

# Videndannelse om lægemiddelbivirkninger i den pædiatriske population

Lise Aagaard

## PROFESSOR- TILTRÆDELSSES- FORELÆSNING

Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi, Institut for Sundheds-tjenesteforskning, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Lægemidler ordineres bredt til børn og unge, selvom der for de flestes vedkommende er begrænset eller ingen erfaring med hensyn til effekt og sikkerhed ved brug i den pædiatriske population [1, 2]. Da børn på lige fod med voksne også kan have brug for lægemidler, er *off-label*-ordinationer til børn udbredt [1, 2]. Med *off-label* menes brug af lægemidlerne uden for de godkendte specifikationer, f.eks. indikation eller aldersgruppe [2]. *Off-label*-anvendelse giver ofte anledning til bekymring for ukendte bivirkninger, men der har været meget lidt opmærksomhed på dette emne i relation til børn [2]. I et studie, som inkluderede publikationer fra før 2000, estimerede man bivirkningsforekomsten hos hospitalsindlagte børn til 9,53% (95% konfidens-interval (KI): 6,81-12,26) og hos ikkeindlagte til 1,46% (95% KI: 0,7-3,03) [3]. Kun i få kliniske studier har man inkluderet børn. Formålet med studierne har primært været at undersøge effekt [1, 2], og kun i få af studierne er information om rapporterede bivirkninger tilgængelig [4, 5].

Det Europæiske Lægemiddelagentur, European Medicines Agency (EMA), og de amerikanske lægemiddelfmyndigheder, Food and Drug Administration (FDA), har erkendt, at viden om lægemidler og deres sikkerhed ved brug hos børn bør øges [6, 7]. EMA og FDA har iværksat forskellige initiativer for at stimulere lægemiddelindustrien til at udføre flere pædiatriske kliniske studier. Initiativerne omfatter bl.a. etablering af nationale pædiatriske komiteer og iværksættelse af lovmæssige ændringer, hvor lægemiddelfproducenterne mod at udføre flere kliniske studier i pædiatriske populationer ville kunne få forlænget patentperioden for nye lægemidler. FDA og EMA har desuden opfordret til, at der bliver udført flere pædiatriske studier for allerede markedsførte lægemidler [6, 7].

Manglen på tilstrækkelig viden om alle bivirkninger på tidspunktet for lægemidlers godkendelse og senere markedsføring resulterer i, at spontane bivirkningsrapporter er en vigtig kilde til information om nye og ukendte bivirkninger [8].

Formålet med studierne var således at gennemgå tilgængelig information om bivirkninger rapporteret i den pædiatriske population, både med hensyn til forekomst og karakteristika.

## METODER

Vi udførte en systematisk gennemgang af alle empiriske studier, der var blevet publiceret op til 2009, og hvor man havde rapporteret bivirkningsdata i forskellige pædiatriske kohorter. Derudover analyserede vi spontane indberetninger, der hos 0-17-årige omhandlede formodede lægemiddelbivirkninger, som var blevet anmeldt til Sundhedsstyrelsen i perioden 1998-2007.

Rapporterne blev analyseret med hensyn til fordeling på alvorlighed, bivirkningstype, mistænkte lægemidler, alder og køn, rapportørtype og *off-label*-status. *Off-label*-status blev defineret som medicin, der var udskrevet til børn uden for den af Sundhedsstyrelsen godkendte aldersgruppe, da vi ikke havde tilstrækkelige informationer om indikation og doseringer i rapporterne. Informationer om godkendte aldersgrupper for de rapporterede lægemidler blev fundet i de af Sundhedsstyrelsen godkendte produkt-resumeer [9].

