

Lægemedeldosering til overvægtige børn

Christina Gade, Hanne Rolighed Christensen & Helle Holst

STATUSARTIKEL

Klinisk Farmakologisk
Afdeling,
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V05150446

Adipositas er ifølge WHO en af de alvorligste trusler mod folkesundheden i den pædiatriske population i det 21. århundrede [1]. I Danmark estimeres det, at hvert femte danske skolebarn er overvægtigt, mens 3-5% menes at lide af decideret fedme [2, 3].

Hos børn defineres overvægt som *body mass index* (BMI) over 90-percentilen for alder og køn, og adipositas som BMI over 99-percentilen for alder og køn [4]. Det skyldes, at børns højde og kropssammensætning ændres kontinuerligt med stigende alder [5].

Internationale studier har vist, at overvægtige børn har en øget forekomst af en række medicinske tilstande, herunder hypertension [2], søvnapnø, astma, type 2-diabetes, osteoarthritis og cancer [3]. I en nyligt publiceret canadisk undersøgelse har man i overensstemmelse hermed påvist, at overvægtige børn generelt tager flere lægemidler end deres normalvægtige jævnaldrende, især børn i aldersgruppen 12-19 år [3].

I dag foregår dosering af lægemidler til overvægtige børn på et stort set ikkevidensbaseret grundlag. Tilmed inkluderes overvægtige børn ikke i kliniske forsøg ved udvikling af ny medicin [4]. Manglende forskning betyder, at klinikerne er nødt til at ekstrapolere fra tilgængelige data, der langt overvejende stammer fra normalvægtige og overvægtige voksne.

DOSISSKALERING FRA VOKSNE TIL NORMALVÆGTIGE BØRN

Når man anvender lineær skalering fra voksne til børn antages det a priori, at børn skal have en lavere dosis end voksne qua deres lavere vægt [5, 6]. Dette gør sig dog langt fra altid gældende, bl.a. ved dosering af carbamazepin, phenytoin, digoxin og propofol, der hos normalvægtige børn skal doseres både hyppigere og i højere dosis pr. kilo legemsvægt end hos voksne [6]

Ved dosering af lægemidler til børn bør man gene-

relt identificere de fysiologiske faktorer, der kan påvirke det enkelte lægemiddels farmakokinetik (absorption, fordeling, metabolisme og ekskretion). Disse faktorer ændres som følge af barnets naturlige udvikling, vækst og organmodning. Desuden er de uafhængige og forløber ikke lineært. F.eks. øges omsætningen af sildenafilet (*off label*, ikke godkendt indikation, aldersgruppe, dosis, doseringsinterval og administrationsmåde, til pulmonal arteriel hypertension) via det lægemiddelomsættende leverenzym CYP3A4 med en faktor 4 i løbet af de ti første levedøgn, mens vægten kun øges med nogle få procent i samme periode [7].

DOSISSKALERING FRA VOKSNE TIL OVERVÆGTIGE BØRN

I praksis anvendes der ofte lineær skalering, hvor dosis baseres på vægt. Men denne model resulterer af og til i, at overvægtige børn skal have højere doser end voksne, qua deres høje vægt. For at undgå overdosering håndteres dette almindeligvis ved, at maksimal dosis til det overvægtige barn rundes ned til den anbefalede maksimale dosis til voksne [7, 8]. Således får børnene en lavere dosis pr. kg legemsvægt end tilsigtet, hvilket beror mere på et forsigtighedsprincip end på evidens.

Der er publiceret en række internationale review [4, 5, 9, 10] om de fysiologiske forandringer, der hos overvægtige børn kan have betydning for et lægemiddels farmakokinetik. Mange review bygger desværre på de samme få studier, hvoraf man i hovedparten har inkluderet retrospektive studier med få børn opdelt efter BMI og ikke BMI over 90-percentilen for køn og alder. Endelig er opdelingen af subpopulationer ikke i overensstemmelse med de gældende ICH E11-guidelines [11], hvor der tages højde for farmakokinetiske ændringer som følge af organmodning i forhold til alder.

