for «Ja/1»	Kriterier for «Nei/0»
Alvorlighetskriterier	<ul style="list-style-type: none"> En eller flere av de seks alvorlighetskriteriene er huket av på bakgrunn av informasjon i originalt meldeskjema: «Resulterte i død», «Livstruende», «Sykehusinnleggelse/forlenget opphold», «Vedvarende uførhet/nedsatt funksjonsevne», «Anomali/fødselsdefekt», «Annet» for minst én av bivirkningene meldt i en melding Informasjon i fritekst eller vedlegg som tilsvarer at en av de seks kriteriene ovenfor er tilfredsstillt. 	<ul style="list-style-type: none"> Informasjon som har ført til avkrysning på en av de seks alvorlighetskriteriene, på bakgrunn av informasjon innhentet i etterkant av mottak av originalmelding. Denne dimensjonen vil ikke være relevant for «legemiddel-bivirknings parene» der bivirkningen ikke er klassifisert som alvorlig.
Sykehistorie	<ul style="list-style-type: none"> All type informasjon om helsetilstand ved tidspunkt for bivirkning, eller tidligere helsetilstand, som fysiske, psykisk, kroniske og akutte sykdommer/hendelser/helsetilstander, og operasjoner. Innebærer også relevant informasjon om: 	<ul style="list-style-type: none"> Ingen tilgjengelig informasjon om det som er kriterier for «ja/1». Kun informasjon om sykdom/indikasjon som er relatert til mistenkt legemiddel.

	<ul style="list-style-type: none"> - familiær arvelighet - bo- og arbeidssituasjon som resultat av sykdom/helsetilstand - alkohol-, røyk eller rusmiddel-bruk - legemiddelallergier/CAVE • Indikasjon for samtidige legemidler brukt (ikke mistenkt legemiddel) • Informasjon om at pasienten ellers er frisk • Informasjonen kan finnes i strukturerte felter, fritekst eller vedlegg 	
Undersøkelses-/laboratorieverdier	<ul style="list-style-type: none"> • Beskrivelse/fremleggelse av relevante resultat/verdier av kliniske undersøkelser (fysiske/psykiske undersøkelser) eller obduksjon. • Lab/test skal være knyttet til meldt bivirkning eller mistenkt legemiddel <u>eller</u> til utelukkning av andre årsaker til mistenkt bivirkning. • For meldinger der meldt bivirkning er en lab.verdi: Presise verdier er nødvendig, men også beskrivelser av at en verdi var «forhøyet»/«reduert» (ikke meldt bivirkning) over en tidsperiode. • For meldinger der meldt bivirkning ikke er en lab.verdi, holder det med beskrivelser som av at en lab.verdi var «forhøyet»/«reduert». • Informasjonen kan finnes i fritekst eller vedlegg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kun visuell observasjon av bivirkningen uten beskrivelser • Tilfeldige verdier og undersøkelser som ikke er relevant for mistenkt legemiddel, bivirkning eller ikke utelukker andre årsaker til bivirkningen. • Lab.verdi tatt såpass lang tid før bivirkningen, at den ikke er relevant for hendelsen • Informasjon om at det er utført en undersøkelse, uten at resultat/verdier for denne foreligger i meldingen
Andre legemidler	<ul style="list-style-type: none"> • Informasjon om ethvert legemiddel pasienten brukte ved tidspunkt for bivirkning og/eller relevant tidligere legemiddelbruk • Informasjon om at pasienten ikke bruker andre legemidler • Innebærer også kosttilskudd, naturlegemidler, illegale rusmidler, homøopatiske legemidler • Informasjon kan finnes i fritekst, vedlegg eller i strukturerte felter 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen informasjon om det som er beskrevet under «ja/1» • Tom legemiddelliste i vedlegg (som kan fremstå som at pasienten ikke bruker noen legemidler), uten at dette ikke er spesifisert av for eksempel klinisk farmasøyt
Differensialdiagnoser (andre mulige årsaker)	<ul style="list-style-type: none"> • Det er beskrevet/vurdert/kommentert/angitt om noe annet kan ha ført til bivirkningen. Dette kan være sykehistorie, tester/lab verdier, undersøkelser, obduksjonssvar og liknende som kan knyttes til bivirkningen. • Gjelder også om det beskrevet at differensialdiagnoser er blitt utelukket. • Beskrivelse av at pasienten ikke hadde andre risikofaktorer for bivirkningen(e) • Historikk med liknende symptomer/sykdom som meldt bivirkning (som ikke var grunnet mistenkt legemiddel) • Melder trenger kun å ha lagt ved informasjon som kan tilknyttes bivirkningen og objektivt sett kan ha vært en annen mulig årsak. Melder trenger <u>ikke</u> ha skrevet en egen vurdering på det. • Informasjonen kan finnes i fritekst eller vedlegg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen informasjon om det som er beskrevet under «ja/1» • Sykdommer/tester som ikke har en åpenbar sammenheng med utelukkning av andre mulige årsaker til bivirkningen.

Reeksponering	<ul style="list-style-type: none"> • Informasjon om at det er utført reeksponering eller ikke utført. • Dersom reeksponering beskrives, må mistenkt legemiddel ha vært seponert, bivirkningen må ha gått tilbake, legemidlet startet opp på nytt og at pasienten igjen får samme bivirkning(er). • Bivirkningshendelsen som er meldt er reeksponeringshendelsen (andre gang pasienten prøver legemidlet). • Gjelder avhuking på ja eller nei på papirskjema, eller informasjon i fritekst eller vedlegg som beskrevet ovenfor 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke avhuket på verken ja eller nei i papirskjema, og ingen eksisterende informasjon i fritekst/vedlegg med krav fra kulepunkt 2 under «ja/1»
Beskrivelse av hendelsesforløpet	<ul style="list-style-type: none"> • Beskrivelse som forklarer forløpet for bivirkningshendelsen som er rapportert. • Kan være informasjon om tidsforløp utover time to onset og utvikling av hendelsen/bivirkningen, og endringer etter evt. behandling. • Ikke krav om detaljert beskrivelse • Informasjonen kan finnes i fritekst eller vedlegg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen informasjon om det som er beskrevet under «ja/1»
Vedlegg	<ul style="list-style-type: none"> • Vedlagt ett eller flere vedlegg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke vedlegg.

Dersom kun ett (eller færre enn alle) av legemiddel-bivirkningsparene i en melding med flere «par» inneholdte tilstrekkelig informasjon til å få «ja/1», fikk denne meldingen et samlet utfall «ja/1» for denne tilleggsdimensjonen. Denne vurderingen vil derimot ikke gjelde for alle dimensjonene, ettersom alle legemiddel-bivirkningspar innenfor enkelte dimensjoner alltid vil besvares med «ja/1» eller «nei/0» samlet for en melding. Dette vil for eksempel gjelde «sykehistorie», «andre legemidler» og «vedlegg». Tilstedeværelse av sykehistorie eller oversikt over andre legemidler vil eksempelvis ikke være ulik for de forskjellige legemiddel-bivirkningspar i meldingen. Det er heller ikke slik at denne vurderingen om sammenslåing vil gjelde alle meldingene, da mange meldinger i både papir og elektronisk gruppe kun vil ha én bivirkning-legemiddel kombinasjon som er meldt.

En av vurderingene bak denne sammenslåingen av utfall (ja/1 og nei/0) var at dersom en av parene i en melding inneholdt tilstrekkelig informasjon, ble det vurdert at det er mer sannsynlig at melder hadde tatt med nyttig informasjon for de andre parene også dersom det hadde foreligget, sammenlignet med meldinger med kun «nei/0» som utfall for alle parene innen en dimensjon. Det ble derfor vurdert å bli mindre korrekt å slå sammen dimensjoner med én «ja/1» og flere «nei/0» til et samlet «nei/0». Det var ikke ønskelig at flertallet (flest «ja/1» eller flest «nei/0») skulle avgjøre om utfallet av dimensjonen. Dette ville maskert at et fantes nyttig informasjon om dimensjonen i meldingen. Likt samlet antall av «ja/1» og «nei/0», lik nevner, gir også et lettere sammenlikningsgrunnlag og gjør at meldinger med flere «par» ikke vil veie mer i beregning av utfyllingsgrad enn meldinger med ett eller få par. Dette er vesentlig med tanke på at det er ønskelig å se på kvalitet av meldingene, og ikke «parene» som finnes i en melding.

Metode 2 vil ikke benyttes til å produsere en total poengsum basert på alle tilleggsdimensjonene. De åtte tilleggsdimensjonene vil kun sees på individuelt i denne undersøkelsen, og sammenliknes mellom de to gruppene.

På liknende måte som for metode 1 vil det ikke ved datainnsamlingen tas hensyn til om et av de mistenkte legemiddel-bivirkningsparene er «lite alvorlige», ettersom meldinger som er alvorlige i helhet

Dimensjonene i metode 2 er ikke helt uavhengig av hverandre, ettersom besvarelse med «ja/1» på én tilleggsdimensjon, vil kunne henge sammen med tilstedeværelse av informasjon på en annen tilleggsdimensjon. Et eksempel på dette er dersom det er beskrevet kliniske/lab tester for å utelukke differensialdiagnoser, vil dette automatisk føre til «Ja/1» på både dimensjonen «lab» og «differensialdiagnoser». Et annet poeng med tanke på avhengighet er at tilstedeværelse av vedlegg vil muligens kunne tilføre informasjon som vil gi «ja/1» på flere av dimensjonene.

I tvilstilfeller der det var usikkerhet om informasjon i bivirkningsmeldingen var tilstrekkelig for å svare «ja/1», ble det konferert med hovedveileder Hanne F. Fleiner som har mye kunnskap når det gjelder bivirkningsmeldinger.

2.3.4 Type melder og vedlegg

I tillegg til de åtte tilleggsdimensjonene, ble det notert ned type melder og type vedlegg, der det var relevant. Dette var for å undersøke mulige kvalitetsforskjeller i gruppe helsepersonell som har meldt inn bivirkningsmeldinger med de ulike meldemåtene. Vedleggstyper er notert for å se om det er store forskjeller i antall av de ulike typene. Begge disse er tatt med som en del av metoden for å se om det er faktorer som kan spille inn på kvaliteten av en melding.

Mulige alternativer for type melder ble satt til å være «lege», «farmasøyt», «tannlege» og «annet helsepersonell». Det er disse avkrysningsmulighetene som finnes under «opplysninger om melder» i papirmeldeskjemaet (se vedlegg 3). Dersom det var rapportert at melder hadde en spesifisert yrkesgruppe utover de tre førstnevnte, ble denne meldingen notert som «annet helsepersonell».

Mulige typer vedlegg ble satt til «epikrise», «labjournal», «journalnotat», «obduksjonsrapport» og «annet», ettersom dette er avkrysningsmulighetene under «vedlegg» i papirmeldeskjemaet (se vedlegg 3)

2.4 Kvalitetsparametere

I denne undersøkelsen vil det brukes to metoder for å besvare hovedproblemstillingen om kvalitetsforskjeller mellom meldemåtene. Disse er vigiGrade (36) (modifisert) og metoden som omtaler tilleggsdimensjonene. Ved bruk av disse metodene vil det totalt sett være tre kvalitetsparametere som er aktuelle for problemstillingen:

- vigiGrade (modifisert): Gjennomsnittlig poengsum
- vigiGrade (modifisert): Andel veldokumenterte meldinger
- Tilleggsdimensjonene: Andel med utfallet «ja/1»/utfyllingsgrad for hver av tilleggsdimensjonene

2.5 Etikk

I undersøkelsen er det sett på bivirkningsmeldinger i bivirkningsregisteret, der person- og helseopplysninger finnes. Det er ikke samlet inn eller notert ned data i denne undersøkelsen som er personidentifiserbar. Studien er blitt godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Studien er også gjennomgått en personvernkonsekvensvurdering av Norsk Senter for forskningsdata (NSD).

2.6 Utvalg

2.6.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier ved hele utvalget

Det vil kun sees på originale bivirkningsmeldinger/spontanrapporter fra Norge, ikke på meldinger i bivirkningsregisteret etter saksbehandling.

Et av inklusjonskriteriene er meldinger innsendt fra helsepersonell. Meldere som ikke er helsepersonell, har heller ikke muligheten til å melde på papir, og vil derfor ikke være aktuelle for hovedproblemstillingen. Det er ikke satt noen eksklusjonskriterier basert på type helsepersonell, selv om det kan være ulik fordeling av antall og ulik kvalitet blant meldinger innsendt fra de ulike gruppene helsepersonell. Eksempelvis viser figur 7 i artikkelen om vigiGrade fra Bergvall et al at det er varierende gjennomsnittlig poengsum mellom ulike type helsepersonell (36). Type melder er det ikke satt noe inklusjonskriterier for ettersom det var ønskelig å se på et utvalg med faktisk fordeling av meldertyper for de to meldemåtene.

Et inklusjonskriterie var at meldingene måtte være registrert i bivirkningsregisteret som «alvorlige». For at en melding skal være klassifisert som alvorlig skal den ha medført livstruende sykdom, død, (forlenget) sykehusopphold eller vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne (16). Utgangspunktet for dette kriteriet var artikler funnet ved søk i litteratur.

Gjennomgang av enkelte artikler, indikerte at det kunne være en forskjell i kvalitet på alvorlige og lite alvorlige meldinger. I en artikkel av Durrieu et al er det beskrevet en studie på utfyllingsgrad, der de fant en assosiasjon mellom en «veldokumentert» melding og alvorlighetsgraden, altså om meldingen er klassifisert som alvorlig eller lite alvorlig (5). Basert på dette ble inklusjonskriteriet «alvorlig melding» dannet.

Vaksinemeldinger, som saksbehandles av FHI (7), ble ekskludert fra undersøkelsen. Hovedårsaken til dette er at undersøkelsen ble gjennomført hos RELIS.

2.6.2 Inklusjons- og eksklusjons-kriterier hos de elektroniske meldingene

Det er sett på 100 elektroniske meldinger fra tidsperioden 01.05.2020 - 31.12.2020. Årsaken til valg av denne perioden er at melde.no fikk et oppdatert meldeskjema 30.4.2020, der det ble mulig å legge ved vedlegg (Samdal H, Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk, pers.medd, e-post, 09.11.2021). En annen årsak til valg av denne

tidsperioden er at det fra slutten av desember 2020 og utover kom inn mange meldinger på covid-19 vaksiner (45), noe som ble vurdert som en faktor som kunne påvirket melderne, men på ukjent måte.