Bivirkningsrapporterne var anonymiserede, og klassifikation af bivirkninger med hensyn til alvorlighed og type (system, organklasse) blev foretaget af akademisk personale i Sundhedsstyrelsen. Bivirkningerne blev klassificeret som værende alvorlige baseret på følgende internationale kriterier: død, livstruende tilstand, krævet hospitalsindlæggelse eller forlængelse af eksisterende hospitalsindlæggelse, resulteret i vedvarende eller betydelig invaliditet/uarbejdsdygtighed, resulteret i en medfødt anomali/misdannelse eller anden vigtig medicinsk hændelse [10]. Bivirkninger, som ikke opfyldte et af disse kriterier, var klassificeret som værende ikke-alvorlige. Lægemidlerne blev klassificeret efter Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)-systemet, der er et system til klassifikation af lægemidler efter deres primære indholdsstof samt virkeområde og er defineret af WHO Collaborating Centre for Drug Statistics [11]. Systemet inddeler de humane lægemidler i fjorten anatomiske hovedgrupper (første niveau) med en terapeutisk/farmakologisk undergruppe (andet niveau), to kemiske/ terapeutiske/farmakologiske undergrupper (tredje og fjerde niveau) og en undergruppe for kemisk substans (femte niveau) [11]. For at præsentere data på en overskuelig måde vil læge-



TABEL 1

Bivirkninger (alvorlige i parentes) rapporteret hos 0-17-årige i Danmark fordelt på alder, lægemiddelgrupper, og *off-label*-status i perioden 1998-2007. Værdierne er antal.

	Alder, år				Total	Dødsfald	Off-label <sup>a</sup>
	< 1	1 < 2	2-10	11-17			
A: Fordøjelsesorganer og stofskifte	10 (8)	3	29 (13)	64 (45)	106 (66)	4	47 (34)
B: Blod og bloddannende organer	1 (1)	1 (1)	0	0	5 (1)	1	4 (1)
C: Hjerte og kredsløb	16 (9)	3 (3)	2 (1)	12 (3)	33 (16)	3	14 (7)
D: Dermatologiske midler	2 (1)	2 (1)	7 (1)	66 (30)	77 (33)	1	69 (32)
G: Urogenitalsystem og kønshormoner	1 (0)	0	0	100 (76)	101 (76)	4	100 (76)
U: Hormoner til systemisk brug	2 (2)	0	32 (21)	16 (8)	50 (31)	3	18 (9)
J: Infektionssygdomme, systemiske midler	1.055 (326)	1.075 (388)	557 (207)	242 (144)	2.929 (1.065)	5	30 (17)
L: Antineoplastiske og immunmodulerende midler	4 (2)	1 (0)	46 (28)	35 (28)	86 (58)	1	60 (37)
M: Muskler, led og knogler	6 (5)	2 (0)	23 (14)	26 (20)	57 (39)	0	45 (32)
N: Centralnervesystemet	99 (90)	29 (24)	277 (99)	345 (145)	750 (358)	6	191 (108)
P: Parasitologi	4 (2)	0	32 (17)	15 (5)	51 (24)	0	2 (0)
R: Respirationsorganer	6 (5)	15 (5)	56 (13)	29 (13)	106 (36)	0	40 (17)
S: Øjne og ører	1 (0)	0 (0)	4 (0)	0	5 (0)	0	5 (0)
V: Varia	10 (0)	1 (1)	51 (19)	82 (50)	144 (70)	0	133 (80)
Total	1.217 (451)	1.131 (422)	1.116 (433)	1.036 (568)	4.500 (1.874)	28	4.386 <sup>b</sup> (450)

a) *Off-label*-status blev defineret som medicin udskrevet til børn uden for den af Sundhedsstyrelsen godkendte aldersgruppe; b) 114 bivirkninger blev ekskluderet, idet de var relateret til moderens indtag af lægemidler under graviditeten og/eller amningen.

midler i denne artikel blive præsenteret på første og femte niveau.

