

Videnskabelig Leder

Ugeskr Læger 2021;183:V205055

Utilstrækkelig viden om sikkerhed ved ordination af lægemidler til børn og unge

Torben Laursen

Ugeskr Læger 2021;183:V205055

Børn behandles med lægemidler på baggrund af insufficient viden. Særlige risikopopulationer er børn, der får medicin med et smalt terapeutisk indeks og dermed stor risiko for toksicitet og interaktioner, det sker f.eks. inden for onkologi og hæmatologi, hos nyfødte og børn i psykofarmakologisk behandling.

Børn er biologisk set ikke blot små voksne. Lægemedeldosering baseret på alder, vægt eller overfladeareal udfordres af ændret farmakokinetik, især hos nyfødte (umoden nyre- og leverfunktion, ændret ventrikel-pH og absorption fra tarmene samt fordelingsvolumen) og børn med svær overvægt. Lægens erfaring og individuelt behandlingsrespons er afgørende, mens farmakogenetik og individualiseret farmakoterapi/præcisionsmedicin evt. kan hjælpe i fremtiden.

I en statusartikel om sikkerhed ved brug af medicin til børn og unge i Danmark redegøres der for problemer ved utilstrækkelig viden og information om og forskning i medicin til børn [1]. Kun 30% af de markedsførte lægemidler i EU er godkendt til børn, og kun 50% af de mest anvendte og godkendte lægemidler til børn har været testet i den relevante population. Til nyfødte er andelen af lægemidler, der er godkendt, kun på 10%. En konsekvens er omfattende off-label-ordination, dvs. brug uden for f.eks. godkendt indikation, alder, vægt eller behandlingsvarighed.

Forekomsten af bivirkninger hos indlagte børn er estimeret til 9,5% [2], og off-label-brug øger risikoen herfor [3]. I andre tilfælde må der bruges ikkebørnevenlige formuleringer, magistrelt fremstillede midler eller lægemidler, der er godkendt til børn, men er mindre effektive. Børn udsættes desuden i større grad end voksne for medicineringsfejl [4]. Utilstrækkeligt kendskab til effekt og bivirkninger f.eks. ved brug af psykotrope lægemidler til børn og unge med ikkefærdigudviklede hjerner [5, 6] indebærer alvorlige risici, ultimativt dødsfald [7]. Børn kan dog også udsættes for risici, hvis behandling undlades pga. manglende viden om lægemidler.

Der er brug for mere viden om medicin til børn og beslutningsstøtte ved ordination. Vanlige kilder som pro.medicin.dk, sundhed.dk og behandlingsvejledninger fra f.eks. Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet giver ikke udtømmende og systematisk information. Fremadrettet kunne

rekommandationslister for børn eller etablering af et center, hvor man indsamler og formidler viden om medicin til børn via f.eks. en hjemmeside eller en app a la hollandske Kinderformularium.nl, overvejes.

Etablering af databaser over erfaring med brug af lægemidler til børn som pendant til den svenske janusinfo.se om brug af lægemidler under graviditet eller ved amning som lactmed.dk kunne også være nyttige, når studier mangler. Som for andre patientpopulationer, f.eks. ældre, nyresyge, gravide og multisyge, der modtager polyfarmaci, er det ikke uproblematisk at ekstrapolere behandling af børn ud fra tilgængelige studier.

Der er derfor brug for mere forskning, f.eks. randomiserede kliniske forsøg, med lægemidler og vacciner til børn, jf. EMA's krav om en Paediatric Investigation Plan i forbindelse med udvikling af lægemidler. Trods EMA's krav og WHO's initiativer viser en stor amerikansk undersøgelse stigende off-label-brug af medicin til børn og unge [8]. Der er endvidere brug for forskning i og viden om allerede markedsførte lægemidler. Det kan være et synspunkt, at børn bør skånes for ubehag ved at deltage i kliniske forsøg, men er det rimeligt at udsætte syge børn for lægemiddelbehandlinger med beskednen viden om risici? Forskning er bekostelig, og i særdeleshed mht. allerede godkendte lægemidler er den farmaceutiske industri ikke interesseret i at finansiere studier af nye indikationer eller brug hos andre patientgrupper som børn. Offentlige myndigheder og sygehusejere bør dog også bistå med at skaffe viden om medicin til børn. Lægemiddelproducenten yder ikke erstatning ved off-label-brug, hvorfor indhentning af samtykke og omhyggelig journalføring især er vigtig her. Det danske pædiatriske forskningsnetværk, DanPedMed, der er forankret i Danske Regioner, deltager i det nordiske NordicPedMed og i EMA-netværk og arbejder med at facilitere forsøg med medicin til børn. De nordiske lande har via CPR-numre og registre også mulighed for at skaffe ny viden via epidemiologiske studier [9]. Endelig kan øget anvendelse af real world-data [10] bidrage med viden.

Korrespondance *Torben Laursen*, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. E-mail: tl@biomed.au.dk

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

REFERENCER

1. Viuff ACF, Bistrup L, Mathiesen P et al. Behov for større sikkerhed omkring medicin til børn og unge i Danmark. *Ugeskr Læger* 2020;182:V01200003. *1
2. 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. *2
3. Pratico AD, Longo L, Mansueto S et al. Off-label use of drugs and adverse drug reactions in pediatric units: a prospective, multicenter study. *Curr Drug Saf* 2018;13:200-7. *3

4. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114-20.
5. Pagsberg AK, Thomsen PH. Off-label-brug af psykofarmaka til børn og unge i Danmark. *Ugeskr Læger* 2017;179:V05170355. *4
6. Nielsen ES, Hellfritsch M, Sørensen MJ et al. Off-label prescribing of psychotropic drugs in a Danish child and adolescent psychiatric outpatient clinic. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:25-31.
7. 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 Res Notes* 2010;3:176.
8. Hoon D, Taylor MT, Kapadia P et al. Trends in off-label drug use in ambulatory settings: 2006-2015. *Pediatrics* 2019;144:e20190896.
9. Nielsen ES, Rasmussen L, Hellfritsch M et al. Trends in off-label prescribing of sedatives, hypnotics and antidepressants among children and adolescents – a Danish, nationwide register-based study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:360-7. *5
10. McMahon AW, Pan GD. Assessing drug safety in children – the role of real-world data. *N Engl J Med* 2018;378:2155-7.