Fra mai 2020 hadde det elektroniske systemet vært tatt i bruk i 1 ½ år. Det er derfor rimelig å tro at det nye, elektroniske systemet var godt etablert og flere mulige meldere var kjent med det elektroniske meldesystemet, i motsetning til rett etter oppstart av systemet i november 2018.

2.6.3 Inklusjons- og eksklusjons-kriterier hos papirmeldingene

Det er sett på 100 papirmeldinger fra tidsperioden 01.01.2018 – 31.10.2018. Det elektroniske bivirkningsmeldesystemet ble tatt i bruk fra 01.11.2018 (1). Det var derfor ønskelig å se på papirmeldinger tett opp til det nye, elektroniske systemet, for å få resultater som var nære i tidsmessig relasjon. Hadde inklusjonskriteriet vært meldinger etter at det elektroniske systemet ble tatt i bruk, er det rimelig å tenke at dette kunne ha ført til skjevheter med tanke på hvilke personer som brukte de ulike meldemåtene, for eksempel alder og yrke, noe som igjen kunne påvirket kvaliteten.

Papirmeldinger mottatt på e-post, i elektronisk pasientjournal (EPJ) eller muntlig meldinger var et eksklusjonskriterium.

Etter oppstart med datainnsamling ble det også oppdaget andre grunnlag for å ekskludere meldinger, som ikke kunne være kjent på forhånd. Ekskludering ble blant annet gjort underveis på bakgrunn av mangel på originalt meldeskjema (for eksempel at det kun forelå en epikrise eller et journalnotat), kun delvise meldeskjema tilgjengelig eller at meldeskjemaet var så gammelt at det ble ansett å avvike fra gjeldene papirskjema fra 2018 (se vedlegg 3).

2.6.4 Randomisering

Det ble totalt sett valgt 100 papirmeldinger og 100 elektroniske meldinger i studien). I perioden 01.01.2018 – 31.10.2018 ble det sendt inn 439 alvorlige papirmeldinger, og det ble sendt 270 antall alvorlige, elektroniske meldinger i 01.05.2020 - 31.12. (Samdal H, Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk, pers.medd, e-post, 09.11.2021). Det ble gjort randomisering av listene for papirmeldinger og for elektroniske meldinger, ved hjelp av Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation). Meldingene ble satt opp i kronologisk rekkefølge basert på dato i en kolonne. I kolonnen ved siden av ble det generert en tilfeldig tall, og når disse tallene ble sortert som «lavest til høyest», ble kolonnen med meldingene tilfeldig flyttet rundt på. De første 100 meldingene var da et tilfeldig utvalg.

2.7 Innsamling av data

Innsamling av data fra de elektroniske meldingene ble gjort via saksbehandlingssystemet for bivirkningsregisteret ved en lokal PC på St.Olavs hospital. Innsamlingen av data fra papirmeldinger ble gjort uthenting av meldinger fra arkivet ved Statens Legemiddelverk.

2.8 Statistikk

2.8.1 Beregninger på utvalgsstørrelse

Det ble før oppstart av arbeidet med meldingene gjort statistiske beregninger for utvalgsstørrelsen som skulle brukes i undersøkelsen. Alle beregninger ble gjort med det statistiske programmet PASS Sample Size Software (Versjon 20, Kaysville, Utah, USA).

Valg av utvalgsstørrelse ble i store deler påvirket av praktisk gjennomførbarhet. Ettersom arbeidet skulle gjøres manuelt av én person, måtte utvalget være innenfor rimelige grenser i forhold til arbeidsmengde og tidsaspektet tilgjengelig for undersøkelsen. Artikkelen fra vigiGrade kunne ikke benyttes til å direkte bli inspirert til utvalgsstørrelse ettersom det er gjort på svært mange meldinger, med automatisert analyse (36). I tillegg er metoden «tilleggsdimensjoner» satt sammen for å svare på denne problemstillingen, det finnes derfor ingen bakgrunn for utvalgsberegninger for dette.

Uten tidligere studiedata å ta utgangspunkt i ble det foreslått at en 10% forskjell eller mer i prosentandel veldokumenterte meldinger mellom gruppene, i forhold til VigiGrade poengsum, ville være av betydning med tanke på å utgjøre en forskjell når det gjelder kvalitet. Eksempelvis vil en andel på 0,7 (70%) veldokumenterte meldinger for den ene gruppen versus en andel veldokumenterte meldinger på 0,8 (80%) for den andre gruppen, være betydningsfullt.

Fra vigiGrade artikkelen fra 2013 ble det vist at litt over 50% av papirmeldingene (både alvorlige og lite alvorlige meldinger) fra Norge totalt sett var veldokumenterte (36). Tallene fra vigiGrade-artikkelen (36) er kun gjeldende for papirmeldinger, ettersom det elektroniske meldesystemet ikke kom før i 2018 (1). I figur 7 i vigiGrade artikkelen ser man at det er en varierende andel veldokumenterte meldinger basert på meldertype, men tallene ligger på rundt 50-60% veldokumenterte meldinger (36). En forventet andel på 60% veldokumenterte papirmeldinger ble satt som utgangspunkt for beregninger av utvalgsstørrelsen i denne undersøkelsen. Dette ble også basert på en tidligere studie fra Durrieu et al som viste at et utvalg med kun alvorlige meldinger, og ikke lite alvorlige meldinger, vil bestå av en høyere andel veldokumenterte meldinger (5). Selv om funnet fra denne studien ikke er på bakgrunn av vigiGrade-verktøyet (36), ble alvorlighetsgrad vurdert som en faktor å ta hensyn til ettersom «alvorlig melding» er et av inklusjonskriteriene.

Følgende ble beregnet: For å kunne detektere en forskjell på 10% i andel veldokumenterte meldinger, dersom papirmeldingene har 60% og elektroniske meldinger 50% veldokumenterte meldinger, er det nødvendig med 388 meldinger i hver gruppe. Dette er med en statistisk styrke på 80%, og et tosidig signifikansnivå på 5%. Å gå

gjennom et så stort antall meldinger var ikke praktisk gjennomførbart med tanke på tid og arbeidsmengde.

Utvalget måtte være av en størrelse som var mulig å gjennomføre manuelt i forhold til tidsaspektet. Dermed ble det undersøkt nærmere hvordan 100 meldinger i hver gruppe ville vise seg i statistiske analyser, med statistisk styrke 80% og tosidig signifikansnivå på 5%. Med 100 meldinger i hver gruppe og en antakelse om at papir-gruppen har en andel på 60% veldokumenterte meldinger, viste beregningene at det kan detekteres en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene dersom andelen veldokumenterte elektroniske meldinger omtrent er under 40%, eller over 78%.

Når det kommer til statistiske beregninger for direkte sammenligning av gjennomsnittlig poengsum for vigiGrade mellom de to gruppene, ble det også gjort statistiske beregninger ut i fra 100 meldinger i hver gruppe. Med bruk av dataprogrammet PASS Sample Size ble det vist at det er mulig å detektere en forskjell i gjennomsnittlig poengsum på 0,1 mellom de to gruppene dersom det er 100 meldinger i hver gruppe, med et standardavvik på 0,25. Dette er med statistisk styrke på 80% og signifikansnivå på 5%.

2.8.2 Statistiske analyser

Statistiske analyser tilknyttet metode 1 (modifisert vigiGrade) og metode 2 «tilleggsdimensjoner», vil gjøres separat. Dataprogrammet STATA/MP 17.0 er benyttet til å utføre alle statistiske analyser på resultatene.

Det vil utføres statistiske analyser for alle kvalitetsparametere (se 2.4) for å besvare hovedproblemstillingen. I tillegg vil det utføres statistiske analyser for å besvare underproblemstillingen, med tanke på papirmeldinger med og uten vedlegg for metode 1 og 2.

Signifikansnivået for analysene vil være på 0,05 (5%).

2.8.2.1 Statistiske analyser tilknyttet vigiGrade (modifisert)

For metode 1 vigiGrade (modifisert) er det to ulike måter å se på kvalitet på; ved å sammenligne gjennomsnittlig poengsum mellom gruppene, og ved å sammenligne andel veldokumenterte meldinger (meldinger med poengsum $> 0,8$) i hver gruppe.

For gjennomsnittlig vigiGrade poengsum vil det utføres en uavhengig T-test for å sammenlikne papirmeldinger og elektroniske meldinger. Nullhypotesen for T-testen er at det ikke er en forskjell i gjennomsnittlig poengsum mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger.

For å se på forskjeller i andel veldokumenterte meldinger gjøres det en Pearson Kji-kvadrat test. Dersom det viser seg at forventede verdier for noen av observasjonene er under 5, vil det foretas en Likelihood Ratio Kji kvadrat test i stedet (46). Nullhypotesen for Pearson Kji kvadrat test er at det ikke er en sammenheng mellom meldemåtene (papir versus elektronisk) og om meldingen ansees som veldokumentert eller ikke.

For underproblemstillingen vil det på samme måte utføres uavhengig T-test og Pearson Kji kvadrat test på papirmeldinger med og uten vedlegg, for å kunne si noe om forskjell i henholdsvis gjennomsnittlig poengsum og andel veldokumenterte papirmeldinger med og uten vedlegg.

2.8.2.2 Statistiske analyser tilknyttet metode 2 «Tilleggsdimensjoner»

Pearson Kji kvadrat test benyttes for å kunne se på om det er statistisk signifikant forskjell mellom de ulike kategoriske variablene i metode 2, for å besvare hovedproblemstillingen. Nullhypotesen for sub-analyse av hver enkelt tilleggsdimensjon er at innhold av informasjon i meldingen som fører til utfall «ja/1» eller «nei/0», er uavhengig av meldemåtene (papir versus elektronisk).

I tillegg gjøres det Pearson Kji kvadrat test på papirmeldinger med og uten vedlegg for å se om det er statistisk signifikante forskjeller, for å kunne besvare underproblemstillingen. Nullhypotesen er at det ikke er en sammenheng mellom papirmeldinger med og uten vedlegg og om meldingen får utfallet «ja/1» eller «nei/0».

Dersom det viser seg at forventede verdier for noen av observasjonene er under 5, vil det istedenfor en Pearson Kji kvadrat test, foretas en Likelihood Ratio Kji kvadrat test (46).

Alle dimensjonene i metode 2 «tilleggsdimensjoner» er ikke helt uavhengige av hverandre (se 2.3.3). Jo flere ganger Pearson Kji kvadrat test utføres på samme datasett i de ulike underdimensjonene, jo større sjanse er det for at man trekker feilaktige slutninger, for eksempel at man gjør type I feil (47). Det ble i denne undersøkelsen overveid å bruke Bon-Ferroni korreksjon fordi tilleggsdimensjonene kan være avhengige av hverandre, men det ble vurdert rimelig å ikke korrigere for multippel testing. Dette er fordi det kun er seks tilleggsdimensjoner som skulle testes statistisk på samme datasett, i tillegg til fem dimensjoner som testes på papirutvalget. Som sagt er dimensjonene ikke helt uavhengige variabler, noe som vil gjøre at en Bon-Ferroni korreksjon ville ha blitt for konservativ (dvs. for «streng») (47), i dette tilfellet. Dette ville økt risikoen for å gjøre en type II feil, altså at man sier at det ikke er en forskjell mellom gruppene, når det egentlig er det.

2.9 Validitet og reliabilitet i kvantitative studier

Målinger av validitet og reliabilitet er knyttet til kvaliteten av en metode/studie (48).

Validitet omhandler «hvilken grad et konsept er nøyaktig målt i en kvantitativ studie» (48). Innenfor dette begrepet finnes det tre typer validitet. Disse tre er som følgende, og knyttet opp til denne undersøkelsen (48):

- **Innholdsvaliditet:** Graden av nøyaktighet som metoden måler alle aspekter av problemstillingen på
- **Konstruktvaliditet:** Graden metoden måler det som er ment å måles (problemstillingen).

- Kriterievaliditet: Graden en metode er relatert til andre metoder som også måler kvaliteten av en melding.

Reliabilitet omhandler konsistens/stabilitet av et mål. Det er mulig å gjøre et estimat av påliteligheten ved å se på tre egenskaper. Disse tre er som følgende, og kan også knyttes opp til denne undersøkelsen (48):

- Homogenitet: I hvilken grad alle (tilleggs)dimensjoner ved en skala måler problemstillingen
- Stabilitet: Konsistens av resultater med bruk av metoden ved repetert testing
- Ekvivalens: Konsistens av svar mellom flere brukere av metoden eller ulike former av metoden

3.0 Resultat

Resultatene fra metode 1 vigiGrade (modifisert) og metode 2 «tilleggsdimensjoner» vil fremlegges separat, ettersom de er og har blitt behandlet som to ulike metoder.

Resultatene presenteres basert på de tre kvalitetsparameterne (se 2.4). Innenfor vigiGrade (modifisert) er følgende to kvalitetsparametere relevante: forskjell i gjennomsnittlig poengsum og forskjell i andel veldokumenterte meldinger (altså meldinger med poengsum > 0,8, som beskrevet i vigiGrade-artikkelen fra Bergvall et al (36)). Ved kvalitetsparameteren for metode 2 vil hver enkelt tilleggsdimensjon behandles individuelt.

Det vil fremlegges resultater som sammenlikner papirmeldingene og elektroniske meldinger. I tillegg sammenliknes papirmeldinger med og uten vedlegg.

3.1 Metode 1 (modifisert vigiGrade)

Etter bruk av vigiGrade (modifisert) som metode, er gjennomsnittlig poengsum og andel veldokumenterte meldinger utregnet for de 100 elektroniske meldingene og de 100 papirmeldingene.

Forskjell i verdiene for gjennomsnittlig poengsum mellom de to meldemåtene er kun marginal, der elektroniske meldinger har en gjennomsnittlig poengsum på 0,865 og papirmeldinger et gjennomsnitt på 0,875. Dette er kun en forskjell på 0,010. Ved utført uavhengig T-test på dataene bekreftes det tydelig at det ikke er en statistisk signifikant forskjell, da det produseres en p-verdi på 0,737. Det er altså ikke en statistisk signifikant forskjell mellom meldemåtene basert på denne kvalitetsparameteren (se tabell 5).

Tabell 5: Gjennomsnittlig poengsum for papirmeldingene og de elektroniske meldingene ved vigiGrade poengsum, og p-verdi for gjennomført uavhengig T-test.