## BIVIRKNINGSFOREKOMST HOS PÆDIATRISKE POPULATIONER

Litteraturreviewet, som inkluderede 33 bivirkningsstudier af pædiatriske populationer i alderen 0-17 år i Nordamerika og Europa, viste, at det største antal bivirkninger rapporteret hos børn blev fundet i nationale databaser [12]. Incidens/prævalens af bivirkninger hos børn og unge var dog højere i monitoringsstudier af kort varighed [12]. De hyppigst rapporterede bivirkninger var af typen: hud og subkutane væv (15-65%), almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet (5-70%), gastrointestinale lidelser (5-60%) og nervesystemet samt psykiatriske lidelser (5-45%) [12]. I gennemsnit var 26% af de rapporterede bivirkninger alvorlige, og 74% ikke-alvorlige. Bivirkningerne var hovedsagelig rapporteret for de terapeutiske grupper: vacciner og antibiotika (ATC-gruppe J) og psykofarmaka (ATC-gruppe N) [12].

## PÆDIATRISKE BIVIRKNINGER RAPPORTERET I DANMARK

I perioden 1998-2007 blev der i Danmark indsendt 2.437 bivirkningsrapporter om 4.500 bivirkninger hos 0-17-årige. Læger rapporterede langt den største del af bivirkningerne (89%) [13]. Tabel 1 viser fordelingen af bivirkningerne på alder, terapeutiske

grupper, alvorlighed og *off-label*-status. I alt blev 42% af bivirkningerne klassificeret som værende alvorlige. En femtedel af bivirkningerne var relateret til *off-label*-ordinationer, og 60% af disse var alvorlige [14]. Der blev anmeldt 28 dødsfald relateret til medicinbrug hos børn og unge, både for lægemidler, der var godkendt til børn, og for lægemidler, der blev anvendt *off-label* [13, 14]. Fordelingen af dødsfald på terapeutiske grupper er angivet i Tabel 1. De fleste dødsfald var rapporteret for psykofarmaka (ATC-gruppe N) [15] og infektionsmidler til systemisk brug (ATC-gruppe J) [16]. To dødsfald hos 0-årige var formodet relateret til mødrenes brug af citalopram og fluoxetin under graviditeten [15]. To dødsfald var anmeldt for børnevacciner: Det ene var rapporteret hos en 0-årig for Di-Te-Ki-Pol/Act-Hib-vaccinen, det andet var rapporteret hos en 12-årig pige som følge af immunisering med MFR-vaccinen [16, 17].

## BIVIRKNINGER FORDELT PÅ KØN OG ALDER

Halvdelen af alle bivirkninger blev rapporteret hos piger [13]. For de 5-12-årige fandtes en større andel af bivirkninger rapporteret hos drenge, mens størstedelen af de bivirkninger, der var rapporteret for 13-17-årige, var hos piger [13]. Mere end halvdelen af alle bivirkninger var rapporteret hos 0-2-årige med lige stor andel for drenge og piger [13]. To tredjedele af *off-label*-bivirkningerne var rapporteret hos 11-17-årige, og ca. 10% af bivirkningerne hos 0-2-årige [14].

Børns brug af medicin kan være forbundet med alvorlige bivirkninger. Derfor anbefales hyppig monitorering af bivirkninger hos børn, som får medicin, som ikke er godkendt til anvendelse i denne population.



### BIVIRKNINGER FORDELT PÅ TYPE OG TERAPEUTISKE GRUPPER

De hyppigst rapporterede bivirkninger var af typerne: almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet (31%), hud og subkutane væv (18%) og nervesystemet (15%) [13]. Det største antal alvorlige bivirkninger var rapporteret for nervesystemet (24%) og almene symptomer (16%) [13]. Af de anmeldte bivirkninger var 65% rapporteret for antibiotika og vacciner (ATC-gruppe J) efterfulgt af 17% for psykofarmaka, hovedsagelig selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) (ATC-gruppe N06) og allergener (3%) (ATC-gruppe V01) [13]. For SSRI-præparaterne omfattede de alvorlige bivirkninger reaktioner i form af bl.a. kramper, neonatale spiseproblemer, apnø, hjertedefekter, for tidlig fødsel og andre neonatale symptomer [15]. For vacciner var hovedparten af de alvorlige bivirkninger feber, feberkramper, reaktioner ved injektionsstedet, trombocytopeni, gangforstyrrelser, udslæt og autisme [17], og for antibiotika var de hyppigste hudreaktioner [18] og gastrointestinale bivirkninger [16]. Alvorlige bivirkninger relateret til *off-label*-ordinationer fordelte sig primært på de terapeutiske grupper: allergener (ATC-gruppe V01), dermatologiske midler (ATC-gruppe D) og kønshormoner (ATC-gruppe G) [14]. For allergener blev der indrapporteret et stort antal anafylaktiske shock og alvorlige allergiske reaktioner. For hormonelle præventionsmidler (ATC-gruppe G03) fandtes et stort antal tilfælde af lungeembolier og dybe venetromboser rapporteret hos teenagepiger [14].

