

FOKUSRAPPORT

Overvågning af bivirkninger hos børn med autoimmune sygdomme i biologisk behandling

Indhold

Overvågning af bivirkninger hos børn med autoimmune sygdomme i biologisk behandling

3 Rapportens hovedkonklusioner

- 4 Kliniske databaser til registrering af biologisk behandling hos børn
- 4 Mere viden om omfanget af børn i biologisk behandling på vej
- 5 Bivirkningsindberetninger vedrørende børn i biologisk behandling
- 5 Generelt gode erfaringer med behandlingen af børn
- 6 Læger og patienter – fokus på behandling og bivirkninger
- 7 Manglende effekt af behandlingen hos nogle patienter
- 8 Bekymringer om mulige langtidsbivirkninger ved behandlingen med biologisk medicin
- 9 Værdifuld viden kommer fra både læger, patienter og pårørende
- 9 Perspektiver for Sundhedsstyrelsens videre arbejde

Analyse og baggrundsdata

- 11 Autoimmune sygdomme hos børn, hvor der behandles med biologisk medicin
- 13 Forbruget af biologisk medicin til børn
- 13 Kliniske databaser, der registrerer behandling med biologisk medicin
- 15 Indsamling af data
- 16 Medicinsk behandling af autoimmune sygdomme hos børn
- 21 Bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen, der omhandler børn i biologisk behandling
- 25 Kildeliste

Rapportens hovedkonklusioner

Biologisk medicin udgør en relativ ny gruppe lægemidler, der gennem de seneste ti år har betydet markante forbedringer i behandlingen af autoimmune sygdomme som reumatoid artrit, Crohns sygdom og svær psoriasis. Inden for de seneste år er flere af de biologiske lægemidler også blevet godkendt til børn med autoimmune sygdomme.

Efter markedsføringen af ny medicin er opsamling af data omkring behandlingens effekt og bivirkninger væsentlig i bestræbelserne på den bedst mulige patientsikkerhed. Børn udgør en sårbar patientgruppe i forhold til medicinsk behandling og Sundhedsstyrelsen har derfor særlig fokus på registrering af nye data omkring behandling af børn efter markedsføringen af nye lægemidler. Siden de biologiske lægemidler blev en del af behandlingsregimet for blandt andet reumatoid artrit i slutningen af 1990'erne og for colitis-crohn i starten af 2000, har der været fokus på skærpet kontrol og overvågning med brugen og behandlingen med disse præparater.

Databaser som fx DANBIO, Dermbio og DCCD er således blevet etableret for at registrere behandlinger med biologiske lægemidler for henholdsvis patienter med reumatoid artrit, psoriasis og colitis-crohn – herunder behandlingernes kvalitet, effekt og bivirkninger. Arbejdet med registreringen fungerer rigtig godt og informationer fra nogle databaser videregives automatisk til Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase. Børn er inden for nogle indikationsområder inkluderet i samme database som voksne i behandling, mens der for andre indikationer er særskilte databaser på specialafsnittene på de enkelte sygehuse. Det er afgørende for Sundhedsstyrelsens overvågning af forbrug og bivirkninger ved behandling af børn med biologiske lægemidler, at samarbejdet og videregivelsen af data fra de forskellige databaser er velfungerende.

En gennemgang af data i Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase viser, at der kun er få indberetninger, der drejer sig om børn i behandling med biologisk medicin. Indberetninger i bivirkningsdatabaseen anvendes til styrelsens internationale myndighedssamarbejde med at sikre, at fordelene ved medicinen fortsat overstiger de mulige risici, samt at produktinformationen for lægemidlerne afspejler den korrekte bivirkningsprofil og anbefalinger for anvendelsen. Indberetninger fra databasen viderebringes også til det medicinalfirma, der er indehaver af markedsføringstilladelsen, og som har ansvar for at sikre overvågning af de lægemidler, de har på markedet. Det er derfor meget væsentligt, at de indberettede bivirkninger i databasen bedst muligt afspejler de faktiske erfaringer med medicinen hos læger og patienter. Sundhedsstyrelsen arbejder derfor på at sikre, at bivirkninger observeret af læger og patienter vedrørende behandling af børn med biologiske lægemidler videreformidles til styrelsen.

I denne rapport belyser vi, hvordan der, via samarbejde med de kliniske databaser, lettere kan skabes adgang til data om bivirkninger. Samtidig sætter vi fokus på, at indberetninger fra patienter og pårørende udgør en værdifuld kilde til information om behandlingen med biologiske lægemidler og de bivirkninger, der kan følge med.

Kliniske databaser til registrering af biologisk behandling hos børn

Viden om forbrugsmønstre og bivirkninger er vigtige redskaber i overvågningen af sikkerheden ved medicin. Hvis omfanget af en behandling ændres markant, hvis andre patientgrupper end tidligere bliver behandlet med medicinen, eller hvis der er tale om en helt ny medicin, kan der være grund til at holde særligt øje – ikke mindst på grund af risikoen for eventuelle nye ukendte bivirkninger.

Biologisk medicin udgør stadig en relativt ny behandlingsform, der har en væsentlig anderledes bivirkningsprofil end konventionelle lægemidler. Hos børn bliver biologisk medicin hovedsageligt brugt til behandling af autoimmune sygdomme, som fx juvenil idiopatisk artrit (JIA), Crohns sygdom og svær psoriasis. Sygdomme, der ofte kræver behandling i mange år, og hvor der for nogle patienter kan der være tale om livslang behandling. Generelt set udgør børn en særlig sårbar patientgruppe, fordi de er under fysisk og psykisk udvikling, så behandlingen derfor kan virke anderledes hos børn sammenlignet med voksne patienter.

Læs mere i baggrundsafsnittet *Autoimmune sygdomme hos børn, der behandles med biologisk medicin*

Der er etableret fælles kliniske databaser til registrering af patienter i behandling med biologisk medicin inden for de forskellige terapeutiske områder – henholdsvis DANBIO, DCCD og Dermbio. Der er dog forskellig dækningsgrad for databaserne, ligesom f.eks. DANBIO ikke inkluderer børn. Samtidig er databaserne ikke initialt udviklet til at håndtere information om bivirkninger ved medicinen. Inden for børneområdet findes der kliniske databaser over pædiatriske patienter på de enkelte specialafdelinger.

I den registrering, de kliniske databaser har i dag, ligger der et godt fundament, som dog kræver en vis tilpasning, for at sikre, at informationer om bivirkninger indarbejdes og let kan videreformidles til myndighederne.

Læs mere i baggrundsafsnittet *Kliniske databaser, der registrerer behandling med biologisk Medicin*

Mere viden om omfanget af børn i biologisk behandling på vej

Al behandling af børn med biologiske lægemidler foregår på specialiserede afdelinger på hospitalerne. Lægemedelanvendelse på hospitaler bliver ikke registreret i Lægemedelstatistikregisteret på patientniveau, og i dag har Sundhedsstyrelsen derfor ikke direkte adgang til at få præcise oplysninger om, hvor mange børn der er blevet behandlet, ligesom det heller ikke er muligt at få et direkte overblik over aldersfordelingen på de patienter, der har fået medicinen. På nuværende tidspunkt har Sundhedsstyrelsen oplysninger om det totale mængdemæssige forbrug på landets børneafdelinger. På sigt vil dette dog blive ændret, idet oplysninger om patienten vil blive tilgængeligt via Det Fælles Medicinkort¹. Til brug i denne rapport er der derfor indhentet oplysninger om antallet af børn i behandling fra interviews med speciallæger inden for de mest udbredte behandlingsområder. Det estimeres herudfra, at der er omkring 500 børn og unge (0-17 år) i behandling med biologiske lægemidler, og data tyder på, at antallet af børn i behandling med biologiske lægemidler er stigende. De biologiske lægemidler, der oftest anvendes i behandlingen, er de tre præparater Remicade®, Humira® og Enbrel®.