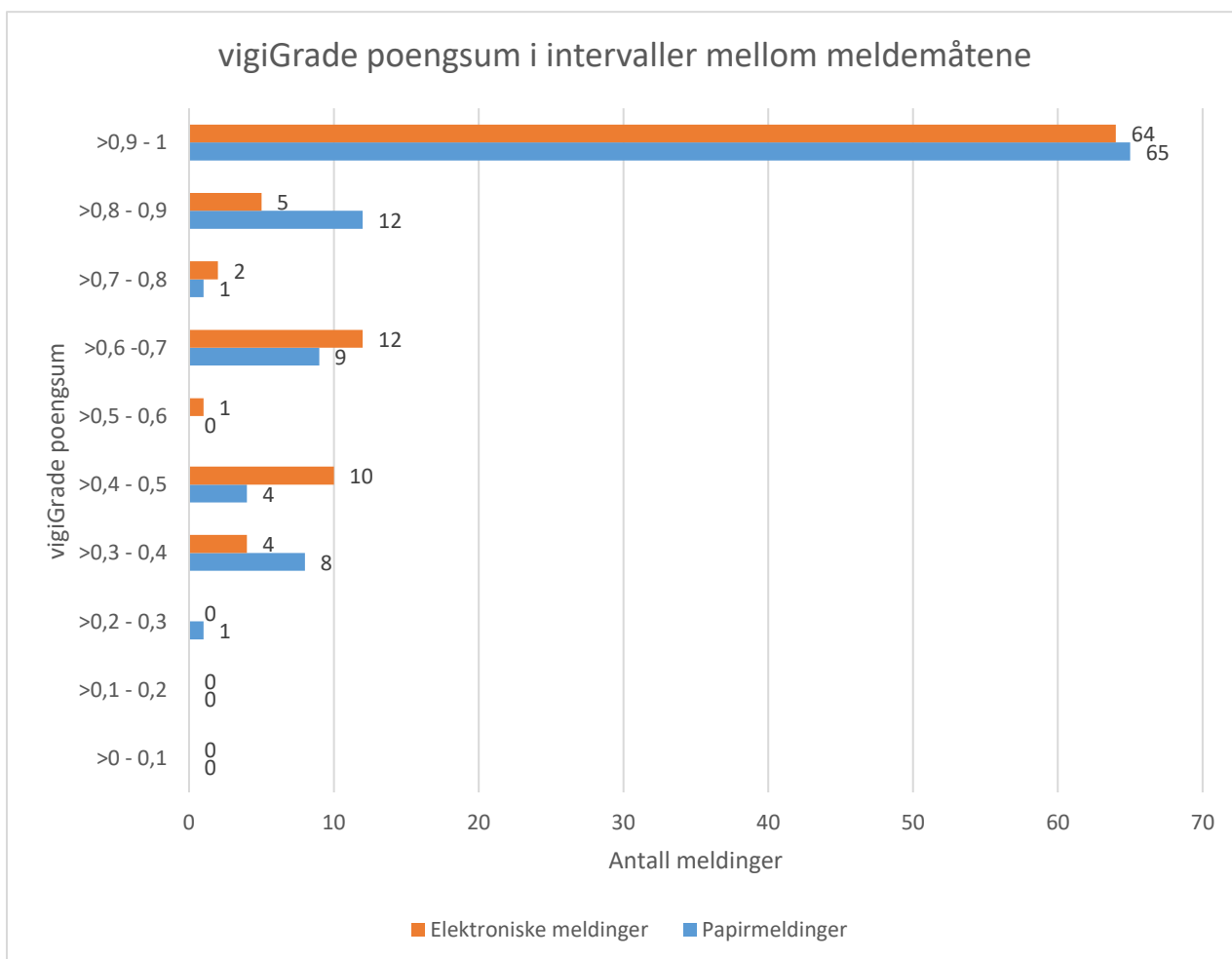
Meldemåte	Gjennomsnittlig vigiGrade poengsum	p-verdi
<i>Elektronisk</i>	0,865	0,737
<i>Papir</i>	0,875	

Papirmeldingene har en høyere andel veldokumenterte meldinger, sammenliknet med de elektroniske meldingene. Andelen elektroniske meldinger som er veldokumenterte er på 69%, mot 77% for papirmeldingene. Dette vil si at papirgruppen har 8% høyere andel meldinger som er veldokumenterte. En forskjell på 10% mellom gruppene ble betraktet å utgjøre en betydelig kvalitetsforskjell. Ved utført Pearson Kji kvadrat test for å se om det var en statistisk signifikant forskjell i andel veldokumenterte meldinger mellom gruppene, ble p-verdien på 0,203. Dette vil si at det ikke er en statistisk signifikant forskjell, og denne undersøkelsen kan ikke konkludere med at det er en sammenheng mellom meldemåtene (papir vs elektronisk) og om meldingen er veldokumentert eller ikke (se tabell 6).

Tabell 6: Andel veldokumenterte meldinger for de elektroniske meldingene og papirmeldingene, og tilknyttet p-verdi ved gjennomført Pearson Kji kvadrat test.

Meldemåte	Antall meldinger med vigiGrade poengsum > 0,8	p-verdi
Elektronisk	69	0,203
Papir	77	

Fordelingen av gjennomsnittlig poengsum i ulike intervaller er illustrert (se figur 2). Ved å dele inn vigiGrade-poengsummene i intervall-områder på 0,1 (10%), gir det en oversikt over fordelingen av meldinger. Intervaller gir et tydeligere bilde på fordelingen av meldinger med tanke på vigiGrade poengsum, noe som kan være illustrativt med tanke på fordeling ettersom gjennomsnittlig poengsum for de to gruppene er svært like.



Figur 2: Fordeling av antall meldinger i intervaller på 0,1 (10%) for vigiGrade poengsum, mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger.

Det er en jevn fordeling mellom antall papirmeldinger og elektroniske meldinger som har en poengsum mellom $>0,9 - 1,0$, hvorav 65 er papirmeldinger og 64 elektroniske meldinger (figur 2). Utover dette intervallet er fordelingen mer ujevn, og ser ikke ut til å følge en spesiell trend. I de laveste intervallene er det en større andel papirmeldinger (9 meldinger) som har vigiGrade poengsum $\geq 0,4$, enn for elektroniske meldinger (4 meldinger). Flere papirmeldinger (12 meldinger) har en poengsum mellom $>0,8 - 0,9$, og som da inngår i definisjonen av en veldokumentert melding, i forhold til elektroniske meldinger (5 meldinger). Denne forskjellen utgjør en betydelig andel av forskjellen i andel veldokumenterte meldinger mellom gruppene, da det er henholdsvis 77 og 69 veldokumenterte meldinger (poengsum $> 0,8$) for papirgruppen og den elektroniske gruppen.

3.1.1 Metode 1 vigiGrade (modifisert): Papirmeldinger med/uten vedlegg

Blant de 100 papirmeldingene var det 53 av de som hadde ett eller flere vedlegg, og 47 som ikke hadde vedlegg. Blant papirmeldingene var det ønskelig å finne ut av om det fantes en forskjell i gjennomsnittlig poengsum og andel veldokumenterte meldinger, mellom meldingene med og meldingene uten vedlegg. Basert på gjennomsnittlig vigiGrade poengsum var det en forskjell mellom papirmeldingene med og uten vedlegg, der gjennomsnittene henholdsvis var 0,953 og 0,786 (se tabell 7). Forskjellen viste seg også å være statistisk signifikant, da utført uavhengig T-test ga en p-verdi på 0,001

Tabell 7: Gjennomsnittlig vigiGrade poengsum mellom papirmeldinger med og uten vedlegg, med tilhørende p-verdi for gjennomført uavhengig T-test.

Vedleggs-status	Gjennomsnittlig vigiGrade poengsum for papirmeldingene	p-verdi
<i>Med vedlegg</i>	0,953	0,001
<i>Uten vedlegg</i>	0,786	

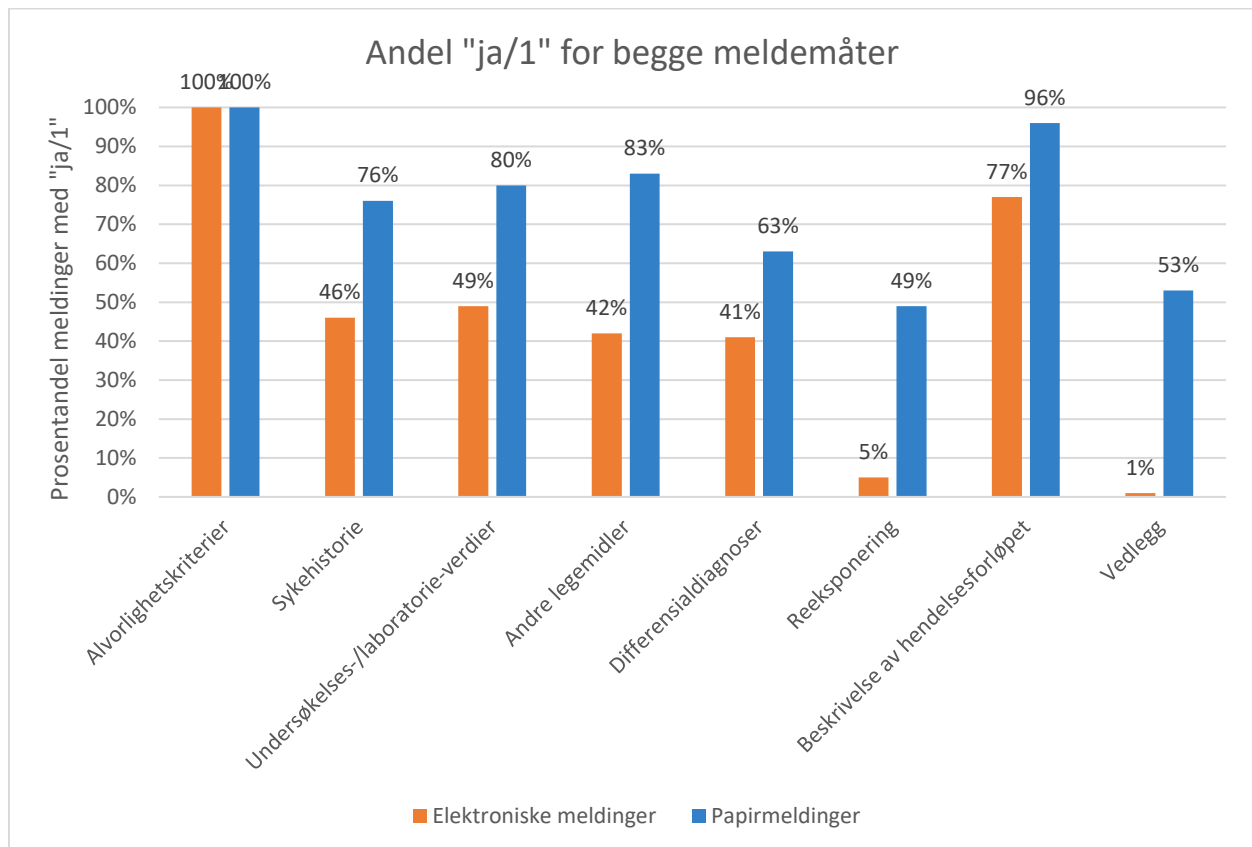
Basert på andel veldokumenterte meldinger var det en forskjell hos papirmeldingene med og uten vedlegg, da disse henholdsvis hadde 91% og 62% veldokumenterte meldinger. Ved utført Pearson Kji kvadrat test ble det vist en statistisk signifikant forskjell. Det er en sammenheng mellom papirmeldinger med og uten vedlegg, og om meldingen er veldokumentert eller ikke. Papirmeldingene med vedlegg er av bedre kvalitet enn papirmeldingene uten vedlegg (se tabell 8).

Tabell 8: Andel veldokumenterte papirmeldinger med og uten vedlegg, med tilhørende p-verdi fra gjennomført Pearson Kji kvadrat test.

Vedleggs-status	Andel papirmeldinger med vigiGrade poengsum $> 0,8$	Prosentandel veldokumenterte meldinger	p-verdi
<i>Med vedlegg</i>	48/53	91%	0,001
<i>Uten vedlegg</i>	29/47	62%	

3.2 Metode 2 «Tilleggsdimensjonene»

Ved bruk av metode 2 «tilleggsdimensjoner», ble hver melding vurdert med tanke på om det fantes tilstrekkelig informasjon til å fylle kriteriene for «ja/1», for hver av de åtte tilleggsdimensjonene. En høyere andel av papirmeldingene ble vurdert til å ha tilstrekkelig informasjon («ja/1») på de fleste av tilleggsdimensjonene, sammenliknet med de elektroniske meldingene (se figur 3).



Figur 3: Andel «Ja/1» i papirmeldingene og de elektroniske meldingene for hver tilleggsdimensjon i metode 2.

Papirmeldingene har en generelt høyere andel meldinger som inneholder informasjon som førte til utfallet «ja/1» for hver av de ulike tilleggsdimensjonene, unntatt dimensjonen «alvorlighetskriterier» der både papirgruppen og den elektroniske gruppen har 100% «ja/1».

Pearson Kji kvadrat test ble brukt til å vurdere om det var statistisk signifikante forskjeller mellom andel papir- og elektroniske meldinger med tilstrekkelig informasjon for enkelte av tilleggsdimensjonene. Det ble ikke utført statistisk analyse av tilleggsdimensjonen «alvorlighetskriterier» ettersom det var tilstrekkelig informasjon i 100 % av meldingene for begge meldemåtene. Statistisk analyse er heller ikke gjort for tilleggsdimensjonen «vedlegg» ettersom det er en svært tydelig forskjell i andel «ja/1» mellom meldemåtene (53% for papirmeldingene, 1% for de elektroniske meldingene).