I denne artikel gennemgår vi den seneste litteratur

FAKTABOKS

- ▶ Overvægtige børn får generelt flere lægemidler end normalvægtige børn.
- ▶ Adipositas medfører i tillæg til virkningerne på barnets vækst og udvikling i sig selv fysiologiske forandringer, der kan påvirke det enkelte lægemiddels farmakokinetik og dermed den nødvendige dosis.
- ▶ P.t. foregår medicindosering af overvægtige børn på empirisk grundlag. Overvægtige børn inkluderes heller ikke i kliniske studier ved udvikling af ny medicin.
- ▶ Når man skalerer dosis lineært fra voksne til børn, forudsætter man, at børn skal have lavere dosis end voksne, hvilket ikke altid er tilfældet (f.eks. carbamazepin til behandling af epilepsi).
- ▶ Det er vigtigt, at flere kliniske studier initieres, så dosisvejledninger kan udformes på et evidensbaseret grundlag, og terapeutisk svigt eller uventet toksicitet kan undgås.
- ▶ Det er afgørende, at klinikerne indberetter bivirkninger til Sundhedsstyrelsen, idet andelen af børn, der reelt får for høje doser og dermed muligvis bivirkninger, er ukendt.

på området og sammenholder de nuværende studier med hhv. børn og voksne. Desuden gives der eksempler inden for onkologi og antibiotikabehandling.

FYSIOLOGISKE FORANDRINGER MED BETYDNING FOR ET LÆGEMIDDELS FARMAKOKINETIK

Adipøse patienter har relativt øget fedtmasse i forhold til ikkefedtmasse pr. kilo total kropsvægt. Lipofile lægemidler vil derfor have et relativt øget fordelingsvolumen (V_d) i forhold til hydrofile lægemidler. V_d anvendes til beregning af mætningsdosis, mens *clearance* (CL), der beskriver elimination af lægemiddel fra kroppen (hepatisk CL + renal CL), er den væsentligste kinetiske parameter for bestemmelse af vedligeholdelsesdosis. Renal CL har vist sig at være øget hos raske overvægtige personer pga. øget ikkefedtmasse [12], men tillægges ikke større klinisk betydning på nuværende tidspunkt [13].

Højere vægtmasse medfører desuden øget iltforbrug, større blodvolumen og minutvolumen samt øget kapillært flow [3, 7, 8]. Ligeledes er koncentrationen af alfa1-glykoprotein højere, men om dette påvirker farmakokinetikken af basiske lægemidler er ikke klarlagt [8]. Forhøjet alfa1-glykoprotein kan muligvis have betydning ved måling af lægemiddelkoncentrationer i blodet, hvor den frie aktive del af lægemidlet vil være lavere, og bundet lægemiddel derfor måles »for højt«.

Patofysiologiske forandringer i form af nonalkoholisk fedtlever (NAFLD) forekommer hos 70-80% af de overvægtige børn [14] NAFLD er defineret som hepatisk fedtinfiltration i mere end 5% af hepatocytterne ved fravær af alkoholisk, viral, autoimmun og lægemiddelinduceret leversygdom. NAFLD dækker over et bredt spektrum af leverforandringer fra intrahepatisk steatose til varierende grader af nekrotisk inflammation, fibrose og nonalkoholisk steatohepatitis (NASH). Ikke mindst de inflammatoriske forandringer vurderes at have betydning for lægemiddelomsætningen (hepatisk CL) hos både børn og voksne [9, 10, 14, 15].

Kemisk inddeles lægemiddelmetabolismen i fase I- og fase II-reaktioner.

Fase I-reaktionen sker ved omdannelse af lægemidelmolekylet via CYP P450 primært til inaktive metabolitter og i få tilfælde til aktive metabolitter [16]. Undersøgelser af, hvordan NASH påvirker CYP-systemet, er på nuværende tidspunkt begrænsede og divergerer i forhold til, om det er induceret/reduceret (Tabel 1). F.eks. har man hos overvægtige i forhold til normalvægtige voksne fundet, at CYP3A4-aktiviteten er reduceret, mens CYP2E1-aktiviteten omvendt er induceret [9, 13]. Hverken CYP3A4- eller CYP2E1-aktiviteten er undersøgt hos overvægtige børn, på trods af at mange lægemidler, der ordineres til børn, omsættes via disse enzymveje, f.eks. paracetamol via CYP2E1 og ca. 50% af alle lægemidler via CYP3A4 [9]. Ligeledes er der ikke

TABEL 1

Oversigt over de fysiologiske ændringer, der kan have betydning for lægemiddelomsætningen hos overvægtige børn og voksne med angivelse af, hvorvidt disse trin er undersøgt hos hhv. overvægtige børn og voksne [9].