Læs mere i baggrundsafsnittene *Medicinsk behandling af autoimmune sygdomme hos børn* og *Forbruget af biologisk medicin til børn*

Bivirkningsindberetninger vedrørende børn i biologisk behandling

Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase indeholder i alt 26 bivirkningsindberetninger – heraf 19 alvorlige – der omhandler børn i behandling med enten Remicade®, Humira® eller Enbrel®, som er de oftest anvendte biologiske lægemidler til behandling af børn. Hovedparten af de indberettede formodede bivirkninger er allerede beskrevet i produktresuméerne for de enkelte lægemidler, og indberetningerne er hovedsageligt indberettet af sundhedspersonale.

Set i forhold til det estimerede antal børn, der har været i biologisk behandling på børneafdelingerne gennem årene, vurderer vi, at antallet af bivirkningsindberetninger vedrørende børn i biologisk behandling er lavt.

Læs mere i baggrundsafsnittet *Bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen, der omhandler børn i biologisk behandling*

For at få afdækket erfaringer med behandlingen af børn med biologiske lægemidler yderligere har vi derfor indhentet information gennem interviews med speciallæger inden for de mest udbredte sygdomsområder, hvor biologisk medicin bruges til børn. Desuden har børn og unge samt forældre til børn med autoimmune sygdomme haft mulighed for at bidrage med oplysninger gennem spørgeskemaer lagt ud på patientforeningernes hjemmesider.

Læs mere i baggrundsafsnittet *Indsamling af data*

Generelt gode erfaringer med behandlingen af børn

På baggrund af de interview, vi har foretaget med læger, der behandler børn med biologisk medicin, stemmer det lave antal bivirkningsindberetninger godt overens med deres generelle erfaringer med behandlingen. Her lyder det nemlig, at der generelt ikke bliver set nogen bemærkelsesværdige bivirkninger hos børn i behandling med biologiske lægemidler udover mindre ikke alvorlige bivirkninger, som allerede står beskrevet i produktinformationen for lægemidlerne.

”Generelt observeres der meget få alvorlige bivirkninger hos børn – færre end hos voksne. Det kan skyldes, at der sjældent ses genopblussen af infektioner, da børn ikke har fået så mange latente infektioner endnu. Samtidig sker der en screening for de mest almindelige infektioner/identifikation af antistoffer (TB, hepatitis og skoldkopper), og passende behandling igangsættes, før behandlingen med biologiske lægemidler påbegyndes”

Susan Nielsen, overlæge på Rigshospitalets børnereumatologiske center

På baggrund af spørgeskemaerne tyder det på, at oplevelsen med behandlingen hos patienterne og deres pårørende i store træk er på linje med den erfaring, som de behandelende læger beskriver. Alle de patienter og pårørende, der har besvaret spørgeskemaerne, beskriver generelt gode resultater med behandlingen, der har haft stor betydning for patienternes fysiske og psykiske tilstand.

Flere af de adspurgte børn i behandling med biologisk medicin oplever stort set ingen bivirkninger, og de fleste af de bivirkninger, der beskrives i spørgeskemaerne, kan, som beskrevet, overvejende kategoriseres som ikke alvorlige bivirkninger. Men selvom disse bivirkninger, ifølge Sundhedsstyrelsens definition, overvejende kategoriseres som ikke alvorlige bivirkninger, kan bivirkninger, som fx voldsomme hudreaktioner eller hyppige infektioner have væsentlig betydning for børnenes livskvalitet og kan virke hæmmende på hverdagens aktiviteter, som også flere forældre beskriver i spørgeskemaerne.

Læs mere i baggrundsafsnittet *Oversigt over bivirkninger, som patienter og pårørende har beskrevet i spørgeskemaerne*

Læger og patienter – fokus på behandling og bivirkninger

De behandlende læger, patienterne og deres pårørende har i store træk samme oplevelse af behandlingen med de biologiske lægemidler, men vores interview med speciallægerne og patienternes besvarelser af spørgeskemaerne giver dog også et billede af, at de to grupper bidrager med forskellige vinkler og perspektiver.

De kliniske speciallæger lægger særlig vægt på betydningen af behandlingen i forhold til de symptomer og risici, der er forbundet med ubehandlet sygdom – også på lang sigt, hvorimod patienter og pårørende i højere grad beskriver virkning og bivirkninger ud fra et dagligdags perspektiv her-og-nu.

"Før biologisk behandling af JIA var muligt, blev omkring 10 % af alle JIA patienter svært fysisk handicappede, dvs. permanente kørestolsbrugere med behov for personlig hjælper til at klare daglige fornødenheder. Dertil skal lægges øget risiko for hjerte-/karsygdomme, idet vedvarende inflammatorisk aktivitet øger risiko for livsstilssygdomme som f.eks. blodprop og type 2 diabetes."

Susan Nielsen, overlæge på Rigshospitalets børnereumatologiske center

Patienter og pårørende, der har besvaret spørgeskemaerne, er især optagede af effekter og bivirkninger, som behandlingen med de biologiske lægemidler kan have for patienternes hverdag og omgang med andre. Et aspekt, som er væsentligt, når det drejer sig om behandling af børn og unge, hvor psykosociale forhold og relationer til andre har særlig stor betydning.

"Medicinen har været medvirkende til, at hun næsten kan leve et helt normalt liv på lige fod med hendes kammerater. Hun er ikke afskåret fra noget og har ikke noget fravær fra skolen. Hun kan deltage i familiens hverdag uden undtagelse og ligeledes med sommerferie og skiferie".

Forælder til pige på 19 år med gigt, i behandling med Humira®

"Så voldsom svimmelhed, at hun blev lænket til sengen i en måned efter sidste infusion, svimmelheden aftog delvist, så hun kunne bevæge sig rundt, men hun var konstant svimmel i to år efter sidste infusion... psykisk har svimmelheden sat store begrænsninger oven i den til grundlæggende sygdom, hun måtte droppe ud af gymnasiet".

Forælder til pige på 19 år med Crohn, nu i behandling med prednisolon, men tidligere i behandling med Remicade®

Manglende effekt af behandlingen hos nogle patienter

Også manglende effekt af behandlingen med biologisk medicin udgør en væsentlig del af den bekymring, patienterne og deres pårørende har, og det er lige godt halvdelen af dem, der har besvaret spørgeskemaerne, som har oplevet manglende effekt af ét eller flere af de biologiske lægemidler.

"Startede med Enbrel® 50 mg 1x ugentligt. Er netop efter 1½ års behandling overgået til Humira® på grund af aftagende effekt af Enbrel®".

Forælder til datter i skolealderen med gigt i behandling med Humira®

"Opstartede behandling med methotrexat, men måtte stoppe denne behandling pga. for mange uacceptable bivirkninger. Kom efterfølgende i behandling med Humira® (uden effekt), derefter Enbrel® (fik udslæt), Simponi® (uden effekt). Er for 3 mdr. siden opstartet behandling med Orencia®".

Forælder til teenagepige med gigt i behandling med Orencia®.

Manglende effekt er en væsentlig faktor i forhold til, hvordan patienterne og deres pårørende oplever behandlingen med biologisk medicin. Dette skyldes ikke kun, at den sygdom, behandlingen skal undertrykke, blusser op igen, men også det faktum at det får psykologiske konsekvenser, som har betydning for hverdagen i form af spekulationer om fremtiden, hvis behandlingen helt ophører med at virke.