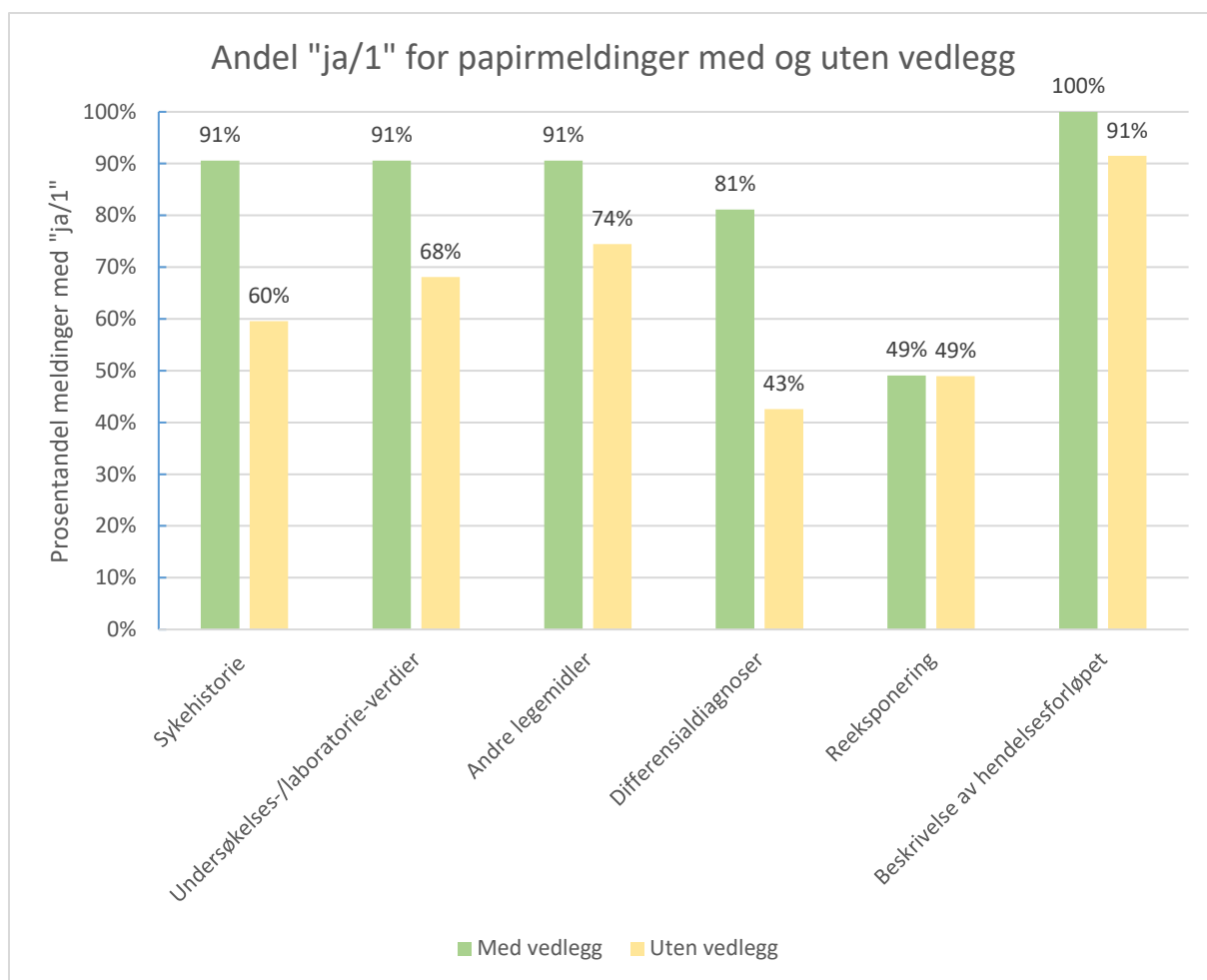
Pearson Kji kvadrat test ble utført for «sykehistorie», «Undersøkelses-/laboratorie-verdier», «Andre legemidler», «Differensialdiagnoser», «Reeksponering» og «Beskrivelse av hendelsesforløpet». For alle disse seks tilleggsdimensjonene var det statistisk signifikant bedre utfyllingsgrad for papirmeldingene enn de elektroniske meldingene ved bruk av metode 2. Alle testede tilleggsdimensjoner hadde en p-verdi under satt signifikansnivå på 0,05.

Tabell 9: Seks utvalgte tilleggsdimensjoner fra metode 2 med antall «ja/1» for de elektroniske meldingene og papirmeldingene, samt tilhørende p-verdi fra utført Pearson Kji kvadrat test.

Tilleggsdimensjoner	Antall «ja/1»: Elektroniske meldinger	Antall «ja/1»: Papirmeldinger	p-verdi
<i>Sykehistorie</i>	46	76	<0,001
Undersøkelses- /laboratorie-verdier	49	80	<0,001
<i>Andre legemidler</i>	42	83	<0,001
<i>Differensialdiagnose</i>	41	63	0,002
<i>Reeksponering</i>	5	49	<0,001
<i>Beskrivelse av hendelsesforløpet</i>	77	96	<0,001

3.2.1 Metode 2 «tilleggsdimensjoner»: Papirmeldinger med/uten vedlegg

Blant de 100 papirmeldingene var det 53 av de som hadde ett eller flere vedlegg, og 47 som ikke hadde vedlegg. Blant papirmeldingene var det ønskelig å finne ut av om det fantes forskjell i andel «ja/1» mellom meldinger med og uten vedlegg for de seks tilleggsdimensjonene «Sykehistorie», «Undersøkelses-/laboratorie-verdier», «Andre legemidler», «Differensialdiagnoser», «Reeksponering» og «Beskrivelse av hendelsesforløpet» i metode 2. Ettersom det ikke er et likt antall meldinger som har vedlegg (53 meldinger) og ikke (47 vedlegg), er forskjellene mellom gruppene vist i prosentvis andel (se figur 4).



Figur 4: Prosentvis andel papirmeldinger med og uten vedlegg med utfallet «ja/1» fra metode 2, for seks utvalgte tilleggsdimensjoner. Det er 53 papirmeldinger med vedlegg, og 47 papirmeldinger uten vedlegg.

Det er visuelt sett tydelig fra figur 4 at papirmeldingene med vedlegg har en større prosentvis andel med utfallet «ja/1» for alle utenom tilleggsdimensjonen «reeksponeering», der begge gruppene har en utfyllingsgrad på 49%. Det er ellers varierende grad av forskjeller mellom papirmeldingene med og uten vedlegg for de ulike tilleggsdimensjonene (se figur 4).

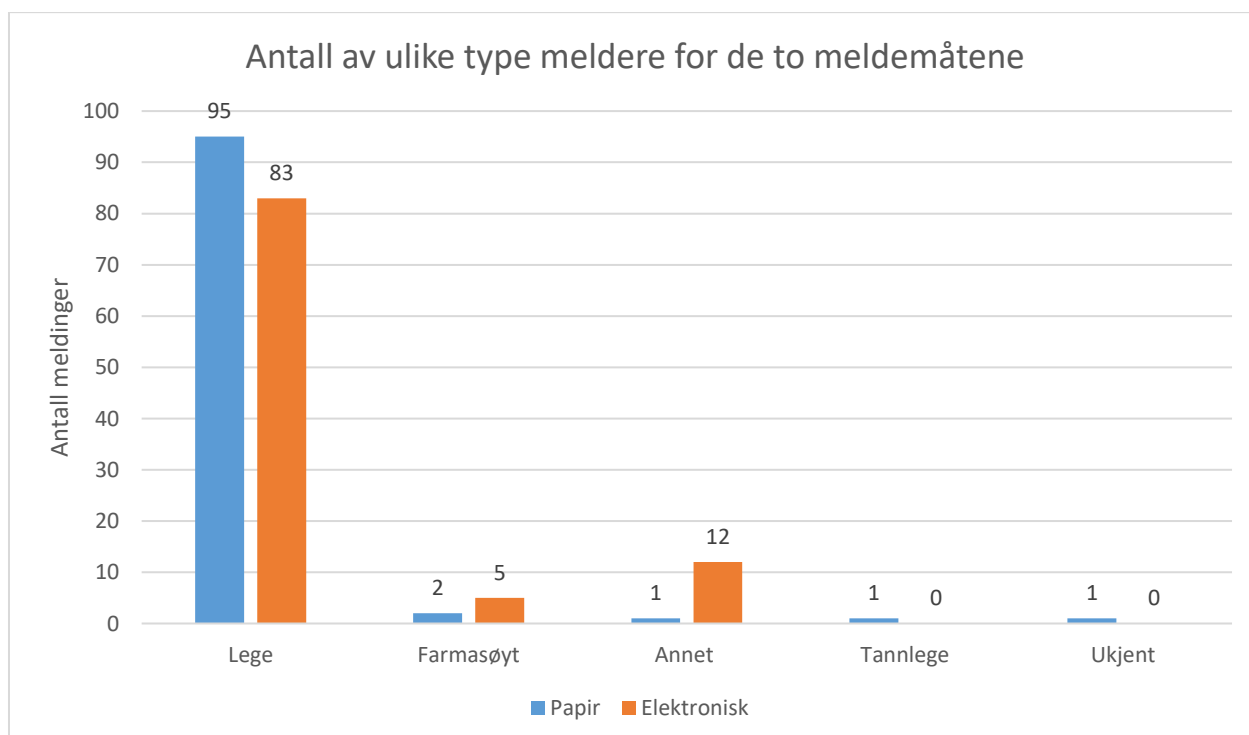
Det ble utført Pearson Kji kvadrat test tilleggsdimensjonene «Sykehistorie», «Undersøkelser-/laboratorie-verdier», «Andre Legemidler», «Differensialdiagnoser», og Likelihood Kji kvadrat test på tilleggsdimensjonen «Beskrivelse av hendelsesforløpet» for å se om det var statistisk signifikante forskjeller i utfyllingsgrad for i papirmeldinger med og uten vedlegg. For alle fem tilleggsdimensjonene viste det seg å være statistisk signifikante forskjeller, da alle har en p-verdi under 0,05 (se tabell 10). Det kan derfor sies at det er en sammenheng mellom papirmeldinger med og uten vedlegg, og om de inneholder tilstrekkelig informasjon for utfallet «ja/1» i metode 2. Papirmeldinger med vedlegg har en høyere utfyllingsgrad for de overnevnte tilleggsdimensjonene, sammenliknet med papirmeldinger uten vedlegg.

Tabell 10: Antall papirmeldinger med og uten vedlegg som var tilstrekkelig for utfallet «ja/1» fra metode 2, samt p-verdi fra utført Pearson Kji kvadrat test på alle tilleggsdimensjonene, unntatt for «Andre legemidler» der det ble utført Likelihood Kji kvadrat test.

Tilleggsdimensjoner	Papirmeldinger med vedlegg som var tilstrekkelig for «ja/1»	Papirmeldinger uten vedlegg som var tilstrekkelig for «ja/1»	p-verdi
Sykehistorie	48	28	<0,001
Undersøkelles-/laboratorie-verdier	48	32	0,005
Andre legemidler	48	35	0,032
Differensialdiagnose	43	20	<0,001
Beskrivelse av hendelsesforløpet	53	43	0,005

3.3 Meldertype

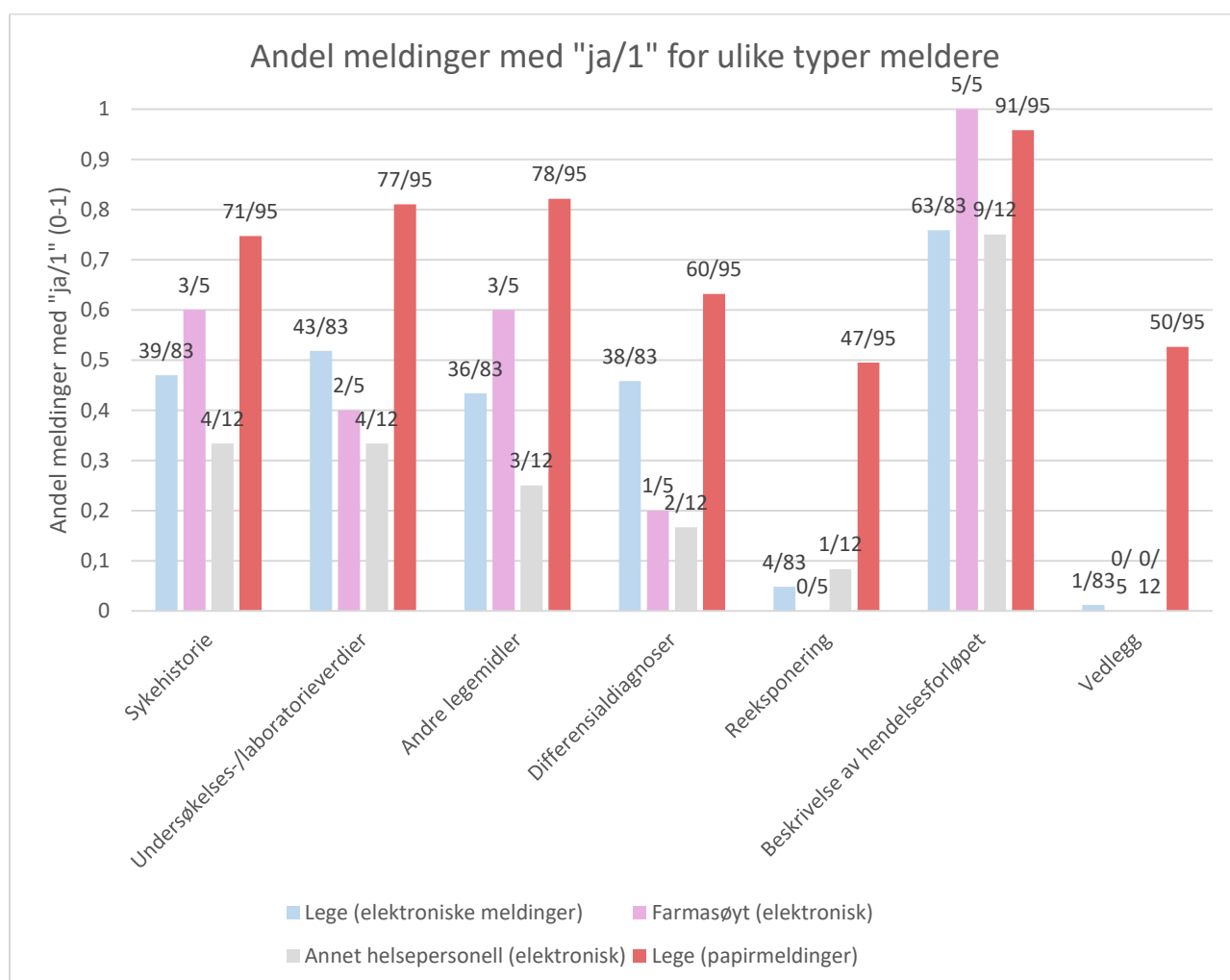
Det er forskjeller i type helsepersonell som har meldt bivirkningsmeldinger mellom de to meldemåtene. Papirmeldingene har 95 meldinger meldt fra leger, men elektroniske har 83 meldinger fra leger. Den elektroniske meldemåtene har 5 meldinger fra farmasøyter, versus 2 meldinger i papirgruppen. Det ble notert 1 bivirkningsmelding fra en tannlege i papirgruppen, men ingen i den elektroniske gruppen. For «annet helsepersonell» er det 12 meldinger i den elektroniske gruppen, og 1 i papirgruppen. I papirgruppen var det én melding i utvalget som hadde ukjent meldertype.