Farmakokinetiske parametre	Overvægtige i forhold til	
	normalvægtige børn	voksne
Absorption	Formentlig ikke væsentligt ændret, få studier	Uændret
Distribution	V_d meget variabelt - generelt er V_d øget for de lipofile lægemidler og uændret for de hydrofile lægemidler Få studier hos både børn og voksne - har betydning for beregning af mætningsdosis	
<i>Metabolisme</i>		
Leverenzymaktivitet:		
CYP3A4 (ca. 40%)	Ikke undersøgt	Reduceret
CYP2E1 (5%)	Ikke undersøgt	Induceret
CYP2D6 (5-10%, genetisk polymorfisme)	Ikke undersøgt	Muligvis induceret
CYP1A2 (5-10%)	Ikkesignifikant	Muligvis induceret
CYP2C9 (10-20%, genetisk polymorfisme)	Ikke undersøgt	Muligvis induceret
CYP2C19 (5% genetisk polymorfisme)	Ikke undersøgt	Ikke fuldt klarlagt
Xanthinoxidase	Induceret	Ikke undersøgt
N-acetyltransferase/gluthation S-transferase	Induceret	Induceret
Glukuronosyltransferase	Induceret, kumuleret metabolit (t = 24 t.) 2 × højere, p = 0,021 (unge, 10-17-årige med nonalkoholisk fedtlever)	Induceret
Sulfotransferase	Ikke undersøgt	Ikke undersøgt
Glomerulær filtration i nyrerne	Uændret	Øget eGFR (62%)
Tubulær sekretion i nyrerne	Ikke undersøgt	Øget

eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; V_d = fordelingsvolumen.

konkordans mellem studier med voksne og studier med børn. F.eks. fandt man ingen signifikant forskel i CYP1A2-aktivitet hos overvægtige versus normalvægtige børn [17], mens tilsvarende studier med overvægtige voksne viste signifikant højere CYP1A2-aktivitet [9]. Det pædiatriske studie var begrænset af få forsøgsdeltagere.

Fase II-reaktionen sker ved kobling af et uomdannet (eller efter fase I-omdannet) lægemiddel til et andet molekyle. Et enkelt studie viste en signifikant højere uridin difosfat-glukoronyltransferase (UGT)-aktivitet hos overvægtige børn med biopsiverificeret NAFLD end hos normalvægtige jævnaldrende [18]. Bl.a. paracetamol og morfin kobles til UGT [12].

DOSES ESTIMERING UD FRA TOTAL KROPSVÆGT, ALDER OG OVERFLADEAREAL

På trods af et ikkelineært forhold mellem vægt og fysiologiske faktorer som f.eks. CL forekommer dosering, der er baseret på totalvægt, i vidt omfang hos både normalvægtige og overvægtige børn. Desuden er det almindeligt at dosere ud fra alder eller overfladeareal (BSA). Ved opdeling efter alder indføres en kunstig dis-

TABEL 2

Teoretisk set vil hydrofile lægemidler kunne doseres ud fra fedtfri kropsvægt, mens lipofile lægemidler, der generelt har et større fordelingsvolumen (V_d), primært doseres efter total kropsvægt [12]. Et lægemiddels fysio-kemiske egenskaber kan dog langt fra altid forudsige V_d for det pågældende lægemiddel [12].

Vægtjusterede doseringsmål	Formel	Kommentarer
TBW, kg	Total vægt	Dosering baseret på TBW er en ringe, men lettilgængelig model Man skal være forsigtig med at dosere lægemidler til overvægtige børn ud fra TBW, fordi der hverken tages højde for alder, køn, højde, muskelmasse/fedtfordeling eller metabolisme [5, 6]
LBW, kg	Mænd: $(1,1 \times TBW) - (0,0128 \times BMI \times TBW)$ Kvinder: $(1,07 \times TBW) - (0,0148 \times BMI \times TBW)$	LBW repræsenterer vægten af knogler, muskler, sener og organer uden kropsfedt Der er kun begrænset erfaring med LBW som prædikator for lægemiddeldosering af overvægtige børn [6]
IBW, kg	BMI-50-percentilen for alder \times vægt (børn)	IBW er alene baseret på højde og vægt Der justeres ikke for ændret kropssammensætning m.m. [6]
ABW, kg	$IBW + (0,4 \times (TBW - IBW))$	IBW tillægges en varierende procentdel af den ekstra kropsvægt Evidensen bag ABW til individuel dosering af overvægtige børn er sparsom, men metoden har bl.a. vundet indpas i klinikken ved dosering af gentamicin (mætningsdosis) i lighed med dosering af overvægtige voksne
BSA, m ²	$TBW \times 0,024265 \times \text{højde (cm)}^{0,3964} \times$ $TBW \text{ (kg)}^{0,5378}$ eller $(TBW \times \text{højde (cm)})/3.600$ ⁶	Kemoterapeutika doseres primært på basis af BSA I modsætning til dosering baseret på TBW alene undgås overdosering ved overvægt Konventionelt anvendes dog TBW til at beregne BSA Det kan formentlig resultere i supratherapeutiske doser Omvendt kan BSA udregnet på basis af IBW eller ABW resultere i subtherapeutiske doser og dermed reduceret effekt