Flere forældre beskriver en bekymring for de fremtidige udsigter, hvis der i sidste ende ikke findes en behandling mod sygdommen.

"En smule bekymret i forhold til langtidsvirkningen af medicinen og lidt bekymret over, at Enbrel® tilsyneladende kun virkede i en periode, og gælder det nu også de andre biologiske lægemidler?".

Forælder til datter i skolealderen med gigt i behandling med Humira®

Manglende effekt hos nogle patienter er et opmærksomhedspunkt, men skal ses i lyset af, at behandlingen med den konventionelle medicin for disse patienter allerede har svigtet, og at denne ikke-biologiske behandling var den eneste tilgængelige for nogle år tilbage.

"Der er i dag ikke patienter med langvarig og betydelig sygdomsaktivitet som i årene før biologisk behandling, men der findes patienter, der trods behandling stadig har nogen sygdomsaktivitet"

Susan Nielsen, overlæge på Rigshospitalets børnereumatologiske center

Bekymringer om mulige langtidsbivirkninger ved behandlingen med biologisk medicin

Både de behandlende læger, patienterne og deres pårørende beskriver bekymringen for langtidsbivirkninger ved behandlingen. For mange af de børn og unge, der er i behandling med biologisk medicin, kan sygdommen forventes at være langvarig eller kronisk. Begrænsningen i varigheden af de kliniske studier og det, at behandlingsformen stadig er relativ ny, gør, at der i dag ikke er fuldstændig viden om effekten eller eventuelle bivirkninger på længere sigt, hvilket afspejler sig i svarene herunder.

"De største bekymringer ved behandlingen med biologisk medicin er den manglende viden om langtidsrisici, især den mulige risiko for cancer".

Tomas Norman Dam, overlæge på dermatologisk afdeling på Roskilde Sygehus og formand for Dermibios styregruppe

"Vi er bekymrede for bivirkningerne på lang sigt, men føler ikke, at vi har noget valg. Vi kan se, hvor stor effekt hun har af medicinen p.t., og det er vigtig for os og for hende, at hun kan leve så normalt som muligt. Det er vigtigt for hende, at hun ikke skiller sig for meget ud i forhold til andre unge".

Forælder til teenagepige med gigt i behandling med Oencia®

Læs mere i baggrundsafsnittet [Oversigt over bivirkninger ved biologisk medicin, som forældre og pårørende har beskrevet i spørgeskemaerne](#)

Værdifuld viden kommer fra både læger, patienter og pårørende

Erfaringerne fra interviews og spørgeskemaer til denne rapport har vist at specialister såvel som patienter og pårørende bidrager med forskellige aspekter af viden omkring behandling af børn med biologiske lægemidler.

Patienterne selv og forældre til børn i biologisk behandling udgør en værdifuld kilde til information om, hvordan behandlingen opleves og tolereres. Besvarelserne viste tydeligt, at det var engagerede og motiverede forældre med stor indsigt og viden om sygdommen og behandlingen, og det afspejler, at patienterne og deres nærmeste pårørende har sygdommen tæt inde på livet.

Alle har i dag mulighed for at indberette bivirkninger til Sundhedsstyrelsen, men de få bivirkningsindberetninger i bivirkningsdatabasen vedrørende børn i biologisk behandling fra borgere sammenholdt med besvarelserne i spørgeskemaerne tyder på, at patienterne og deres pårørende ikke er tilstrækkeligt opmærksomme på vigtigheden af at indberette bivirkningerne til myndighederne.

Sundhedsstyrelsen har gennem de seneste år haft kampagner med formål at styrke indberetningen af bivirkninger også fra patienter og pårørende.

Informationer fra interviews med speciallæger viser, at behandlingen ofte er kompliceret og kræver individuel tilpasning af forløbet til det enkelte barn, hvorfor behandlingen foregår i behandlingsenheder med høj ekspertise og tæt samarbejde med børn og forældre. Der eksisterer i dag et godt udgangspunkt for at sikre systematisk dataopsamling af bivirkninger hos børn i behandling med biologiske lægemidler. Der er, som beskrevet, allerede etablerede kliniske databaser inden for flere sygdomsområder, der kan videreudvikles, så dækningsgraden og brugbarheden i forhold til overvågningen af bivirkninger øges.

Registreringer af bivirkninger i den landsdækkende kliniske database DANBIO er siden starten af 2007 automatisk blevet videregivet til Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase. Denne automatiske videregivelse har betydet, at indberetninger vedrørende biologisk medicin de seneste år har ligget på top ti over de hyppigst indberettede lægemidler. En høj dækningsgrad af bivirkninger vedrørende biologiske lægemidler har betydet, at vi kan observere tendenser i de indberettede bivirkninger, som gør, at vi kan øge vores viden og igangsætte nødvendige sikkerhedstiltag.

Perspektiver for Sundhedsstyrelsens videre arbejde

Hensigten med denne rapport har været at sætte fokus på, hvordan viden om behandlingen af børn med biologiske lægemidler opsamles, og vurdere hvordan dette eventuelt kan forbedres yderligere.

Konklusionerne i rapporten viser, at der eksisterer omfattende registrering af børn i behandling, og at det nuværende samarbejde med DANBIO med fordel kunne udbygges og systematiseres til andre kliniske databaser for bedre overvågning og national erfaringsopsamling af børn i behandling med biologisk medicin. Formålet med et samarbejde vil være at gøre det mindre arbejdskrævende for lægerne at indberette bivirkninger, da de ikke skal indtaste indberetningerne i flere systemer. Det er også muligt at øge kvaliteten af de indberettede bivirkninger, så det både kan fremme Sundhedsstyrelsens overvågning, men

også minimere antallet af opfølgende spørgsmål til lægen, der har indberettet en bivirkning. På den måde vil antallet af bivirkningsindberetninger, og ikke mindst kvaliteten af disse, kunne optimeres og medvirke til at styrke den samlede overvågning af sikkerheden ved de biologiske lægemidler og i sidste ende forbedre patientsikkerheden.

I forhold til patienter og pårørende viser rapporten her, at denne gruppe bidrager med væsentlig information. Derfor vil udbredelse af information om muligheden for at melde bivirkninger og en lettere adgang til Sundhedsstyrelsens indberetningsskema være et væsentligt tiltag fremover, ligesom fortsat samarbejde med patientforeningerne vil være værdifuldt.

Sundhedsstyrelsen har derfor særligt fokus på, hvordan vi i højere grad kan involvere patienter og pårørende, dels i bestræbelserne på at øge indberetningen af bivirkninger og dels i forhold til at få viden om behandlingens effekt og ikke mindst patienternes egen oplevelse af behandlingen, som er et væsentligt perspektiv at have med.

Analyse og baggrundsdata

Autoimmune sygdomme hos børn, hvor der behandles med biologisk medicin

Når biologiske lægemidler bliver brugt til børn, er det primært til behandling af autoimmune sygdomme, som er karakteriseret ved en ubalance i immunsystemet, som fører til, at kroppen ikke kan skelne mellem egne og fremmede celler. Immunsystemet, der normalt beskytter kroppen mod bakterier og vira, angriber derfor i stedet kroppens egne celler, som om de var fremmede. Dette medfører en betændelsestilstand (inflammation) i de dele af kroppen, der er blevet angrebet.

De oftest forekommende autoimmune sygdomme hos børn, der behandles med biologiske lægemidler, er juvenil idiopatisk artrit (JIA), Crohns sygdom og svær psoriasis. Herudover findes også en række sjældnere sygdomme såsom genetiske febersygdomme m.fl., hvor behandling med biologiske lægemidler til børn kan finde anvendelse. Disse er på grund af den begrænsede patientpopulation ikke behandlet særskilt i dette afsnit.