Figur 5: Antall av ulike meldertyper (lege, farmasøyt, annet helsepersonell, Tannlege, ukjent) for papirgruppen og den elektroniske gruppen.

Det var opprinnelig ønskelig å presentere eventuelle forskjeller for de tre kvalitetsparameterne mellom de ulike typene meldere. Registreringen av meldertyper resulterte i ulikt antall av de ulike typene meldere i de to gruppene (spesielt mellom meldertype «lege» og de andre typene). På bakgrunn av få av enkelte meldertyper i de to gruppene ble det vanskelig å se på statistisk sammenheng mellom type melder og kvalitet av meldingene.

I figur 6 er andel med utfallet «ja/1» for syv av tilleggsdimensjonene (alle tilleggsdimensjonene utenom «alvorlighetskriterie») fremstilt for lege, farmasøyt og annet helsepersonell i papirgruppen, i tillegg til andel tilstrekkelige meldinger for leger i den elektroniske gruppen. De ulike meldertypene har svært ulik nevner (antall meldinger), derfor er hver stolpe presisert med tilhørende brøkandel. Teller presenterer antall meldinger med utfall «ja/1» over totalt antall meldinger for den meldertypen (nevner).



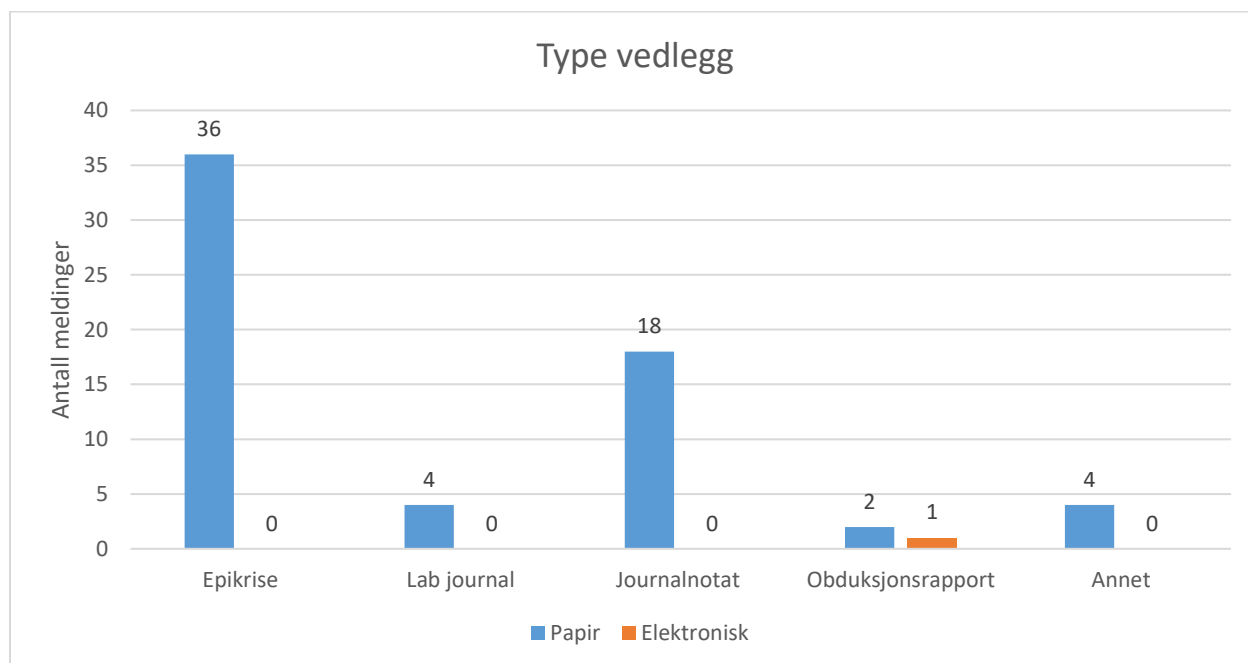
Figur 6: Stolpediagram som viser andel meldinger som har tilstrekkelig informasjon for «ja/1» ved metode 2 «tilleggsdimensjonene», fordelt for ulike meldertyper i papirgruppen (én type helsepersonell) og elektroniske gruppen (tre typer helsepersonell).

Meldertypen «tannlege» for begge meldemåtene, og «farmasøyt» og «annet helsepersonell» for papirmeldingene er ikke vist i figur 6. Årsaken til dette er at det var svært få (≤ 2 meldinger) i hver av disse tilfellene. Å vise disse resultatene opp imot de andre gruppene vil ikke tilføre informasjon av verdi.

For tilleggsdimensjonen vist i figur 6 er det en generell trend der papirmeldinger fra leger er bedre enn for de tre andre meldertypene i elektronisk gruppe, unntatt for «beskrivelse av hendelsesforløpet» der elektroniske farmasøytmeldinger har 5/5 med utfallet «ja/1».

3.4 Type vedlegg

Det var en stor forskjell i antall meldinger som hadde tilhørende vedlegg mellom de to meldemåtene. Dette gir ikke et bredt sammenlikningsgrunnlag mellom papirgruppen og den elektroniske gruppen med tanke på type vedlegg og kvalitetsparametere. Det var totalt 53 av meldingene i utvalget fra papirgruppen som hadde tilhørende vedlegg. Mange av meldingene har derimot flere vedlegg av ulike typer i samme melding, derfor er summen av antall vedlegg i papirgruppen på 64. Den type vedlegg som er vedlagt flest ganger i papirgruppen er epikriser (36 stykk). Etter dette er vedlagt journalnotat det nest mest forekommende vedlegget for papirgruppen, med 18 stykk.



Figur 7: Antall epikriser, lab journaler, journalnotater, obduksjonsrapporter og andre vedlegg i papirgruppen og den elektroniske gruppen.

4.0 Diskusjon

4.1 Bruk av metode 1 (modifisert vigiGrade)

4.1.1 Metode 1 (modifisert vigiGrade)

Originalt vigiGrade-verktøy ser hovedsakelig på felles poengsum for hver melding, og ikke så mye på hver dimensjon individuelt. Likevel er det sett på utfyllingsgrad for dimensjonene individuelt også i artikkelen (36). Slik analyse på forskjell i gjennomsnitt mellom papirgruppen og elektronisk gruppe for hver dimensjon er ikke utført i denne undersøkelsen. Hovedårsaken til dette var at dimensjonene individuelt kun kan gi poengsummer mellom 0,5/0,7/0,9 – 1. Det å se på gjennomsnittlig poengsum i et så smalt område vil ikke være like nyttig for avdekking av eventuelle forskjeller, sammenlignet med et bredere område som for vigiGrade totalt som går fra 0,09/0,1 - 1.

Det ble forsøkt å finne andre måter for å gjøre subanalyser på hver enkelt dimensjonen i vigiGrade (modifisert). Dette ble derimot komplisert grunnet usikkerhet rundt hvordan meldinger med flere legemiddel-bivirkningspar skulle håndteres med tanke på å gjøre om resultatene til binære utfall, i tillegg til dimensjoner som har flere nivåer av straffeprosent (eksempelvis time to onset som kan føre til straffeprosent på 50%, 30% eller 10%). Det er derfor ikke forsøkt å gjøre subanalyser på hver enkelt dimensjonen i metode 1. Dette er en svakhet med bruk av metode 1 (modifisert vigiGrade), ettersom subanalyser kanskje ville gitt mer detaljert informasjon om kvalitetsforskjeller mellom gruppene innenfor hver dimensjon.

Det er argumenter for at det originale vigiGrade verktøyet (36), og modifisert vigiGrade, har god validitet. Dette fordi metodene måler mengden klinisk relevant informasjon, som kan ha noe å si for kvaliteten til en melding som definert i 1.1. Derimot trekkes validiteten ned siden verktøyet ikke måler alle dekkende aspekter av hva «klinisk relevant informasjon» kan være, med tanke på kvalitet av en bivirkningsmelding. Det er mulig at validiteten er høyere ved bruk av den modifiserte versjonen av vigiGrade, ved at det i tillegg til informasjon fra strukturerte felter er benyttet informasjon fra fritekstfelter og vedlegg til å avgjøre om det skal gis straffeprosent.

Når det kommer til reliabilitet kan manuell bruk av verktøyet (modifisert vigiGrade) ha påvirket i negativ retning. Det fører til at vurderingen av hver dimensjon i hver melding gir rom for subjektive vurderinger, som ikke nødvendigvis da er like for hver gang eller for ulike personer. Økt erfaring med bruk av metoden kan ha ført til høyere erfaringsnivå over tid, noe som kunne påvirket svarene dersom metoden hadde blitt brukt av samme person på samme meldinger ved et senere tidspunkt. Derimot er det trolig at ulikheter kun ville oppstått i marginal grad ettersom det er nøye beskrevet kriterier for metode 1, som det ikke ble unnviket fra ved bruk. Noe som øker reliabiliteten i akkurat denne studien er at den modifiserte vigiGrade-metoden kun benyttes av én person, noe som vil si at det trolig er likere vurderinger gjennomgående i alle meldingene, sammenlignet med om flere personer hadde byttet på å gjøre vurderingene. I tillegg ble hovedveileder konferert i tvilstilfeller for om/hva slags straffeprosent som skulle tilføres noen dimensjoner i enkelttilfeller. Dette ble gjort for å minke variasjoner i vurderingene, og kan være en faktor som øker reliabiliteten.

4.1.2 Resultater fra metode 1 (modifisert vigiGrade)

Ved bruk av den modifiserte vigiGrade-metoden kunne det ikke statistisk konkluderes med at det var kvalitetsforskjeller mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger, med den valgte utvalgsstørrelsen. Dette gjaldt de to kvalitetsparameterne for vigiGrade modifisert (gjennomsnittlig poengsum og andel veldokumenterte meldinger). Dette betyr derimot ikke at resultatene ikke illustrerer tendenser til interessante forskjeller mellom papirmeldingene og de elektroniske meldingene. Figur 2 illustrerer en tendens til hvordan vigiGrade poengsum har ulik fordeling, i intervaller, for papir og elektroniske meldinger.

Tilnærmet lik gjennomsnittlig poengsum fra vigiGrade (modifisert) indikerer en ganske lik kvalitet av papir- og de elektroniske meldingene, basert på denne kvalitetsparameteren. For å få frem tendenser er det mer illustrativt å se på fordeling i intervaller av poengsummer for meldingene innen hver meldemåte og hvilken meldemåte som ser ut til å ha størst andel meldinger som ansees å være veldokumentert.

Gjennomsnittlig poengsum for de to meldemåtene er som sagt tilnærmet lik, men papirgruppen har et høyere antall meldinger i det øvre sjiktet av poengsum-intervallene (poengsum fra $>0,8 - 1$) (se figur 2). Ettersom gjennomsnittlig poengsum er såpass like mellom meldemåtene og det er en større andel papirmeldinger som er veldokumenterte, vil dette også bety at papirgruppen har en høyere andel meldinger med lavere gjennomsnittlig poengsum. Dette sees også i figur 2.

En mulig forklaring av tendensen til en høyere andel veldokumenterte meldinger for papirmeldinger, kan være at det er flere papirmeldinger som har vedlegg. Selv om vigiGrade fokuserer på informasjon fra strukturerte felter (36), er det i denne undersøkelsen gjort modifiseringer av vigiGrade som inkluderer informasjon funnet i fritekstfelt og vedlegg. Muligheten for vedlegg mulig som årsak til en litt høyere andel veldokumenterte meldinger, kan bekreftes ved de statistiske analysene som er utført med vigiGrade (modifisert) på papirmeldingene med og uten vedlegg. Papirmeldinger med vedlegg hadde statistisk signifikant bedre kvalitet for både gjennomsnittlig poengsum og andel veldokumenterte meldinger (se tabell 7 og 8).

Forskjellen i gjennomsnittlig poengsum mellom papirmeldinger med/uten vedlegg kan peke på en mulig interessant forskjell mellom gruppene dersom elektroniske meldinger oftere hadde hatt vedlegg. Det er svært lik gjennomsnittlig poengsum mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger, der papirmeldingene har 53 vedlegg og de elektroniske meldingene bare ett for utvalget. Dersom like mange av de elektroniske meldingene hadde hatt vedlegg, som papirmeldingene, er det en mulighet for at den elektroniske gruppen hadde fått høyere gjennomsnittlig poengsum med vigiGrade (modifisert) enn papirgruppen.

Gjennomsnittlig poengsum fra vigiGrade (modifisert) i den elektroniske gruppen vil være tilnærmet lik en eventuell gruppe «elektroniske meldinger uten vedlegg» ettersom kun én av de 100 meldingene hadde vedlegg. Papirmeldinger uten vedlegg (47 meldinger) hadde en gjennomsnittlig poengsum på 0,786 og de elektroniske meldingene hadde et gjennomsnitt på 0,865. Ved en tenkt assosiasjon mellom tilstedeværelse av vedlegg og kvalitet av elektroniske meldinger, ville derfor dette kunne økt gjennomsnittlig poengsum for elektroniske meldinger. Ettersom det ikke er gjort analyser for papir versus elektroniske meldinger med tanke på vedlegg og ikke, kan ikke denne teorien bekreftes, men det er ut i fra resultatene for papirmeldinger (vedlegg vs ikke vedlegg) (se tabell 7

og 8) rimelig å tenke at mangel på vedlegg har påvirket kvalitetsparameterne i vigiGrade for elektroniske meldinger.

Ved slik sammenlikning er det viktig å tenke på at den elektroniske gruppen ikke kan få like lav poengsum som papirgruppen, da de henholdsvis kan få 0,1 og 0,09 minimal poengsum.

I det elektroniske meldeskjemaet er alltid dimensjonen «melder» utfylt ettersom helsepersonell logger inn med persongjenkjennende innlogging på melde.no (2, 44) (se vedlegg 2). Et papirskjema har ingen slike automatiske utfyllings-funksjoner, men likevel er en større andel papirmeldinger veldokumenterte i denne undersøkelsen. Det er derfor ikke sannsynlig at dimensjonen «melder» har bidratt til lavere kvalitet av de elektroniske meldingene. Utover dette kan det ikke fastslås hvilke andre dimensjoner som eventuelt har/ikke har bidratt til lavere andel veldokumenterte elektroniske meldinger, ettersom det ikke er foretatt subanalyser ved vigiGrade (modifisert).