### DISKUSSION

I både litteraturstudiet [12] og de empiriske studier [13-17] blev det påvist, at forekomsten af bivirkninger hos den pædiatriske population er hyppig, og at mange af dem er alvorlige. Incidensen/prævalensen af bivirkninger hos danske børn kan ikke beregnes, da det ikke er muligt på baggrund af data fra spontane rapporteringssystemer, idet oplysninger om forbrugsdata samt det totale antal mulige bivirkninger er ukendte [9]. På trods heraf repræsenterer vores data

alle de bivirkninger, der er rapporteret i Danmark over en tiårsperiode, og er således et unikt materiale til at studere bivirkningsmønstre hos børn og unge. Rapporteringsmønstrene i Danmark var på linje med internationale fund [19] og må således betragtes som værende klinisk relevante.

En væsentlig begrænsning ved studierne er, at vi ikke kender kausaliteten af de rapporterede bivirkninger, og dette bør tages i betragtning ved fortolkning af data. Ydermere lider spontane rapporteringssystemer af forskellige barrierer såsom mangelfuld opdagelse af mistænkte bivirkninger og administrative barrierer i forbindelse med rapportering, hvilket kan resultere i underrapportering af vigtige bivirkninger [9]. *Off-label*-brug blev defineret til kun at omfatte børnenes alder.

Andelen af bivirkninger associeret med *off-label*-udskrivning ville formentlig have været større, hvis analysen også havde omfattet indikation og dosis. Studiet giver dog information om mistænkte bivirkninger fra *off-label*-brug, som kan bruges til at øge viden om dette emne.

### KONKLUSION

Forekomsten af lægemiddelbivirkninger i den pædiatriske population er høj, og mange af bivirkningerne er alvorlige. Indtil flere kliniske forsøg er udført, må børn, som får udskrevet lægemidler, der ikke er godkendt til denne population, hyppigt monitoreres, med hensyn til både effekt og sikkerhed, og alvorlige samt sjældent forekommende bivirkninger bør indrapporteres til myndighederne.

**KORRESPONDANCE:** Lise Aagaard, Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, J.B. Winsløvs Vej 19, 5000 Odense C.  
E-mail: laagaard@health.sdu.dk

**ANTAGET:** 5. september 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professoriltæredelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

### LITTERATUR

1. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:703-18.
2. Mukattash T, Millership J, Collier P et al. Public awareness and views on unlicensed use of medicines in children. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:838-45.
3. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
4. Aagaard L, Hansen EH. The occurrence of adverse drug reactions reported for psychostimulants in the paediatric population: a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:729-44.
5. Aagaard L, Thirstrup S, Hansen EH. Opening the white boxes: the licensing documentation of efficacy and safety of psychotropic medicines for children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:401-11.
6. FDA Modernization Act of 1997. [www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDDAModernizationAct/ucm136671.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDDAModernizationAct/ucm136671.htm) (3. apr 2012).
7. Regulation EC No. 1901/2006 of the European Parliament and the Council of 12 December 2006 on Medicinal Products for Paediatric Use and Amending Regulation. [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf) (3. apr 2012).
8. Aagaard L, Hansen EH. Information about ADRs explored by pharmacovigilance