Juvenil idiopatisk arthritis

Juvenil idiopatisk artrit (JIA), også kaldet børneleddegigt, er en kronisk sygdom, der rammer ca. 90 ud af 100.000 børn. Piger rammes oftere end drenge. Sygdommen er idiopatisk, hvilket vil sige, at man ikke ved, hvad der fører til udvikling af JIA, men det er formentlig en kombination af genetiske faktorer og ydre påvirkning, fx infektioner. Juvenil hentyder til, at symptomerne debuterer, inden barnet fylder 16 år.

Sygdommens primære symptom er vedvarende ledbetændelse, karakteriseret ved de typiske gigtsymptomer smerte, hævelse og nedsat bevægelighed i leddene.

JIA inddeles i tre undertyper; oligoartikulær og polyartikulær JIA, der er karakteriseret ved sygdom i henholdsvis få og mange led. Derudover er der den systemiske JIA, der er karakteriseret ved tilstedeværelsen af systemiske symptomer som fx feber, udslæt og hjernehindebetændelse.

Omkring 20% af patienterne, hyppigst dem med oligoartikulær JIA, udvikler iridocyklit (øjnebetændelse), der kan føre til alvorlig øjenskade, hvis den ikke bliver behandlet.

Selvom JIA betragtes som en kronisk sygdom, vokser omkring halvdelen af børnene fra sygdommen uden varige mén, inden de når voksenalderen. Særligt for oligoartikulær JIA er prognosen god – mere end 80% bliver som regel helt raske. Omkring 50% af de børn, der har andre former for JIA, har behov for langvarig og måske i nogle tilfælde livslang behandling.

Crohns sygdom

Crohns sygdom, også kaldet regional enteritis, kronisk tarmbetændelse og Morbus Crohn, er en inflammatorisk tarmsygdom, der viser sig ved betændelse i fordøjelseskanalens væg. Et større eller mindre stykke af tarmen hæver op og bliver fortykket med kraftig rødme af tarmens overflade, og der er rifter og sår på indersiden. Senere kan der dannes arvæv, som skrumper og derved forsnævrer tarmen.

Crohns sygdom kan ramme alle dele af fordøjelseskanalen, fra munden til endetarmen, men den sætter sig som regel i nedre del af tyndtarmen og den tilgrænsende del af tyktarmen.

Symptomerne på Crohns sygdom kan variere fra at være mild til at være mere alvorlig. Sygdommen kan udvikles gradvist eller forekomme pludseligt uden varsel. Indimellem har patienterne helt symptomfrie perioder. De symptomer der oftest ses, er diarré, abdominalsmerter og blod i afføringen. Derudover oplever patienter også almensymptomer som feber, træthed, hudproblemer og ledsmerter. Hos børn med Crohns ses ofte væksthæmning og sen pubertet.

Årsagen til Crohns sygdom er fortsat ukendt. Forskere er dog enige om, at der er en genetisk faktor involveret, fordi sygdommen ofte optræder familiært hos 5-15%. Man har tidligere betegnet sygdommen som autoimmun, men i dag menes Crohns sygdom at skyldes en dysregulation af tarmslimhindens immunologiske respons på antigener fra den normale tarmflora.

Crohns sygdom er kronisk og kan ikke helbredes. Med den nuværende behandling kan symptomerne dog holdes nede, så patienterne kan leve et normalt liv.

Psoriasis

Psoriasis er en af de mest almindelige hudsygdomme. Den rammer 2-3 % af befolkningen og debuterer typisk i 10-13 års alderen. Det er typisk hudområder i hårbunden, albuer, knæ og den nedre del af ryggen, der bliver ramt. Psoriasis er præget af røde, fortykkede områder på huden, der er dækket af glinsende skæl. Der kan tillige være ledgener, men egentlig psoriasisgigt forekommer kun hos en lille procentdel af psoriasispatienterne.

Psoriasis kan være arveligt, men den primære årsag til psoriasis kendes ikke. Ved psoriasis medfører den autoimmune inflammation, at blodgennemstrømningen i huden bliver øget, hvilket gør huden rød og hævet og får hudcellerne til at dele sig meget hurtigt og derved medfører skældannelsen. Der er stor forskel på, hvor voldsomt sygdommen viser sig. Nogle får bare en lille rød plet på armen, mens andre får voldsomme udbrud, der dækker store dele af kroppen, og som kræver længere hospitalsophold.

Der findes forskellige former for psoriasis. Plaque psoriasis, som er kendetegnet ved plamager på størrelse med en mønt eller håndfladestore plamager, er den mest almindelige form for psoriasis. Omkring 80% af alle, der lider af psoriasis, har denne form.

Psoriasis er en kronisk sygdom. En række faktorer, herunder stress, infektioner, rygning, alkohol og visse typer medicin kan fremprovokere eller forværre psoriasis. Nye udbrud kan derfor delvist forebygges ved at undgå disse påvirkninger, ligesom creme og sollys kan have en forebyggende effekt. Patienterne kan derfor have lange perioder uden udbrud.

Forbruget af biologisk medicin til børn

Lægemiddelstatistikregisteret

Registrering af forbruget af de biologiske lægemidler til lægemiddelstatistikregisteret sker på landets sygehuse på et overordnet niveau, hvor sygehusapotekerne oplyser, hvor meget den enkelte afdeling eller sygehus har indkøbt af medicin.

Til brug for denne rapport har vi opgjort, hvilke biologiske lægemidler, med indikationer inden for det autoimmune område, der mest anvendes på de danske børneafdelinger, samt hvilke børneafdelinger, der især anvender denne medicin.

Resultaterne viste, at de mest anvendte biologiske lægemidler er Remicade®, Enbrel® og Humira®, og denne opgørelse var også baggrunden for, at vi valgte at fokusere på disse lægemidler i rapporten.

Tallene viste også, at behandlingen af børn med biologisk medicin foregår på de største sygehuse i landet. Langt størstedelen af forbruget er på Rigshospitalet, Hvidovre Hospital, Odense Universitetshospital og Skejby Sygehus.

I Landspatientregisteret registreres patienter – herunder også børn og unge i behandling med biologiske lægemidler. Det er dog meget usikkert, hvorvidt denne registrering er dækkende, da det kun er obligatorisk at registrere behandlingen med disse lægemidler i forbindelse med behandling for kræft. For alle andre sygdomme er registreringen frivillig.

Kliniske databaser, der registrerer behandling med biologisk medicin

DANBIO

I år 2000 blev den første kliniske database for patienter i behandling med biologiske lægemidler oprettet under navnet DANBIO. Det er obligatorisk for alle afdelinger at registrere behandlingsforløb hos voksne patienter med reumatologiske sygdomme, der behandles med biologisk medicin, og databasen har derfor en høj dækningsgrad for disse patienter. Databasen inkluderer ikke børn og inkluderer kun unge, hvis behandlingen er startet op på en reumatologisk afdeling. Den yngste patient, der er registreret i DANBIO, er 16 år.

Dermbio

En anden klinisk database, Dermbio, blev oprettet i 2007 med henblik på at registrere alle patienter i biologisk behandling inden for dermatologien og har i modsætning til DANBIO en høj dækningsgrad for registrering af børn og unge. Databasen er landsdækkende, og det skønnes, at dækningsgraden er omkring 90 %, idet styregruppen for databasen består af medlemmer fra alle fem dermatologiske afdelinger i Danmark. Bivirkninger registreres

dog endnu ikke systematisk i denne database. Database har i alt registreret 13 børn og unge i alderen 9-17 år.