4.2 Bruk av metode 2 «tilleggsdimensjoner»

4.2.1 Metode 2 «Tilleggsdimensjoner»

Det er en fordel at det kun er utført subanalyser for hver enkelt tilleggsdimensjon, og ikke utregnet en totalsum for alle dimensjonene for å si noe om forskjellen mellom papirmeldingene og de elektroniske meldingene. Ved subanalyser vil eventuelle forskjeller mellom de ulike tilleggsdimensjonene ikke bli skjult bak en total poengsum, og det er mulig å se akkurat hva slags forskjeller det er i kvalitet basert på hver enkelt tilleggsdimensjon.

Valget av de ulike tilleggsdimensjonene for metode 2 kan styrkes på bakgrunnen av diverse kilder som beskriver hva som kan øke nytten av en bivirkningsmelding. Utover det som er beskrevet på Legemiddelverkets nettsider av hva som kan øke nytten i en bivirkningsmelding (16), kan mange av tilleggsdimensjonene også finnes igjen i ICHs (35) og FDAs (34) dokumenter som nevner viktige elementer i en bivirkningsmelding.

Med tanke på validering og reliabilitet av metode 2 er det flere aspekter som kan diskuteres. Når det kommer til validitet, så vil det kunne sies at metoden tar for seg aspekter som besvarer hovedproblemstillingen. Derimot måler den i seg selv ikke alle aspekter ved kvaliteten av meldingene. Sammen med vigiGrade (modifisert) vil det på den andre siden kunne sies at metodene sammen vil løfte validiteten, da de til sammen måler flere dekkende aspekter ved hovedproblemstillingen. Metode 2 er utviklet med bakgrunn i flere artikler som beskriver utfyllingsgrad og kvalitet (37-41). Med tanke på kriterievaliditet kan det derfor sies at metode 2 måler mange av de samme aspektene som andre metoder, som forsøker å måle kvalitet av bivirkningsmeldinger.

For reliabilitet av metode 2 gjelder mange av de samme aspektene som er diskutert for metode 1 (modifisert vigiGrade). Manuell bruk, subjektive svar og konferering med hovedveileder vil på samme måte kunne gi konsistente vurderinger (se 4.1.1).

Dersom en bivirkningsmelding hadde flere legemiddel-bivirkningspar, der én av parene hadde tilstrekkelig informasjon til å få utfallet «ja/1» på en tilleggsdimensjon, så fikk hele denne dimensjonen automatisk et felles utfall «ja/1» for hele meldingen. Denne

vurderingen kan ha ført til skjevheter i resultatet, ved at en melding kan fremstå bedre enn den egentlig er. Dette vil dermed ha kunnet påvirke dimensjonene der dette var tilfellet. Denne vurderingen av at en slik sammenslåing var å foretrekke (se 2.3.3) og er begrunnet i faktorer som veide mer enn denne muligheten for skjevhet som beskrevet over. I tillegg var det ønskelig å se på kvaliteten av en melding som helhet, ikke for hvert enkelt legemiddel-bivirkningspar.

Det er også muligheter for skjevheter i resultatet, på grunn av meldingene som for en dimensjon kunne blitt besvart med «ikke relevant». I etterkant vurderes det at disse få meldingene med svar «ikke relevant» kunne blitt ekskludert fra de statistiske analysene av denne dimensjonen, for å få mer likheter i sammenlikningsgrunnlaget. Det er viktig å understreke at dette kun er snakk om noen svært få tilfeller.

4.2.2 Resultater fra metode 2 «tilleggsdimensjonene»

Gruppen med papirmeldinger hadde for alle dimensjonene en høyere andel meldinger som inneholdt tilstrekkelig informasjon til å fylle kriteriene for utfallet «ja/1», bortsett ifra for dimensjonen «Alvorlighetskriterier» (lik andel for begge grupper).

Forskjellen mellom gruppene ble bekreftet ved at statistisk analyse for seks av tilleggsdimensjonene (ikke for «Alvorlighetskriterie» og «Vedlegg») viste seg å gi statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, i favør av papirmeldingene. Ut ifra de statistiske analysene utført på de seks tilleggsdimensjonene kan det konkluderes med at de elektroniske meldingene er av lavere kvalitet enn papirmeldingene. Ved bruk av denne metoden, og denne typen kvalitetsparameter, bekreftes hypotesen om at papirmeldingene er av bedre kvalitet enn de elektroniske meldingene.

En mulig årsak til høyere kvalitet av papirmeldingene kan være det store gapet i antall papirmeldinger som hadde vedlegg (53 vedlegg), sammenlignet med antallet elektroniske meldinger med vedlegg (ett vedlegg). Vedlegg kan inneholde mye relevant og nyttig informasjon som melder ikke legger inn i strukturerte felter eller i fritekst i meldeskjemaet (enten papir eller elektronisk). Videre er det mulig at vedleggene inneholder informasjon som melder ikke har vurdert som nødvendig å legge inn i meldeskjemaet, men som likevel er nyttig og relevant med tanke på kvalitet.

Vedlegg som en mulig årsak til bedre kvalitet av papirmeldingene ble undersøkt nærmere. I figur 4 er det tydelig at det er visuelle forskjeller i prosentandel meldinger med utfallet «ja/1» mellom papirmeldinger med vedlegg versus meldinger uten vedlegg. Dette ble også bekreftet med statistiske analyser på fem av tilleggsdimensjonene (se tabell 10). Det er mulig at den interne forskjellen blant papirmeldinger med/uten vedlegg har overføringsverdi til vedlegg som mulig årsak til kvalitetsforskjellen som ble funnet mellom elektroniske og papirmeldinger for seks av tilleggsdimensjonene som kvalitetsparameter. Dette kan det derimot ikke konkluderes med uten å ha sett på flere elektroniske meldinger med vedlegg.

Det kan ikke med sikkerhet sies at det kun er vedleggene som gjør at papirmeldinger med vedlegg er av bedre kvalitet enn papirmeldinger uten vedlegg. Andre faktorer som for eksempel hvor nøye melder er med innlegging av nyttig informasjon, kan ha sammenheng med at melder har lagt ved vedlegg. Derimot kan enkelte type vedlegg ha med svært mye informasjon, som vil dekke mye av det som er nyttig å ha med i en

bivirkningsmelding, og detaljert informasjon ellers i meldingen vil da i slike tilfeller kanskje ikke øke kvaliteten ytterligere.

En annen mulig årsak til at papirmeldingene viser seg å ha bedre kvalitet for tilleggsdimensjonene enn de elektroniske meldingene, kan være forskjellen i utforming av fritekstfeltet mellom de to meldeskjemaene. Fritekstfeltet i papirmeldeskjemaet er delt inn i tre «seksjoner» med tre underoverskrifter som spesifikt etterspør «beskrivelse av forløpet», «sykehistorie» og «resultat av tester» (se vedlegg 3). I det elektroniske meldeskjemaet har fritekstfeltet en felles tekst som foreslår at det legges inn informasjon om de tre samme tingene som papirskjemaet har foreslått, i tillegg til andre legemidler og generelt annen viktig informasjon (se «vedlegg 2»). Det er mulig at denne forskjellen i utformingen av fritekstfeltet kan ha påvirket hvilken og hvor mye informasjon som legges inn. Forskjellen i fritekstfeltet kan muligens bidra til å forklare hvorfor papirmeldingene er av bedre kvalitet innenfor tilleggsdimensjonene «beskrivelse av hendelsesforløpet», «sykehistorie» og «Undersøkelles-/laboratorie-verdier» (som likner på underoverskriftene i fritekstfeltet i papirmeldeskjema), i tillegg til vedleggene som mulig årsaksforklaring.

Det er en statistisk signifikant forskjell mellom papirgruppen og den elektroniske gruppen innen dimensjonen «reaksjonering» med tanke på andel «Ja/1», der det var henholdsvis 49 og fem meldinger som kunne besvares med «Ja/1». Årsaken til dette stammer mest sannsynlig fra ulikheter i utformingen i meldeskjemaene. Papirmeldeskjema har som nevnt under «1.4.3» (se vedlegg 3) et eget felt som etterspør informasjon om reaksjonering og eventuelt resultat av denne.

Figur 4 som viser resultater for tilleggsdimensjonene i forhold til andel «ja/1» for papirmeldinger med/uten vedlegg, kan styrke teorien om at utforming av meldeskjema kan ha påvirket andel tilstrekkelige meldinger for «ja/1» for reaksjonering. Det er tydelig i figur 4 at det ikke er forskjell for utfallet «reaksjonering» for papirmeldinger med og uten vedlegg. Dette kan bety at det er andre faktorer ved meldemåten, enn vedlegg, som har påvirket denne tilleggsdimensjonen, for eksempel meldeskjemaenes utforming.

Papirmeldeskjemaet har et alternativ som gjør at det er mulig å huke av for at pasienten ikke bruker andre legemidler. Når melder aktivt har avkrysset «nei» for «andre legemidler» så er dette trolig fordi pasienten reelt ikke bruker andre legemidler, og trolig ikke på bakgrunn at melder ikke er kjent med legemiddelbruken hos pasienten. For det elektroniske meldeskjemaet er ikke dette et alternativ, og manglende utfylling av feltet «andre legemidler» vil ikke automatisk bety at pasienten ikke bruker andre legemidler. Det kan bety at melder har valgt å ikke legge inn dette eller at melder ikke vet om pasienten bruker andre legemidler. Denne forskjellen mellom skjemaene kan muligens delvis forklare den store forskjellen mellom de to meldemåtene for denne tilleggsdimensjonen.

Flere av de mulige årsakene til kvalitetsforskjell mellom papir og elektroniske meldinger som er diskutert ovenfor, kan knyttes til muligheten for å legge ved vedlegg. I tillegg kan de knyttes til utformingen av papirmeldeskjemaet versus det elektroniske meldeskjemaet. Det kan derfor tenkes at justeringer i utformingen av det elektroniske meldeskjemaet, ville ha endret forskjellene i kvalitet mellom meldemåtene. Inndeling av fritekstfeltet i mer konkrete underfelter med ønske om informasjon, et eget felt som etterspør reaksjonering av mistenkt legemiddel og mulighet for avhugging for at pasienten eventuelt ikke bruker andre legemidler i det elektroniske meldeskjemaet, ville

muligens kunne økt kvaliteten av de elektroniske meldingene med tanke på tilleggsdimensjonene.

På Legemiddelverkets nettsider nevnes det at resultater av bekreftende og avkreftende undersøkelser, og informasjon om samtidig legemiddelbruk kan øke nytten av en bivirkningsmelding (16). WHO-UMC verktøyet for årsakssammenheng etterspør reeksponering for sannsynlighetsgraden «sannsynlig» og nevner at bivirkningen ikke skal ha oppstått på bakgrunn av andre legemidler (30). Dermed vil vurdering av om det finnes informasjon i meldingen om andre legemidler, og reeksponering kunne være av nytte for vurdering av årsakssammenheng for en saksbehandler.

4.3 Felles for metode 1 og 2

Metode 1 og 2 er kun benyttet på alvorlige bivirkningsmeldinger. Alle statistiske analyser på dataene i utvalget gjelder derfor alvorlige papir- og elektroniske meldinger. Det er uvisst om resultatene hadde vært liknende for et utvalg som inkluderte lite alvorlige meldinger.

Ut ifra resultatene fra undersøkelsen er det tydelig at det var gunstig å benytte to ulike metoder for å besvare hovedproblemstillingen, samt underproblemstillingen. Dersom kun de to kvalitetsparameterne tilknyttet metoden modifisert vigiGrade hadde blitt brukt, hadde ikke forskjeller mellom de to meldemåtene blitt funnet med tanke på andre dimensjoner enn de som inngår i vigiGrade (36). For eksempel tilsier kvalitetsparameteren gjennomsnittspoengsum for vigiGrade (modifisert) at det er lik kvalitet mellom meldemåtene for undersøkelsens utvalgsstørrelse, i motsetning til metode 2 som viser at det er statistisk signifikant kvalitetsforskjell mellom de to gruppene for seks av de utvalgte tilleggsdimensjonene.

Komplikasjoner med å legge ved vedlegg i det elektroniske meldeskjemaet, på grunn personvern hensyn, kan være en mulig årsak til at det kun er én melding med vedlegg i den elektroniske gruppen. Ved for eksempel å integrere det elektroniske meldeskjemaet inn i elektronisk pasientjournal (EPJ)-systemer og andre datasystemer i helsetjenesten, vil det sannsynligvis bli enklere for melder å legge ved vedlegg utenlike personvern- og sikkerhetsmessige vanskeligheter.

Mye relevant informasjon som eksisterer i vedlegg, kunne også vært skrevet i fritekstfeltet. Per mai 2022 er fritekstfeltet på det elektroniske meldeskjema det første feltet melder skal legge informasjon i (44), i motsetning til at det er det siste feltet slik meldeskjema var i september 2020 (se vedlegg 2). Denne forskjellen i utforming kan teoretisk sett påvirke kvaliteten av meldingene, i ukjent retning. Det hadde vært nyttig og interessant å se om denne endringen i meldeskjema har ført til høyere kvalitet av de elektroniske meldingene.

Ettersom vigiGrade er brukt i en modifisert form og metoden med tilleggsdimensjonene ikke er benyttet før, er det tatt et aktivt valg om å ikke sammenlikne med andre studier som har sett på kvalitet av bivirkningsmeldinger. Sammenlikning med tall fra vigiGrade-artikkel beskrevet av Bergvall et al (36) ville derfor ikke gi et sammenlikningsgrunnlag som det er ønskelig å trekke konklusjoner fra. Det hadde derimot vært interessant å sammenlikne resultater fra denne undersøkelsen med en ny undersøkelse ved hjelp av metode 1 og 2 på meldinger fra andre perioder, både tidligere og fremtidige årstall. Det

ble vurdert som viktigere å bruke metoder som ville gi resultater som kunne besvare problemstillingene best mulig og som kunne gjøres manuelt, enn det var å ha andre studier å sammenlikne resultatene med.