ABW = korrigeret kropsvægt; BMI = *body mass index*; BSA = kropsoverfladeareal; IBW = ideel kropsvægt; LBW = fedtfri kropsvægt; TBW = total kropsvægt.

kontinuitet i dosis-respons-forholdet henover hver alderskategori [5]. Tilmed vil 12-årige drenge og piger have forskellige pubertetsstadier [19], fedtfordeling og levermodning (bl.a. CYP1A2 påvirkes af hormonændringer) [20], hvilket man ikke justerer for i alderskategorierne. BSA prædikerer overfladearealet ud fra vægt og højde. Modellen er udviklet til voksne og forudsætter, at voksne og børn er geometrisk ens. Især spædbørn adskiller sig imidlertid morfologisk fra voksne. Modellens præcision ved brug hos børn er derfor tvivlsom.

Tabel 2 viser forskellige udregningsmodeller, der er

lavet til korrektion af kropsvægt ved dosisskalering i forhold til overvægt og primært er udviklet til voksne. I Tabel 3 og Tabel 4 gives der eksempler på retningsgivende doseringsmål til overvægtige børn inden for onkologien og ved antibiotikabehandling.

Antibiotika doseres oftest vægtbaseret. I litteraturen findes der kun fire farmakokinetiske studier af antibiotika til overvægtige børn (Tabel 4). I det ene studie undersøgte man den maksimale koncentration af gentamicin hos 50 børn, hvoraf 25 var overvægtige. Til udregning af dosis anvendtes mg/kg korrigeret kropsvægt. Dosis pr. mg/kg var generelt lavere hos de overvægtige børn end hos de normalvægtige børn, da klinikerne rundende nedad, når de nåede den anbefalede maksimale dosis på 120 mg hver ottende time. Desuagtet blev der målt en væsentlig højere *peak*-koncentrationen hos mange af de overvægtige børn. Resultatet blev tilskrevet, at overvægtige børn har et mindre fordelingsvolumen end normalvægtige jævnaldrende. Der forekom ingen nyreskader.

Til estimering af kemoterapidoser anbefales overfladeareal beregnet ud fra total kropsvægt. De opnåede doser ved denne beregningsmetode vurderes som sikre [19] til overvægtige børn (Tabel 3). Anbefalingerne er baseret på et retrospektivt review. På kasuistisk basis [20] er der rapporteret om et tilfælde med supratherapeutiske methotrexatkoncentrationer og nefrotoksicitet hos en 16-årig dreng (vægt 110 kg, højde 170 cm). Drengen var i højdosis methotrexatbehandling mod akut lymfoblastær leukæmi. Dosis blev baseret på det aktuelle BSA på 2,3 m², og overvægt var den eneste kendte risikofaktor.

TABEL 3

Eksempler på vægtjusterede doseringsmål for kemoterapeutika undersøgt hos overvægtige børn.

Kemoterapeutikum	Anbefaling	Kommentarer
Doxorubicin	BSA beregnet ud fra TBW	Anbefaling baseret på en kasuistisk rapport [19] og et kinetikstudie [20], med kun 2 patienter klassificeret som overvægtige Brug af historiske ikkeovervægtige kontroller Grad af overvægt ikke beskrevet
Etoposid	BSA beregnet ud fra TBW	Anbefalinger baseret på 1 kasuistisk rapport [19] og et retrospektivt studie [21] Stor aldersspredning
Methotrexat	BSA beregnet ud fra TBW + klinisk monitorering for tegn på toksicitet	Anbefalinger baseret på én kasuistisk rapport [22] og et retrospektivt studie [21] Stor aldersspredning
Teniposid	BSA beregnet ud fra TBW	Anbefalinger baseret på et retrospektivt studie [21]

BSA = overfladeareal; TBW = total kropsvægt.