DCCD

DCCD (Dansk Crohn Colitis Database) registrerer alle typer af behandlinger af de to inflammatoriske tarmsygdomme, Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Database blev startet op i 2001, og siden da er antallet af patienter, der er registreret i database, steget hvert år. Database inkluderer også børn og unge. Den præcise dækningsgrad kendes ikke, men da registreringen er frivillig, skønnes dækningsgraden på nuværende tidspunkt ikke ret høj.

Kliniske databaser inden for børneområdet

Behandlingen af børn inden for det reumatologiske område er centraliseret på børnereumatologiske enheder på henholdsvis Rigshospitalet og Skejby. På hver af enhederne er der lokalt etablerede kliniske forskningsdatabaser over egne patienter i behandling. Enhederne samarbejder samtidig med den internationale Pharmachild database beskrevet herunder.

Inden for andre indikationsområder indgår børn som ovenfor nævnt i fælles databaser med voksne i behandling, om end dækningsgraden for databaserne ikke er kendt.

Europæisk samarbejde om dataregistrering

Udover de nationale databaser, beskrevet ovenfor, er der også etableret en række internationale databaser. Inden for reumatologien blev der i 1996 grundlagt en organisation kaldet PRINTO (The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation), som er en international netværksorganisation, som har til formål at facilitere og koordinere udførelsen af internationale kliniske studier inden for børnereumatologi. Danmark er en del af dette netværk sammen med mere end 50 andre lande og mere end 350 centre i hele verden.

PRINTO har internationalt udarbejdet flere projekter med fokus på effekten, ændrede doseringer, behandlingsvarighed, livskvalitet, sygdommens skader, genetik osv. Netop nu er der et igangværende projekt, Pharmachild, som er et bivirkningsovervågningsprojekt, hvor formålet er at observere moderate, svære og alvorlige bivirkninger hos børn med JIA, som i en periode på tre til 10 år har været i behandling med methotrexat eller et biologisk lægemiddel. Mere end 200 centre i hele verden har udtrykt deres interesse i at deltage i projektet, som er finansieret af EU.

I 2010 kom DERMBIO med i sammenslutningen af europæiske psoriasisdatabaser kaldet PSONET. Denne sammenslutning har til formål at koordinere post-marketing overvågningsstudier af patienter med psoriasis og psoriasisgigt.

De internationale forskningsdatabaser er essentielle i forhold til at samle data om forskellige behandlingserfaringer og sjældne mulige langtidsbivirkninger som kræftforekomst, hvor der ikke kan foretages epidemiologiske studier i de enkelte lande på grund af de små patientpopulationer.

Indsamling af data

For at afdække erfaringerne med behandling af børn med biologiske lægemidler yderligere har vi søgt viden gennem kvalitative interviews med flere førende eksperter inden for de forskellige indikationsområder, hvor biologisk medicin anvendes til børn, og udsendt spørgeskemaer til patienter og pårørende. Spørgeskemaerne er udsendt via patientforeningerne.

Formålet med interviewene med speciallægerne og spørgeskemaerne rettet mod patienterne og deres pårørende var at få bedre indblik i erfaringerne med den biologiske behandling af børn og unge.

Følgende speciallæger er blevet interviewet:

- Susan Nielsen, overlæge på Rigshospitalets børnereumatologiske center
- Troels Herlin, professor og overlæge på børnereumatologisk afdeling på Århus Universitetshospital
- Anders Pærregaard, overlæge med ekspertise i gastroenterologi på Hvidovre Hospitals børneafdeling
- Tomas Norman Dam, overlæge på dermatologisk afdeling på Roskilde Sygehus og formand for Dermibios styregruppe.
- Merete Lund Hetland, overlæge på reumatologisk afdeling på Glostrup Hospital og formand for DANBIOs styregruppe.
- Annette Hansen, specialeansvarlig overlæge på Gentofte Hospital og tidligere daglig leder af DANBIO.

Vi har via følgende patientforeninger fået videreformidlet spørgeskemaer til børn/unge og deres forældre.

- Gigtramte børns forældre
- Unge med gigt (FNUG)
- Colitis-Crohnforeningen
- Psoriasisforeningen

Overordnede resultater af interview og spørgeskemaer

Interviewene med de nævnte speciallæger blev foretaget i løbet af sommeren og efteråret 2011, og emnerne, der blev drøftet, omhandlede status på faglig viden, organisering af behandlingen af børn med biologiske lægemidler i det danske sundhedssystem samt de praktiske erfaringer med effekt og bivirkninger ved medicinen.

Spørgeskemaer har igennem en periode i efteråret 2011 været tilgængelige på patientforeningernes hjemmesider. Vi har dog primært modtaget besvarelser fra forældre til gigtramte børn. Vi har i alt modtaget 25 besvarelser, hvoraf 21 er fra forældre til gigtramte børn.

Den indsamlede viden fra eksperter, patienter og pårørende har, som beskrevet i hovedrapporten, bidraget med væsentlig information inden for flere forskellige områder.

Medicinsk behandling af autoimmune sygdomme hos børn

Når autoimmune sygdomme skal behandles medicinsk, bliver der brugt medicin, der dæmper eller hæmmer inflammationstilstanden og dermed mindsker sygdomssymptomer som smerter, træthed og nedsat funktionsevne.

Behandlingen kan omfatte behandling med konventionel medicin eller biologisk medicin. Den konventionelle behandling består af en kombination af langsomtvirkende antiinflammatorisk medicin (også kaldet DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs som fx methotrexat og azathioprin) og hurtigtvirkende antiinflammatorisk og eventuelt smertestillende medicin (som fx NSAID – non-steroid antiinflammatorisk medicin eller binyrebarkhormon). Den konventionelle behandling findes i tabletform.

Hvis den konventionelle behandling ikke er tilstrækkelig, vil patienterne typisk blive tilbudt behandling med biologiske lægemidler. Disse lægemidler gives ved indsprøjtning i huden i en muskel eller direkte i blodåren. Lægemidlerne må nemlig ikke passere mavetarmkanalen, da stofferne er biologisk fremstillede og derfor let kan blive nedbrudt.

Der findes flere typer biologiske lægemidler, der er rettet mod de stoffer i immunsystemet, der fremkalder betændelsestilstanden. Den hyppigst anvendte behandlingsform til børn med autoimmune sygdomme er TNF-alfa hæmmere. Der findes herudover flere andre biologiske lægemidler, der er godkendt og kan anvendes til behandling af børn. Anvendelsen af disse er dog på nuværende tidspunkt meget begrænset og der er derfor i dette afsnit fokuseret på de oftest anvendte behandlinger.

TNF-alfahæmmere

De tre hyppigst anvendte TNF-alfahæmmere er Remicade®, Enbrel® og Humira®. Disse lægemidler hæmmer virkningen af signalstoffet TNF-alfa, der spiller en central rolle i de inflammatoriske processer, men som ved autoimmune tilstande fører til skade på kroppens eget væv. Humira® og Remicade® er monoklonale antistoffer, der virker ved at binde sig direkte til TNF-alfa og derved hæmme dets effekt. Forskellen på Humira® og Remicade® er, at Humira® er et fuldt humant antistof, hvorimod Remicade® er en kombination af både muse-deriveret og humant antistof. Enbrel®, der er et fusionsprotein, virker som en "falsk" receptor til TNF-alfa og hæmmer derved også effekten (antagonist).

Tabel A viser, hvornår de tre biologiske lægemidler blev godkendt, og til hvilken indikation.