Dersom utvalgsstørrelsen hadde vært større ville dette kunne ha påvirket resultatene. Med utvalgsstørrelsen i denne undersøkelsen ville man kun få statistisk signifikant resultat dersom det var rundt 20% (eller mer) forskjell i andel veldokumenterte meldinger, selv om en forskjell på kun 10% ble angitt å være en betydelig forskjell i kvalitet mellom gruppene i denne undersøkelsen. Det er ingen dokumentert begrunnelse bak valget om å benytte resultater fra vigiGrade-artikkelen (36) til beregning på utvalgsstørrelse og valget om at 10% forskjell i andelen veldokumenterte papirmeldinger vs elektroniske meldinger var av betydning for kvaliteten. Dette kan ansees som en mulig svakhet med tanke på valg av utvalgsstørrelse for denne undersøkelsen. Dersom utvalgsstørrelsen hadde vært større hadde det kanskje kunne blitt vist en statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig poengsum og andel veldokumenterte meldinger mellom gruppene.

I januar 2020 ble meldeplikten utvidet til å gjelde alt helsepersonell (18), noe som kan ha oppmuntret flere andre helsepersonell enn leger og tannleger til å melde meldinger. Type melder inngikk ikke i inklusjons- og eksklusjonskriterier for denne undersøkelsen, noe som var et bevisst valg for at meldingene som ble inkludert i undersøkelsen skulle gjenspeile den faktiske fordelingen av meldertyper for elektroniske og papirmeldinger i bivirkningsregisteret. Dette resulterte i ulikt antall av de ulike typene meldere i de to gruppene. På bakgrunn av få av enkelte meldertyper i gruppene ble det vanskelig å se på statistisk sammenhengen mellom type melder og kvalitet av meldingene. Figur 6 illustrerer en tendens til at papirmeldinger innsendt av leger er av bedre kvalitet med tanke på tilleggsdimensjonene, enn elektroniske meldinger innsendt av leger.

Alderssammensetningen for de to meldemåtene kan være ulike. Det er nærliggende å tenke seg at det er flere unge helsepersonell som bruker det elektroniske systemet og flere eldre som bruker papirmeldeskjema, men det foreligger ikke tall på dette. Det er mulig at flere eldre helsepersonell, som har mer klinisk arbeidserfaring melder oftere på papir enn yngre, og at flere yngre med mindre erfaring melder oftere elektronisk enn eldre. Hvis denne antagelsen stemmer så kan dette ha påvirket kvalitetsforskjellen med tanke på tilleggsdimensjonene mellom de to gruppene i undersøkelsen. Det er derimot ikke foretatt innsamling av aldersdata for melderne, og dette kan derfor ikke konkluderes med. Det kan tenkes at denne mulige forskjellen i aldersfordeling vil utjevnes over tid, dersom flere og flere tar i bruk det elektroniske meldeystmet.

Under innhenting av data ble det vurdert at det hadde vært nyttig å legge til en ny dimensjon under metoden «Tilleggsdimensjoner». En tilleggsdimensjon som lignet på «time to onset» i det opprinnelige vigiGrade-verktøyet (36) ble vurdert fordi denne dimensjon i vigiGrade var noe uspesifikk, der kriteriene ville vært nøyaktige datoer for både oppstart med mistenkt legemiddel og for start av bivirkningshendelsen. En slik tilleggsdimensjon ble ikke lagt til, ettersom denne ideen oppsto under innhenting av data.

Det at noen papirmeldinger hadde flere typer vedlegg, gjorde det dessverre vanskelig å gjøre statistiske analyser på om det var en sammenheng mellom type vedlegg og kvaliteten på meldingene.

5.0 Konklusjon

Det kan konkluderes med at det er visse forskjeller i kvalitet mellom alvorlige bivirkningsmeldinger fra helsepersonell som sendes inn på papir versus elektronisk.

Resultater fra bruk av metode 2 «tilleggsdimensjoner» viste statistisk signifikante forskjeller, i favør papirmeldingene, for seks av tilleggsdimensjonene (ekskludert «alvorlighetskriterier» og «vedlegg»). Derimot, for metode 1 vigiGrade (modifisert) kunne det ikke påvises statistisk signifikante forskjeller i kvalitet mellom papirmeldinger og elektroniske meldinger basert på undersøkelsens utvalgsstørrelse, hverken for gjennomsnittlig vigiGrade poengsum eller andelen veldokumenterte meldinger.

Hypotesen om at papirmeldinger er av bedre kvalitet enn elektroniske meldinger er derfor sann, og vist ved bruk av metode 2 «tilleggsdimensjoner», for alvorlige bivirkningsmeldinger.

Når det gjelder underproblemstillingen, om vedlegg kan være årsak til eventuelle forskjeller i kvalitet mellom meldemåtene, kan det ikke trekkes en direkte konklusjon basert på resultatene. Det ble vist statistisk signifikant høyere kvalitet for alvorlige papirmeldinger med vedlegg enn for alvorlige papirmeldinger uten vedlegg, basert på både metode 1 og 2. Dersom undersøkelsen også hadde inneholdt mange elektroniske meldinger med vedlegg hadde det kunnet gitt mer konklusive svar på kvalitetsforskjeller mellom meldemetodene med tanke på vedlegg som faktor. Det er ikke undersøkt om dette resultatet har overføringsverdi til elektroniske meldinger med vedlegg versus uten vedlegg.

Å ta med nyttige og relevante opplysninger i en bivirkningsmelding er viktig for at legemiddelmyndighetene skal kunne gjøre en vurdering av årsakssammenheng mellom mistenkt legemiddel og bivirkning. Én ting er at det bør meldes inn bivirkninger på mistanke, og særlig meldepliktige bivirkninger som ukjente, nye og alvorlige bivirkninger, men for å bedre det videre arbeidet med disse meldingene er man avhengig av at det er fullstendig og detaljert informasjon i meldingene (16). Resultatene fra denne undersøkelsen omhandler kvalitet av meldinger gjennom å ha sett på grad av nyttig og relevant informasjon i meldingene.

At det er statistisk signifikant bedre kvalitet av papirmeldinger for de ulike tilleggsdimensjonene sammenlignet med elektroniske meldinger, kan gi en pekepinn for videre utvikling av den elektroniske meldemåten. For fremtiden kan dette eksempelvis bety at det bør komme tydeligere frem overfor melderens hva slags informasjon som er nyttig og relevant å ta med i en bivirkningsmelding. Det er også mulig at justeringer i det elektroniske meldeskjema eller i den elektroniske meldemåten generelt vil kunne føre til mindre kvalitetsforskjeller mellom meldemåtene. Eksempler på nyttige endringer kan være å legge til felter eller endre felter, og inkorporering av meldesystemet i datasystemer i helsesektoren slik at det blir lettere å legge ved vedlegg og automatisk hente inn nyttig informasjon om pasienten fra datasystemet og inn i meldeskjemaet.

Det ville vært interessant å gjennomføre nye undersøkelser senere, med bruk av samme metoder som i denne undersøkelsen, på et utvalg av elektroniske meldinger i nyest mulig tid, ettersom det stadig skjer endringer i det elektroniske meldesystemet. I tillegg hadde det i fremtiden, dersom elektroniske meldinger da mye oftere inneholder vedlegg enn nå, vært interessant å få gjort undersøkelser på elektroniske meldinger med vedlegg.

Resultatene av slike undersøkelser kunne ha vært sammenlignet med deler av denne undersøkelsen. Noe som ikke ble utforsket fullt ut i denne undersøkelsen er type vedlegg og melders eventuelle påvirkning på informasjon i en bivirkningsmelding. Dette hadde også vært interessant å se nærmere på.

Referanseliste

1. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2018 [Internett]: Statens Legemiddelverk; 07.05.2019 [hentet 04.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Rapporter%20og%20oversikter/%C3%85rsrapporter/Bivirkningsrapport%202018.pdf>.
2. Kundesenter Norsk helsenett. Skjema for å melde eller varsle om uønsket hendelse i helse- og omsorgstjenesten [Internett]. Kundesenter Norsk helsenett; [hentet 02.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://melde.no/skjemaregistrering>.
3. Statens Legemiddelverk. Generelt om legemiddelovervaking. Oslo: Statens Legemiddelverk; 22.06.2016 [oppdatert 25.09.2019; hentet 14.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/legemiddelovervaking/generelt-om-legemiddelovervaking>.
4. Statens Legemiddelverk. Papirskjemaer for bivirkningsmelding fra helsepersonell. Oslo: Statens Legemiddelverk; 22.08.2019 [oppdatert 30.04.2020; hentet 16.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/bivirkningsmelding-helsepersonell/papirskjemaer>.
5. Durrieu G, Jacquot J, Mège M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *Drug Saf.* 2016;39(12):1189-95.
6. Harg P, Lislevand H, Buajordet I, Madsen S. Bivirkningsrapportering og legemiddelovervåking. *Tidsskrift for den Norske Legeforening.* 06.02.2003;123(3):331-2. [hentet 02.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2003/02/legemidler-i-praksis/bivirkningsrapportering-og-legemiddelovervaking>.
7. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsregisteret. Oslo: Statens Legemiddelverk; 30.04.2020 [oppdatert 29.04.2021; hentet 23.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/bivirkningsregisteret>.
8. Spigset O. Spontanrapportering av bivirkninger: En viktig brikke i et stort puslespill [Internett]. Oslo: Norsk Farmaceutisk Tidsskrift; 16.11.2009;nr.11:s.17 [hentet 06.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.farmatid.no/aktuelt/meninger/article-1784>.
9. Statens Legemiddelverk. Hvordan pasienter kan melde bivirkninger. Oslo: Statens Legemiddelverk; 13.06.2016 [oppdatert 02.09.2021; hentet 05.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/bivirkningsmelding-for-pasienter>.
10. Uppsala Monitoring Centre. About VigiBase: Uppsala Monitoring Centre; [hentet 16.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://who-umc.org/vigibase/>.
11. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften). FOR-2009-12-18-1839 [hentet 16.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839?q=legemiddelforskriften>.
12. European Medicines Agency. EMA/H/20665/04/Final Rev. 2. Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs) [Internett]. London: EMA; 15.10.2010 [hentet 06.04.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/note-guidance-eudravigilance-human-processing-safety-messages-individual-case-safety-reports-icsrs_en.pdf.
13. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agency. EMA/827661/2011. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX – Signal management (Rev 1). EMA; 09.10.2017 [hentet 08.05.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf

14. European Medicines Agency. Signal management. Amsterdam: European Medicines Agency; [hentet 02.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>.
15. Helse- og omsorgsdepartementet. Høring: Forslag til forskrift om system for rapportering av bivirkninger av legemidler (bivirkningsregisterforskriften): Helse- og omsorgsdepartementet; Høringsfrist 09.05.2018 [hentet 05.05.2022] Figur s.7. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/6f5520c8d2fd4f7e8b47734d7398cacb/hoeringsnotat_bivirkningsregisterforskrift.pdf.
16. Statens Legemiddelverk. Hvordan helsepersonell kan melde bivirkninger. Oslo: Statens Legemiddelverk; 14.06.2016 [oppdatert 15.03.2021; hentet 14.06.2016]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/bivirkningsmelding-helsepersonell>.
17. Forskrift om system for rapportering av bivirkninger av legemidler (bivirkningsregisterforskriften). FOR-2019-02-15-115 [hentet 09.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2019-02-15-115>.
18. Statens Legemiddelverk. Nytt bivirkningsregister bidrar til økt pasientsikkerhet. Oslo: Statens Legemiddelverk; 04.05.2020 [hentet 03.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/nytt-bivirkningsregister-bidrar-til-okt-pasientsikkerhet>.
19. Lov om behandling av personopplysninger (personopplysningsloven). LOV-2018-06-15-38. [hentet 13.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/lov/2018-06-15-38/gdpr/a5>.
20. Oslo Universitetssykehus. Sikkerhetsinstruks: Oslo Universitetssykehus; [hentet 14.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/650>.
21. Langen MH. Ny database gir innsikt i bivirkninger [Internett]. Oslo: Norsk Farmaceutisk Tidsskrift; 27.03.2018;3/2018:6-7 [oppdatert 27.03.2018; hentet 05.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.farmatid.no/aktuelt/nyheter/article-2400>.
22. World Health Organization. What is Pharmacovigilance? : World Health Organization; [hentet 16.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance>.
23. Suvarna V. Phase IV of Drug Development. Perspect Clin Res. 2010;1(2):57-60.
24. U.S Food & Drug Administration. Step 3: Clinical Research: U.S Food & Drug Administration; 01.04.2018 [hentet 02.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.
25. European Medicines Agency. Pharmacovigilance: Overview. Amsterdam: European Medicines Agency; [hentet 16.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>.
26. Lægemiddelstyrelsen. Nyt fra Lægemiddelstyrelsen. Nr.3. Årgang 1.: Lægemiddelstyrelsen; 12.2017 [hentet 06.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/nyt-fra-laegemiddelstyrelsen-december-2017/~media/A868A71C8C8846B7987744D7D0F81983.ashx>.
27. World Health Organization. The WHO Programme for International Drug Monitoring: World Health Organization; [hentet 03.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm>.
28. Uppsala Monitoring Centre. Get to know UMC: Uppsala Monitoring Centre; [hentet 16.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://who-umc.org/about-uppsala-monitoring-centre/>.
29. Uppsala Monitoring Centre. VigiBase: WHO's global database signalling harm and pointing to safer use: Uppsala Monitoring Centre; [oppdatert 24.01.2022; hentet 16.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-who-s-global-database/>.
30. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment: Uppsala Monitoring Centre; 06.05.2018 [hentet 08.05.2022]. Tilgjengelig fra: https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf.
31. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-45.