NONLINEÆR SKALERING

Et eksempel på nonlinear skalering (skalering ud fra funktion) er allometrisk skalering, der bl.a. anvendes til at estimere lægemiddelsætningen på baggrund af CL [5]. I metoden medtages forholdet mellem vægt og den basale metabolisme (cellers gennemsnitlige basale metaboliske hastighed in vivo falder i takt med stigende kropstørrelse). Ved anvendelse af allometrisk skalering inden for pædiatrien vil CL for børn være givet ved:

$$CL_{\text{barn}} = CL_{\text{voksen}}(\text{total kropsvægt}_{\text{paed}}/70)^b$$

b = den allometriske koefficient for CL, oftest sat til 0,75.

Sammenhængen mellem eksponenten og CL beror på voksendata, hvilket kan give et betydeligt fejlestimat. Ligeledes tager man i metoden stadig udgangspunkt i vægten, idet de andre parametre er fastlåst i forhold til denne [5].

Oral dosis i *steady state* (ss) vil derved være:

$$\text{Dosis}_{\text{oral}} = C_{\text{av,ss}} \times CL \times \tau / F$$

Dosis $C_{\text{av,ss}}$ = den gennemsnitlige plasmakonzentration i ss; τ = doseringsinterval; F = biotilgængelighed [10].

Den allometriske model er især velkendt inden for veterinærmedicinen og er anvendt inden for pædiatrien til estimering af CL for bl.a. morfin, paracetamol, phenytoin, ibuprofen og propofol [19]. I metoden tages der ikke hensyn til fysiologiske parametre som vækst, modning og overvægts indflydelse på farmakokinetikken. Desuden er metoden vanskelig at anvende i klinikken pga. ofte manglende pædiatriske data.

HVORDAN ESTIMERES DOSIS BEDST TIL OVERVÆGTIGE BØRN?

»Korrekt« dosering af lægemidler til overvægtige børn forudsætter, at det enkelte lægemiddels farmakokinetik (absorption, fordeling, metabolisme og ekskretion) undersøges i forhold til forskellige aldersintervaller både ved oral og intravenøs administration [7].

Hvor der mangler studier, foreslår vi, at en rationel fremgangsmåde vil være at: 1) identificere de fysiologiske faktorer, der kan have betydning for farmakokinetikken, såsom grad af overvægt, hvor lægemidlet om sættes (CYP-systemet), nyrefunktion osv., 2) vurdere, om disse faktorer har betydning for de pædiatriske subpopulationer, 3) identificere lægemidlets lipofilitet og vurdere om lægemidlets fordelingsvolumen forventes ændret. Dette har især betydning for lipofile lægemidler ved udregning af mætningsdosis, 4) såfremt lettilgængelige kliniske parametre haves, f.eks. *peak flow*, blodtryk, blodsukkerniveau osv., anvendes disse, 5) vurdere om der bør tages specielle hensyn ved lægemidler med

TABEL 4

Eksempler på vægtjusterede doseringsmål for antibiotika undersøgt hos overvægtige børn.

Antibiotikum	Anbefaling	Kommentarer
Gentamicin	ABW + monitorering af serumkoncentrationen	Reduceret V_d og <i>peak</i> -koncentration [7] Anbefaling baseret på et retrospektivt studie
Cefazolin	TBW	Uændret V_d og <i>clearance</i> [23] Anbefaling baseret på et lille prospektivt studie (5 overvægtige, 6 normalvægtige børn), stor vægtspredning Brug af historiske kontroller
Tobramycin	TBW eller ABW + monitorering af serumkoncentration	Reduceret V_d [23] Anbefalinger baseret på et lille prospektivt studie (5 overvægtige, 6 normalvægtige børn), stor vægtspredning Brug af historiske kontroller
Vancomycin	TBW + i tilfælde af komplicerede infektioner (f.eks. meningitis, osteomyelitis) eller forhøjet MIC ($\geq 1 \mu\text{g/ml}$) anbefales kortere doseringsinterval på 6 t. (empirisk)	Henholdsvis uændret [24] og øget <i>steady state</i> -dalværdi [25] Anbefalinger er baseret på 2 retrospektive studier

ABW = korrigeret kropsvægt; MIC = mindste hæmmende koncentration; TBW = total kropsvægt; V_d = fordelingsvolumen.

snævert terapeutisk indeks, hvor lægemiddelkoncentrationsmåling i blodet eventuelt kan komme på tale. Dette kan dog kun være retningsgivende, idet der kun er meget lidt erfaring med terapeutiske intervaller hos børn, og 6) dosisestimere på baggrund af 1-5.