Navn (indholdsstof)	Godkendt i DK	Indikation til børn
Remicade® (Infliximab)	August 1999	<p>Patienter i alderen 6-17 år med svær, aktiv Crohns sygdom, som ikke har reageret på eller ikke kan få anden medicin eller behandling (godkendt 2007).</p> <p>Svær, aktiv colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6-17 år, hvor konventionel behandling enten ikke har kunnet anvendes eller ikke har vist sig tilstrækkelig effektiv (godkendt 2012).</p>
Enbrel® (Eterncept)	Februar 2000	<p>Børn og unge i alderen fra 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, som ikke har reageret tilstrækkeligt på andre behandlinger (godkendt 2000 ned til 4 år og i 2011 ned til 2 år).</p> <p>Kronisk svær plaque psoriasis hos børn og unge i alderen fra 6 år, som er utilstrækkeligt behandlede, eller er intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandlinger (godkendt 2008 ned til 8 år og i 2011 ned til 6 år).</p>
Humira® (Adalimumab)	September 2003	Børn og unge i alderen 4-17 år med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, som ikke har reageret tilstrækkeligt på andre behandlinger (godkendt i 2008 til børn i alderen 13-17 år og i 2011 helt ned til børn i 4-årsalderen).

Tabel A. Godkendelsesåret for TNF-alfa hæmmerne; Remicade®, Enbrel® og Humira® samt en beskrivelse af indikationen til børn.

Studier, der ligger til grund for den udvidede indikation til børn

Remicade®

Som det fremgår af tabel A, var den første godkendte TNF- alfa hæmmer Remicade®, der blev godkendt i 1999. Lægemidlet fik udvidet indikationen til børn og unge (6-17 år) for svær Crohns sygdom i 2007. Udvidelsen af indikationen til brug hos børn var primært baseret på et studie hos 112 børn med moderat til svær Crohns sygdom, som viste en effekt af behandlingen efter ti uger og en fortsat effekt efter henholdsvis 30 og 54 uger. En spørgeskemaundersøgelse blandt en mindre gruppe børn fra studiet viste også en forbedring i livskvalitet. Der blev også lavet vækstanalyse på en gruppe børn fra undersøgelsen, der inden starten af forsøget havde været mere end et år bagud i deres vækst. I denne gruppe viste behandlingen tilsvarende at forbedre væksten hos børnene. Behovet for steroidbehandling hos børnene blev mindre ved samtidig behandling med Remicade®, hvilket er en væsentlig faktor, fordi det er velkendt, at langvarig steroidbehandling kan give alvorlige bivirkninger herunder væksthæmning.

Bivirkningsprofilen i undersøgelsen var i overensstemmelse med den, der kendtes fra voksne patienter, og der blev ikke observeret nye ukendte bivirkninger. Der blev dog indberettet flere tilfælde af infektioner sammenlignet med studier af voksne. Studiet kan dog ikke vise, om risikoen for bivirkninger ved langtidsbrug, som fx kræftlidelser, kan være anderledes for børn.

I begyndelsen af 2012 fik Remicade® godkendt endnu en indikation til børn, nemlig til behandling af tarmsygdommen Colitis Ulcerosa hos børn i alderen 6-17 år, hvor konventionel behandling enten ikke har kunnet anvendes eller ikke har vist sig tilstrækkelig effektiv.

Humira®

Humira® blev godkendt i Europa i 2003 og blev i 2008 og i 2011 også godkendt til behandling af børn og unge mellem 4-17 år med JIA (se tabel A).

Hovedundersøgelsen, der lå til grund for indikationsudvidelsen til børn med JIA, omfattede 171 patienter i alderen 4-17 år, og tilsvarende behandling med Humira® i forhold til placebo enten alene eller som tillægsbehandling til methotrexat. Alle patienterne fik Humira® i fire måneder, inden de fik Humira® eller placebo i yderligere otte måneder. Studiet viste, at behandling med Humira mindskede risikoen for opblussen af JIA sammenlignet med placebo. Resultaterne viste desuden en fordel ved at anvende Humira® sammen med methotrexat frem for Humira® alene, fordi færre af de patienter, som fik Humira® i kombination med methotrexat, udviklede antistoffer mod Humira®. Bivirkningsprofilen for børn var tilsvarende det, der var set i studier med voksne, men med infektioner som den hyppigste bivirkning. Selvom studiet inkluderede børn ned til 4 år, blev indikationen i første omgang kun udvidet til unge fra 13-17 år, fordi firmaet ikke kunne levere sprøjter, der kunne doseres til mindre børn. I 2011 blev indikationen udvidet ned til 4 år, og produktinformationen blev forsynet med et skema til dosisberegning til mindre børn.

Enbrel®

Enbrel® blev godkendt i 2000 og var fra starten godkendt også til behandling af børn fra 4 år med Juvenil Idiopatisk artrit (JIA). I 2011 fremlagde firmaet nye data for at udvide indikationen for JIA til børn fra 2 års alderen.

Godkendelsen af Enbrel® til børn med JIA var i første omgang baseret på et studie hos 69 børn med aktiv JIA, og som ikke havde responderet på tidligere behandling med methotrexat. Børnene blev fulgt først i tre måneder og nogle af dem i yderligere fire måneder. Forskellige mål for ændringer i sygdomsaktivitet blev vurderet af både lægen og barn/forældre. Resultaterne viste en effekt af Enbrel® på behandling af sygdommen samt en effekt af fortsat behandling for at mindske risikoen for nye udbrud af symptomer.

De mest almindelige bivirkninger hos børnene var reaktioner fra injektionsstedet samt infektioner. Visse bivirkninger blev set hyppigere hos børn end hos voksne: hovedpine, kvalme, mavesmerter og opkastning. På grund af de etiske begrænsninger i at behandle børn med ny medicin, blev det relativt lille studie vurderet til at være tilstrækkelig dokumentation for at få godkendt indikationen til børn.

I 2011 blev indikationen for Enbrel® til behandling af JIA udvidet ned til børn fra 2 års alderen. Data var baseret på registerdata på grund af problemer med at finde patienter til

et kontrolleret klinisk studie i denne meget begrænsede patientgruppe. Ved godkendelsen blev især risikoen for infektioner diskuteret, da dette kan indebære en øget risiko hos helt små børn. Også den mulige risiko for malignitet har særlig betydning jo yngre patienterne er ved behandlingsstart. Samtidig er betydningen af tidlig kontrol af sygdommen også særlig vigtig for denne gruppe for at undgå varige skader på leddene og samlet set, blev det vurderet, at fordelene var større end de mulige risici også for gruppen af børn.

I 2008 godkendte EU-kommissionen en udvidelse af Enbrel® til også at omfatte behandling af børn fra 8 år med alvorlig kronisk plaque psoriasis. Denne aldersgrænse blev på grundlag af yderligere data i 2011 sænket til 6 år.

Studiet, der lå til grund for godkendelsen af Enbrel® til behandling af børn med psoriasis, inkluderede 211 børn og unge (4-17 år), der ikke havde reageret tilstrækkelig på tidligere konventionel psoriasisbehandling, som fx lysterapi eller systemisk behandling med methotrexat, retinoider eller cyklosporin. I studiet blev børnene fulgt sammenlagt et lille år. Virkningen af Enbrel® blev målt som PAS I score og på en livskvalitetsskala (CDLQI), og her viste Enbrel® bedst effekt ved kortere tids behandling af psoriasis, mens effekten ved langvarig behandling i dette studie var mere usikker. Bivirkningsprofilen i studiet var i overensstemmelse med det, der tidligere var set hos børn med JIA i behandling med Enbrel®. På grund af den generelle usikkerhed ved langvarig behandling af børn med Enbrel®, blev firmaet pålagt at lave et studie, der skulle følge børn i behandling i op til fem år med henblik på at indsamle data om sikkerhed og bivirkninger ved behandlingen.