32. Roland PDH, Fleiner HF. Bivirkninger: Ny forskrift og meldeplikt for farmasøyter [Internett]: Norsk Farmaceutisk Tidsskrift; 06.04.2020;128(2):30-2 [hentet 16.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://relis.no/content/5098/Bivirkninger:-Ny-forskrift-og-meldeplikt-for-farmasoyter>.
33. Heads of Medicines Agency EMA. EMA/873138/2011 Rev 2. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). Heads of Medicines Agency, European Medicines Agency; 28.07.2017 [hentet 02.05.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf.
34. U.S. Department of Health and Human Services F. Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 22.03.2005 [hentet 04.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Good-Pharmacovigilance-Practices-and-Pharmacoepidemiologic-Assessment-March-2005.pdf>.
35. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. E2A. : ICH Expert Working Group; 27.10.1994 [hentet 11.05.2022]. Tilgjengelig fra: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
36. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. Drug Saf. 2014;37(1):65-77.
37. Oosterhuis I, Rolfes L, Ekhart C, Muller-Hansma A, Härmark L. First experiences with a tool to measure the level of clinical information present in adverse drug reaction reports. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(2):111-5.
38. Agbabiaka TB, Savović J, Harris R, Ernst E. The development of a tool to assess the quality of case reports of adverse events. The International journal of risk & safety in medicine. 2008;20(3):123-33.
39. Kumar R, Kumar P, Kalaiselvan V, Kaur I, Singh GN. Best Practices for Improving the Quality of Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance. Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4):464-71.
40. Oh IS, Baek YH, Kim HJ, Lee M, Shin JY. Differential completeness of spontaneous adverse event reports among hospitals/clinics, pharmacies, consumers, and pharmaceutical companies in South Korea. PLoS One. 2019;14(2):e0212336.
41. Chen L, Jiang L, Shen A, Wei W. Development of a quality instrument for assessing the spontaneous reports of ADR/ADE using Delphi method in China. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(9):1135-42.
42. Uppsala Monitoring Centre. vigiMethods: Uppsala Monitoring Centre; [oppdatert 06.12.2021; hentet 15.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://who-umc.org/research/vigimethods/>.
43. Creative Commons. Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Mountain View, CA: Creative Commons; [Tilgjengelig fra: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>].
44. Statens Legemiddelverk. Utfylling av elektronisk meldeskjema for legemiddelbivirkninger: Statens Legemiddelverk; [hentet 07.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Meldeskjema/Veiledning%20for%20utfylling%20av%20elektronisk%20bivirkningskjema%2020220104.pdf>.
45. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsrapporter for koronaviruser Oslo: Statens Legemiddelverk; 13.01.2021 [oppdatert 21.04.2022; hentet 10.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronaviruser/meldte-mistenkte-bivirkninger-av-koronaviruser>.
46. McHugh ML. The chi-square test of independence. Biochem Med (Zagreb). 2013;23(2):143-9.
47. Lydersen S. Justering av p-verdier ved multiple hypoteser [Internett]. 27.09.2021;(13) [hentet 02.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2021/09/medisin-og-tall/justering-av-p-verdier-ved-multiple-hypoteser>.
48. Heale R, Twycross A. Validity and reliability in quantitative studies. Evid Based Nurs. 2015;18(3):66-7.

Vedlegg

Vedlegg 1: Litteratursøk gjennomført i forbindelse med undersøkelsen. Viser database, søkeord, antall treff og antall/hvilke kilder benyttet.

Uke for søk	Database & kombinasjoner av søk	Antall artikler ved søk	Antall artikler inkludert (allerede inkluderte artikler)	Kilder fra søk som ble benyttet i bakgrunn og metode for undersøkelsen
	PubMed			
UKE 34 2021	completeness AND «adverse drug*» AND score	338	4	Bergvall et al (36) Chen et al (41) Oh et al (40) Kumar et al (39)
UKE 34 2021	completeness AND spontaneous AND "adverse drug*"	139	3 (2)	Durrieu et al (5) Chen et al (41) Oh et al (40)
UKE 34 2021	vigiGrade	15	1 (1)	Bergvall et al (36)
UKE 35 2021	«documentation grading»	5	1 (1)	Kumar et al (39)
UKE 35 2021	"naranjo algorithm" AND "adverse drug reaction" AND spontaneous	8	0	
UKE 35 2021	"Adverse Drug Reaction Reporting Systems"[Mesh] AND "completeness score"	14	2 (2)	Oh et al (40) Bergvall et al (36)
UKE 36 2021	"adverse drug reaction report*" AND electronic AND paper*	137	0	
UKE 36 2021	«naranjo algorithm» AND «adverse drug reaction»	66	0	
UKE 37 2021	"causality assessment" AND "adverse drug reaction" AND completeness	39	3 (2)	Oh et al (40) Oosterhuis et al (37) Durrieu et al (5)
UKE 37 2021	"signal detection" AND pharmacovigilance AND completeness	24	0	
UKE 19 2022	"Adverse Drug Reaction Reporting Systems"[Mesh] AND "completeness»	86	3 (3)	Oh et al (40) Chen et al (41) Bergvall et al (36)
UKE 19 2022	quality AND "adverse drug*" AND spontaneous	204	1 (1)	Chen et al (41)
	EMBASE			
UKE 35 2021	vigiGrade	15	1 (1)	Bergvall et al (36)

<i>UKE 19 2022</i>	vigiGrade AND original	3	0	
	ORIA			
<i>UKE 37 2021</i>	"Quality of spontaneous reports"	31	1 (1)	Chen et al (41)
	Fra kildeliste			
<i>UKE 36 2021</i>	Fra kildelisten til Bergvall et al (36), kilde 13.		1 (0)	Agbabiaka et al (38)

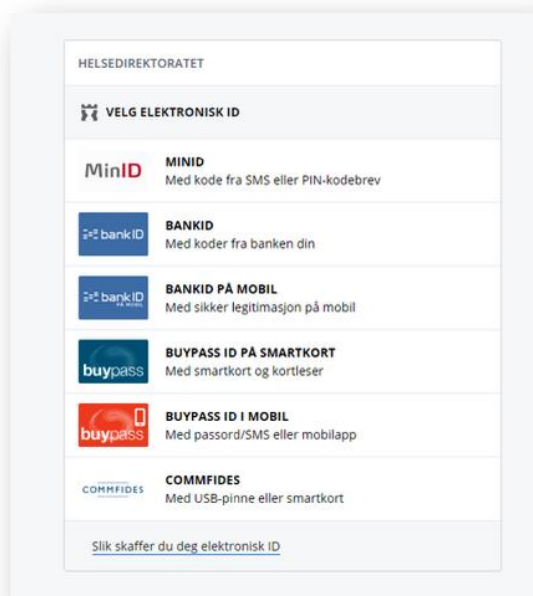
Vedlegg 2: Relevante sider fra «veiledning for utfylling av elektronisk bivirkningsskjema» fra september 2020 (Samdal H, Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk, pers.medd, e-post, 02.03.2022).



Utfylling av elektronisk meldeskjema for legemiddelbivirkninger

Bivirkninger meldes elektronisk til Legemiddelverket. De saksbehandles av RELIS i din helseregion. Vaksinemeldinger saksbehandles av FHI. Du trenger ikke samtykke fra pasienten for å melde inn disse opplysningene til Bivirkningsregisteret.

1. Legemiddelbivirkninger meldes inn via **melde.no**. Dette er en felles meldesentral for uønskede hendelser i helsetjenesten hvor flere typer uønskede hendelser meldes inn via samme nettside
2. Velg **Meld bivirkninger av legemidler**.
Merk at vaksiner inntil videre må meldes på papir. Lenke til skjema: Meld bivirkninger av vaksine
3. Pålogging skjer via påloggingsløsningen Helse ID med en hvilken som helst elektronisk ID (for eksempel MinID eller BankID). Ved innlogging henter Helse ID normalt **opplysninger om deg som melder**, som navn, HPR-nummer og autorisasjon automatisk.



4. Legg inn **pasientens** fødselsnummer. Du trenger ikke samtykke fra pasienten for å melde inn disse opplysningene til bivirkningsregisteret. Dersom du ikke har pasientens fødselsnummer tilgjengelig kan du hake av for *Jeg kjenner ikke pasienten fødselsnummer*, og du får isteden registrere kjønn, fødselsdato og initialer.

Pasient

Informasjon om pasienten

Registrer pasientens fødselsnummer

Fødselsnummer *

11 siffer

Jeg kjenner ikke pasientens fødselsnummer

< Innledning

Legemidler >

5. Legg inn ett eller flere mistenkte legemidler som årsak til bivirkningen(e). Skriv minst tre bokstaver av produktnavnet og få opp forslag til legemiddel fra en liste

Legemidler eller vaksiner

Mistenkte legemidler og/eller vaksiner [Hva er dette?](#)

Hvilke legemidler eller vaksiner mistenker du er årsak til bivirkning(ene)?
Du må legge til minst ett mistenkt legemiddel eller vaksine

Para

- Paracet Stikkpille 60 mg
- Paracetamol SA Stikkpille 30 mg
- Paracet Brusetab 500 mg
- Paramax Tab 1 g
- Paraflex Tab 250 mg
- Paracet Stikkpille 500 mg
- Paraffin flytende steril Oppl
- Paracet Stikkpille 250 mg
- Paracet Tab 500 mg
- Paracet Stikkpille 1 g

[Hva er dette?](#)

Produkter som pasienten bruker (ikke mistenkt som årsak til bivirkning(ene))

Bivirkning >

6. Informasjon om det valgte legemidlet, som styrke, administrasjonsmåte og legemiddelform fylles ut automatisk. Du kan endre administrasjonsmåte og legemiddelform manuelt. Det er viktig at også annen relevant informasjon som indikasjon for bruk, dosering og varighet av behandlingen (start- og sluttdato) legges inn. For biologiske legemidler og vaksiner er det spesielt viktig å registrere Batch-/LOT- nummer hvis du har denne informasjonen.

Legemidler eller vaksiner

Mistenkte legemidler og/eller vaksiner [Hva er dette?](#)

Paracet Stikkpille 60 mg Slett Skjul detaljer ^

Administrasjonsmåte

Legemiddelform

Indikasjon for bruk

Dosering

Startdato Sluttdato

Brukes fortsatt

Dato kan angis som dag/måned/år, måned/år eller bare år dersom du ikke kjenner alle detaljer ("01/02/2018", "02/2018" eller "2018")

Batch- / LOT-nummer Hva er dette?
 For biologiske produkter bør Batch-/LOT-nummer oppgis.

7. Under **Andre legemidler** er det nyttig om du også legger til legemidler som pasienten bruker samtidig med legemidlet/legemidlene du mistenker at har forårsaket bivirkningen

Andre legemidler [Hva er dette?](#)

Legg til andre legemidler eller kosttilskudd/helsekostprodukter som pasienten bruker (ikke mistenkt som årsak til bivirkning(ene))

8. **Bivirkningen** legges inn i et fritekstfelt. Bruk et konkret symptom eller diagnose – du kan skrive mer utfyllende om bivirkningen lenger ned i skjemaet. Fyll også inn informasjon om varighet av bivirkningen (start- og sluttdato) og informasjon om hvordan det går med pasienten på det tidspunktet bivirkningen meldes inn

Bivirkning

Bivirkningssymptom / diagnose Hva er dette?

Skriv inn bivirkningssymptom / diagnose Skjul detaljer ^

Startdato Sluttdato Pågår fortsatt

/ / / /

Dato kan angis som dag/måned/år, måned/år eller bare år dersom du ikke kjenner alle detaljer (01/02/2018, 02/2018 eller 2018)

Hva er utfall / konsekvens av bivirkningssymptom / diagnose på meldetidspunktet?

Restituert uten ettervirkninger Bedret, men ikke fullstendig restituert
 Ingen bedring Restituert, men med ettervirkninger
 Død Ukjent

[+ Legg til flere bivirkningssymptom / diagnoser](#)

9. Kryss av om bivirkningen har ført til faktorer som ansees som alvorlige. Hvis ingen av disse passer, lar du valgene stå tomme

Annen relevant informasjon

Har bivirkningen ført til noe av det følgende? Hva er dette?
 Velg ett eller flere alternativ:

Resulterte i død Vedvarende uforhet / nedsatt funksjonsevne
 Livstruende Anomali / fødselsdefekt
 Sykehusinnleggelse / forlenget sykehusopphold Annen medisinsk viktig hendelse

Andre opplysninger *
For eks. beskrivelse av forløpet, resultat av tester, relevant tidligere legemiddelbruk, pasientens sykehistorie eller annen relevant informasjon som kan ha betydning for vurdering av hendelsen.

Vedlegg

10. Under **Andre opplysninger** skal du skrive **mer utfyllende om hendelsen** og/eller legge til informasjon som du mener har betydning for vurdering av hendelsen. Utfyllende informasjon øker kvaliteten på meldingen og gjør det lettere for myndighetene å vurdere årsakssammenheng
11. Ved å klikke på **Velg fil** under **Vedlegg** kan du laste opp for eksempel epikrise, journalnotat, testresultater, bilder eller annet som er relevant for meldingen
12. Legg inn **kontaktopplysninger** (på arbeidsplass) på siden **Virksomhet**. Du får alltid en tilbakemelding av RELIS/FHI med vurdering av hendelsen. Den sendes til epostadressen du oppgir. Informasjon om hvor du jobber og postnummer brukes i statistikk og for å saksbehandle meldingen i riktig helseregion (RELIS).

Vedlegg 3: Papirmeldeskjemaet slik det var etter en oppdatering i juni 2018. (Samdal H, Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk, pers.medd, e-post, 02.03.2022)



Melding om mistenkte bivirkninger ved bruk av legemiddel (inkl. naturlegemiddel)

Skjemaet er på to (2) sider. Utfylt skjema skal sendes til RELIS i din helseregion. Melding vedrørende vaksiner sendes til Folkehelseinstituttet. Se baksiden for adresser.

PASIENTOPPLYSNINGER

Unntatt offentlighet jf. Offl. §13 første ledd, jf. Fvl. §13 første ledd nr.1

Navn: _____ Vedlegg: Epikrise Obduksjonsrapport
 Labjournal Annet
 Kjønn: _____ **Pasienten eller pårørende har samtykket til å melde bivirkning(e)** (se bakside). Journalnotat
 Født: _____

Bakgrunn for meldingen:

Resulterte i død Ikke beskrevet i preparatomtalen
 Livstruende Bivirkning(er) ved generisk bytte
 Sykehusinnleggelse/forlenget opphold Bivirkning(er) ved bruk av reseptfritt legemiddel/naturlegemiddel
 Vedvarende uførhet/nedsatt funksjonsevne Merket med svart trekant ▼ (Bivirkning(er) av legemidler under særlig overvåking, se www.legemiddelverket.no)
 Anomali/fødselsdefekt Annet:

Konsekvenser for pasienten:

Restituert uten ettervirkninger
 I bedring, men ikke fullstendig restituert
 Restituert, men med ettervirkninger
 Ingen bedring
 Død

LEGEMIDLER

Navn, styrke, legemiddelform, produsent	Dosering	Indikasjon	Startdato – Stoppdato (evt varighet av behandlingen)	Seponert (ja/nei)
Mistenkte legemidler*:				
Legemiddel er kjøpt på internett <input type="checkbox"/>				
Andre legemidler: <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja (fyll ut hvilke):				

Mistanke om interaksjon Hvilke legemidler? :

Reeksponeering av mistenkte legemidler ja nei Evt resultat:

BIVIRKNINGER

Bivirkningsdiagnose(r) evt. symptomer:	Startdato – Stoppdato (evt. varighet av bivirkning)
--	---

*For biologiske produkter og vaksiner bør batchnr/lotnr oppgis

Snu →

Oppdatert juni 2018