KONKLUSION

Der mangler fortsat studier hos både overvægtige voksne og overvægtige børn af »korrekt« dosering. Tæt klinisk kontrol af såvel effekt og bivirkninger som hensyntagen til lægemidlets lipofilitet, barnets vækstperiode og tilstedeværelse af fedtlever bør indgå i den overordnede vurdering ved dosering af et lægemiddel. Der kan ikke opfordres nok til at undersøge dette område yderligere, således at alle børn i fremtiden får den bedste lægemiddelbehandling.

SUMMARY

Christina Gade, Hanne Rolighed Christensen & Helle Holst:

Drug dosage in obese children

Ugeskr Læger 2015;177:V05150446

The prevalence of obesity in children is increasing rapidly worldwide. Obese children have a higher use of medicinal products than their normal-weight peers. Several general physiological alterations associated with obesity have been described. However, the impact of these alterations on drug metabolism and its consequences for drug dosing in children remains largely unknown. Pharmacokinetic studies are of utmost importance in order to avoid undertreatment, adverse effects or even toxicity.

KORRESPONDANCE: Christina Gade. E-mail: christina.gade@regionh.dk

ANTAGET: 12. august 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. oktober 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Jens Peter Kampmann og Kim Dalhoff, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, takkes for at bidrage med gennemlæsning af og kommentarer til manuskriptet.

LITTERATUR

1. WHO. Childhood overweight and obesity. www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/ (18. jun 2014).
2. Holm J-C, Gamborg M, Neland M et al. Longitudinal changes in blood pressure during weight loss and regain of weight in obese boys and girls. *J Hypertens* 2012;30:368-74.
3. Kuhle S, Fung C, Veugelers PJ. Medication use in normal weight and overweight children in a nationally representative sample of Canadian children. *Arch Dis Child* 2012;97:842-7.
4. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MHH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010;15:94-109.
5. Cella M, Knibbe C, Danhof M et al. What is the right dose for children? *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:597-603.
6. Knibbe CAJ, Brill MJE, van Rongen A et al. Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55:149-67.
7. Choi JJP, Moffett BSP, McDade EJP et al. Altered gentamicin serum concentrations in obese pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:347-9.
8. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:634-49.
9. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:277-304.
10. Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:112-7.
11. E11_Guideline.pdf. www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf (6. maj 2015).
12. Janmahasatian S, Duffull SB, Chagnac A et al. Lean body mass normalizes the effect of obesity on renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:964-5.
13. Jain R, Chung SM, Jain L et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:77-89.
14. Giorgio V, Prono F, Graziano F et al. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr* 2013;13:40.
15. Canet MJ, Cherrington NJ. Drug disposition alterations in liver disease: extrahepatic effects in cholestasis and nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:1209-19.
16. Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP et al. Basal og klinisk farmakologi. København: FADL's forlag 2014:949.
17. Chinye MS, Schwarzenberg SJ, Johnson LA. Altered xanthine oxidase and N-acetyltransferase activity in obese children. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:109-15.
18. Barshop NJ, Capparelli EV, Sirlin CB et al. Acetaminophen pharmacokinetics in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:198-202.
19. Ritzmo C, Söderhäll S, Karlén J et al. Pharmacokinetics of doxorubicin and etoposide in a morbidly obese pediatric patient. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:437-45.
20. Thompson PA, Rosner GL, Matthay KK et al. Impact of body composition on pharmacokinetics of doxorubicin in children: a Glaser Pediatric Research Network study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64:243-51.
21. Hijiya N, Panetta JC, Zhou Y et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;13:3997-4002.
22. Sauer M, Rydholm N, Piatkowski J et al. Nephrotoxicity due to intermediate-dose methotrexate without rescue in an obese adolescent with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:135-40.
23. Koshida R, Nakashima E, Taniguchi N et al. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological pharmacokinetic concepts. *Pharm Res* 1989;6:486-91.
24. Moffett BS, Kim S, Edwards MS. Vancomycin dosing in obese pediatric patients. *Clin Pediatr* 2011;50:442-6.
25. Heble DE Jr, McPherson C, Nelson MP et al. Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2013;5:442-6.