På baggrund af yderligere analyser af data for børn i alderen 6-7 år fik Enbrel® i 2011 udvidet indikationen for børn med psoriasis ned til 6 år. Antallet af børn i analysen var meget begrænset (17 børn), men da profilen for effekt og sikkerhed så ud til at være identisk med den for de ældre børn, og der samtidig ikke var alarmerende data fra spontane bivirkningsindberetninger efter markedsføringen, blev indikationsudvidelsen godkendt.

Bivirkninger ved TNF-alfahæmmere, der står beskrevet i produktresuméerne

Allergiske reaktioner

De mest almindeligt forekommende bivirkninger ved de tre TNF-alfahæmmere er allergiske reaktioner ved injektionsstedet eller infusionsreaktioner. Enbrel® og Humira® injiceres under huden, mens Remicade® gives ved infusion i drop. Infusionsreaktionerne ved Remicade® er ofte milde reaktioner som hovedpine, nældefeber eller svimmelhed, men kan i nogle tilfælde udvikle sig til livstruende anafylaktisk chok. Det har vist sig, at samtidig behandling med immunmodulatorer kan mindske risikoen for anafylaktisk chok.

Infektioner

TNF-alfahæmmere kan nedsætte patienternes forsvar mod infektioner. Virusinfektioner, som fx influenza eller herpesvirus, er de mest almindelige, men der kan også forekomme tilfælde af tuberkulose eller mere alvorlige svampe- eller bakterieinfektioner og reaktivering af fx hepatitis B. Der er på verdensplan indberettet bivirkninger i form af alvorlige og dødelige infektioner hos patienter i behandling med TNF-alfahæmmere.

Før behandling med biologisk medicin sættes i gang, er det vigtigt, at patienten screenes for skjulte infektioner. Især skal der undersøges for tuberkulose og hepatitis B. Hos børn kan der også være skjult varicellainfektion (skoldkopper), og hvis der er mistanke om, at barnet er smittet eller barnet er særlig udsat for varicellavirus, bør behandlingen stoppes med det samme, og barnet bør overvåges og opstartes i behandling med aciclovir.

Det anbefales, at der ikke gives levende vacciner samtidig med TNF-alfahæmmer behandlingen.

Kræft

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-alfahæmmere blev der observeret flere tilfælde af maligniteter især lymfom blandt patienter, der fik TNF-alfahæmmere, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var dog sjælden, og opfølgningstiden for placebo-patienter var kortere end for patienter, der fik TNF-alfahæmmere. Efter markedsføring af lægemidlet, er der indberettet tilfælde af leukæmi hos patienter, der har været i behandling med TNF-alfahæmmere.

Efter markedsføringen af TNF-alfahæmmere er der indberettet tilfælde af kræft, heraf nogle med døden til følge hos børn, unge og voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-alfahæmmere (start på behandling \leq 18 år). Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfomer. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk bliver forbundet med immunsuppression. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-alfahæmmere.

Der er en øget risiko for kræft hos patienter med langvarig, inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

Ved brugen af Remicade® har der været en særlig bekymring i forhold til behandlingen af børn, der har omhandlet en øget risiko for udvikling af en særlig kræfttype hepatosplenisk T-celle lymfom (HST L), der er en yderst sjælden og dødelig kræftform. Der er i andre lande indberettet tilfælde af HST L hos pædiatriske patienter i behandling med Remicade® i kombination med konventionelle immunmodulatorer (azathioprin og 6-MP (6-mercaptopyrin)).

Det er dog stadig ikke afklaret, hvorvidt det er bedst at behandle med Remicade® alene eller i kombination med konventionelle behandlingsformer, fordi effekten af behandlingen alene ikke er velundersøgt og teoretisk set kan give øget risiko for immunreaktioner hos patienterne.

Andre kendte bivirkninger

Udover de ovenfor nævnte mulige bivirkninger er der beskrevet en række andre kendte bivirkninger ved medicinen i produktresumeerne for lægemidlerne.

Bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen, der omhandler børn i biologisk behandling

Som led i overvågningen af bivirkninger modtager Sundhedsstyrelsen indberetninger om formodede bivirkninger ved medicin, der er opstået i Danmark.

Læger har ifølge bekendtgørelse nr. 800 af 17. august 2009 pligt til at indberette alle formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. I de første to år efter ny medicin er kommet på markedet, skal alle formodede bivirkninger indberettes. Efter to år på markedet skal alle formodede alvorlige bivirkninger indberettes samt formodede bivirkninger, som ikke er beskrevet i medicinens produktresumé. Andet sundhedspersonale samt patienter og pårørende har også mulighed for at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase, men er dog ikke forpligtede som lægerne.

I 2011 modtog Sundhedsstyrelsen i alt godt 4000 bivirkningsindberetninger, hvoraf 61% af indberetningerne blev indsendt af læger og 25% af indberetningerne blev indsendt af patienter eller pårørende.

Når vi i Sundhedsstyrelsen modtager en bivirkningsindberetning, vurderer vi alvorligheden af indberetningen, og den bliver herefter registreret i vores bivirkningsdatabase. Til registrering af den observerede bivirkning anvendes et internationalt kodningssystem, kaldet MedDRA (the Medical Dictionary for Regulatory Activities). Årsagssammenhængen mellem lægemiddel og bivirkning bliver vurderet for de alvorlige bivirkninger og alle indberetninger indgår i Sundhedsstyrelsens arbejde med at opfange mulige sikkerhedssignaler. Relevant information om sikkerhedsemner formidles blandt andet via det månedlige nyhedsbrev "*Nyt Om Bivirkninger*".

Alle bivirkningsindberetninger sendes videre til det firma, der er ansvarlig for markedsføringen af medicinen. Alvorlige bivirkningsindberetninger sendes også videre til en fælles europæisk bivirkningsdatabase (EudraVigilance), som er tilgængelig for alle europæiske myndigheder. Sundhedsstyrelsen er forpligtet til at sende alle alvorlige bivirkningsindberetninger videre til markedsføringsindehaveren og til EudraVigilance inden for 15 dage. En bivirkningsindberetning i bivirkningsdatabasen er ikke ensbetydende med, at der er en kausal sammenhæng mellem medicinen og bivirkningen. Bivirkninger indberettes og registreres i databasen, hvis blot der er en formodning om en sammenhæng mellem medicinen og bivirkningen.

Sundhedsstyrelsen har lavet en opgørelse over alle de bivirkningsindberetninger, der vedrører børn i aldersgruppen 0-17 år, som har været i behandling med enten Remicade®, Humira® eller Enbrel®.

Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase indeholder i alt 26 indberetninger, der omhandler børn i behandling med ét af de tre biologiske lægemidler. I tabel B findes en oversigt over indberetningerne. Indberetningerne er modtaget i perioden 2002-2012¹. Indberetningerne omhandler børn mellem 3 og 17 år, heraf 17 piger og ni drenge.

Det er læger eller andre sundhedsprofessionelle, der har indberettet bivirkningen i 24 ud af de 26 tilfælde, mens de sidste tilfælde er indberettet af pårørende.

1 Søgningen er foretaget frem til 31. august 2012.

Alvorlighed/ Lægemiddel	Remicade®	Humira®	Enbrel®
Alvorlige	11	5	3
Ikke alvorlige	4	2	1

Tabel B. Oversigt over bivirkningsindberetninger i Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase, der vedrører børn i behandling med de tre mest anvendte biologiske lægemidler Remicade®, Humira® og Enbrel®.

Som det fremgår af tabel B, omhandler de fleste indberetninger behandling med Remicade®, hvilket ikke er overraskende, da forbruget af Remicade® er langt det største. I størstedelen af indberetningerne er Remicade® anvendt til behandling af gigtsygdom, hvilket også er som forventet, da denne patientgruppe er langt den største.