- approaches: a qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. *BMC Clin Pharmacol* 2009;9:4.
9. [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk) (3. apr 2012).
  10. EudraLex. Volume 9 Pharmacovigilance: medicinal products for human use and veterinary products. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm> (3. apr 2012).
  11. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. 2012. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (3. apr 2012).
  12. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:481-91.
  13. Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf* 2010;33:327-39.
  14. Aagaard L, Hansen EH. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:751-7.
  15. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions from psychotropic medicines in the paediatric population: analysis of reports to the Danish Medicines Agency over a decade. *BMC Research Notes* 2010;3:176.
  16. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions reported for systemic antibacterials in Danish children over a decade. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:765-8.
  17. Aagaard L, Hansen EW, Hansen EH. Adverse events following immunization in children: retrospective analysis of spontaneous reports over a decade. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:283-8.
  18. Aagaard L, Hansen EH. Cutaneous adverse drug reactions reported in children: a national register-based study. *Br J Dermatol* 2012 4. jul doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11133.x (epub ahead of print).
  19. Star K, Norén GN, Nordin K et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug Saf* 2011;34:415-28.

# HPV-infektion og anal dysplasi hos mænd, der har sex med mænd, er hyppig og bør forebygges

Helle Kiellberg Larsen

Prævalensen og incidensen af *high-grade anal intraepithelial neoplasia* (HGAIN) har i de senere år været stigende, især hos mænd, der har sex med mænd (MSM). HGAIN er højincident hos MSM, der har hiv-infektion. Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grad II og grad III formodes at forudgå udviklingen af analcancer, ligesom cervikal intraepithelial neoplasia (CIN)-II og -III betragtes som forstadier til cervixcancer. En ny undersøgelse har vist, at vaccination med den kvadrivalente humant papillomvirus (HPV) (qHPV)-vaccine er påvist at kunne reducere antallet af AIN blandt hiv-negative MSM, herunder MSM med HGAIN.

Formålet med denne artikel er at belyse forskellige aspekter af sammenhængen mellem HPV og anal dysplasi og analcancer samt behandling og forebyggelse af anal dysplasi.

## INCIDENS AF ANALCANCER FØR OG EFTER INTRODUKTION AF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL TREATMENT-BEHANDLING

Analcancer ses sjældent i den generelle befolkning. Den aldersstandardiserede incidensrate af analcancer i Danmark steg i perioden mellem 1973-1982 og 2003-2008 fra 0,68 til 1,48 pr. 100.000 personår hos kvinder og fra 0,45 til 0,80 pr. 100.000 personår hos mænd [1]. I de seneste år er der kommet fokus på en

stigende incidens blandt MSM, specielt hiv-positive MSM.

Incidensen af analcancer hos MSM er steget fra 35 pr. 100.000 personår før introduktionen af *highly active antiretroviral treatment* (HAART)-behandling til 75-137 pr. 100.000 personår efter introduktionen af HAART-behandling [2-4]. Dette er der endnu ingen endelig forklaring på. Persistens over for HPV og HPV-inducerede læsioner indikerer, at HPV ikke blev forhindret initialt, og at virus fik mulighed for at etablere let til svær dysplasi, før immunsystemets kapacitet var gendannet [5].

## HUMANT PAPILOMVIRUS OG ANALCANCER

Pladecellederiveret analcancer er den hyppigste histologiske analcancertype (> 70%) [6, 7].

Man har i studier (heraf et skandinavisk) påvist, at næsten alle analcancer (98-100%) hos mænd, der oplyser at have homoseksuel erfaring, er positive for højrisiko-HPV (hrHPV), med HPV-type 16 som den hyppigste (> 70%) [6, 7]. Mens rektale adenokarcinomer i studiet af *Frisch et al* fandtes at være uden hrHPV for både mænd og kvinder [7], fandtes otte af 20 vævsanalyser af anale adenokarcinomer i studiet af *Daling et al* at være positive for HPV (tre for HPV-type 16 og to for HPV-type 18) [6].

## STATUSARTIKEL

Dermato-venerologisk  
Afdeling D,  
Bispebjerg Hospital