For alle tre lægemidler er der en overvægt af alvorlige indberetninger.

Hyppigst indberettede bivirkninger, der omhandler børn i biologisk behandling

De hyppigst indberettede bivirkninger omhandler forskellige typer af infektioner, og omfatter både ikke alvorlige tilfælde af øjenbetændelse samt alvorlige og i ét tilfælde dødelige infektioner i lunger og hjerne som følge af skoldkoppevirusinfektion.

Der er også indberettet tilfælde af allergiske reaktioner, såsom smerter ved indstiksstedet, udslæt og også alvorlige tilfælde af anafylaktiske reaktioner.

Infektioner og allergiske reaktioner er kendte bivirkninger ved biologisk medicin og står beskrevet i lægemidlernes produktresumé. Produktresuméet dækker dog kun de godkendte indikationer, og bivirkningsprofilen kan således ikke betragtes som velkendt i de tilfælde, hvor medicinen har været brugt off-label til andre indikationer eller aldersgrupper end de godkendte, hvilket er tilfældet i nogle af indberetningerne.

Få indberetninger om børn i behandling med biologisk medicin

Generelt set i forhold til andre lægemidler, der bliver brugt til behandling af børn, er antallet af bivirkningsindberetninger, der vedrører de biologiske lægemidler til børn, lavt. Det er svært at vurdere, om de få indberetninger er udtryk for, at der kun ses meget få bivirkninger ved behandlingen eller i hvor høj grad, der er tale om underindberetning i forhold til den faktiske forekomst af bivirkninger.

De få indberetninger fra patienterne og deres pårørende er overraskende, da det adskiller sig fra den generelle fordeling i databasen. Patienter og pårørende har siden 2003 haft mulighed for selv at indberette bivirkninger. Det er indtrykket fra interviews og skemaer fra både speciallæger og pårørende, at behandlingen foregår i forløb med tæt kontakt mellem patient og læge, og det lave antal indberetninger fra patienter kan være et udtryk for, at patienter og pårørende har et højt informationsniveau om behandlingen på forhånd, og at de oplevede bivirkninger derfor anses som velkendte.

Oversigt over bivirkninger ved biologisk medicin, som forældre og pårørende har beskrevet i spørgeskemaerne (inklusive manglende effekt)

Lægemiddel	Bivirkning/manglende effekt
Remicade®	<p>Gigtpatienter: Perioder rigtig meget udslæt. Betændte knopper/eksem, som de ikke kan finde ud af er bivirkninger af medicinen eller atopisk eksem (er i samtidig behandling med Imurel®). Ganske lidt blandt andet en periode med svimmelhed (er samtidig i behandling med methotrexat, Piro®®, Panodil®). En del hovedpine (Samtidig i behandling med methotrexat, ondansetron og folinsyre).</p> <p>Colitis-Crohnpatient: Så voldsom svimmelhed, at hun blev lænket til sengen i en måned efter sidste infusion (hun fik tre i alt, og det tog til for hver infusion), svimmelheden aftog delvist, så hun kunne bevæge sig rundt, men hun var konstant svimmel i to år efter sidste infusion, og kan intet huske fra sidste infusion og de efterfølgende seks måneder (er samtidig i behandling med prednisolon).</p>
Methotrexat	<p>Gigtpatienter: For højt levertal Kvalme og ubehag Let hårtab samt forstoppelse Kvalme, træthed, opkast Kvalme Manglende appetit, vredes/følelsesudbrud Blister i munden, kvalme/ opkast, feber, træthed, madlede, hårtab, tristhed osv. En masse kvalme og hovedpine, og da vi ikke var blevet oplyst om samtidig brug af folinsyre, fik hun ekstremt mange og store blister i munden i en meget lang periode. Kvalme og opkastninger Nedsat appetit Kvalme, opkastninger, træthed Med pillerne fik hun madlede, kvalme og til sidst mavekramper i op til 3 døgn efter indtagelse. Med indsprøjtningerne havde hun kvalme, madlede, mavesmerter og til sidst røde knopper op til knæene i tre dage efter indsprøjtningerne. Madleden havde hun dog konstant, hvilket gjorde hun tabte sig og hendes vækst var tæt på at stoppe. Hun havde også problemer med at sove og finde ro. Hun sov meget.</p> <p>Psoriasispatient: Kvalme, appetitmangel, utilpashed, træthed.</p>

>

<p>></p>	<p>Enbrel®</p>	<p>Gigtpatienter: Aftagende effekt af Enbrel. Lokal hævelse og svært ved at bevæge benet efter injektion. Hvide pigment forandringer fra knæ til fod på det ene ben (får Pirom® mod smerter ved siden af). Manglende effekt af Enbrel®, skiftede til Humira®. Nogle gange hævelse omkring injektionsstedet (er i samtidig behandling med Naproxen® – overvejer, om de skal skifte). Har nemmere ved at svede – en speciel lugt. I det sprøjten gives, kan der opstå en speciel smag i munden.</p> <p>Psoriasispatienter: Bliver let syg med influenza og lignende. Har også lige været ramt af helvedesild (er i samtidig behandling med Diavonex®, Locoid®).</p>
	<p>Humira®</p>	<p>Patient med ukendt grundsygdom: Rødme omkring indstiksstedet (får Ipren® ved siden af). Manglende effekt af Humira® skiftede til Enbrel®. Nogle gange rødme og hævelse ved injektionsstedet. Meget mere modtagelig for infektioner i luftvejene, såsom lungebetændelser og bronkitis.</p> <p>Psoriasispatient: Hovedbundsporiasis, eksem rundt ved hårgænsen og i og omkring ører, spredt udslæt over hele kroppen, overfølsomhed for sollys, store udslæt i albuebøjning og knæhase osv. Humira® blev seponeret pga. disse reaktioner, hvilket paradoksal nok medførte yderligere en eksplosion af hudproblemer. Hun genoptog Humira®-behandling, og hudproblemerne er der stadig, men i et mere håndterbart omfang (samtidig behandling med methotrexat).</p>
	<p>Simponi®</p>	<p>Patient med ukendt grundsygdom: Får nemt ondt i halsen/halsbetændelse og feber. Har dage med høj feber og træthed (er i samtidig behandling med methotrexat).</p>
	<p>Prednisolon</p>	<p>Gigtpatient: Vækst gik stort set i stå og har efterfølgende været bagud udviklingsmæssigt i forhold til jævnaldrende. Hovedpine, måneansigt, vægtøgning, sult, rystelser.</p> <p>Colitis-Crohnpatient: Søvnløshed, fedtdepoter, sart hud, uro.</p>
	<p>Orencia®</p>	<p>Patient med ukendt grundsygdom: Tiltagende hovedpine og har derudover haft flere infektioner/virus angreb (er i samtidig behandling med methotrexat).</p>

Kildeliste

Autoimmune sygdomme hos børn, der behandles med biologiske lægemidler

Hansen NE, Haunsø S og Schaffalitzky de Muckadell OB; Medicinsk kompendium, Nyt nordisk forlag Arnold Busck, 16. udgave, 2004.

Medicinsk behandling af autoimmune sygdomme hos børn

Dokumentation og produktresumé for Humira® på [Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside](#).

Dokumentation og produktresumé for Remicade® på [Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside](#).

Dokumentation og produktresumé for Enbrel® på [Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside](#).

Bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen, der omhandler børn i biologisk behandling

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse 2009. Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. BEK nr. 800 af 17/08/2009

Forbruget af biologiske lægemidler til børn

Sundhedsstyrelsen, Fællesindhold for basisregistrering af sygehuspatienter, 2011

DANBIO

Dermbio

Dansk Crohn Colitis Database, DCCD