

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V01200003

Behov for større sikkerhed omkring medicin til børn og unge i Danmark

Anne-Cathrine Finnemann Viuff¹, Lene Bistrup², Pernille Mathiesen², Mia Ortved Bjerager³ & Tine Brink Henriksen⁴

1) Neonatalafsnittet, Børn og Ungeafdelingen, Aalborg Universitetshospital 2) Børn- og Ungeafdelingen, Slagelse Sygehus, 3) Børneafdelingen, Nordsjællands Hospital, 4) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V01200003

HOVEDBUDSKABER

- Kun 30% af markedsførte lægemidler i EU er godkendt til børn, og kun 50% af de mest anvendte er testet i populationen. I den neonatale population er andelen af godkendte lægemidler nede på 10%.
- Dette giver anledning til fejl dosering af medicin, uønskede bivirkninger og utilsigtede hændelser blandt børn og unge.
- Vi håber at etablere et nationalt videnscenter for bedre og mere sikker medicin til børn og unge.

Hvilket medicinsk præparat og ikke mindst hvilken dosis børn skal have ved en given sygdom, er ikke altid velunderbygget. For en lang række medicinske præparater, der dagligt gives til børn, findes der ingen officiel godkendelse til aldersgruppen. Medicinalindustrien har ikke store incitament til at initiere ressourcekrævende og omkostningstunge lægemiddelforsøg med børn, da de ikke møder industriens forventning om afkast [1]. Kun 30% af de markedsførte lægemidler i EU er således godkendt til børn, og kun 50% af de mest anvendte og godkendte lægemidler til børn har været testet i den relevante population. Til neonatale er andelen af godkendte lægemidler helt nede på 10% [2].

På grund af den manglende viden om medicin til børn og unge er doser til børn ofte beregnet med udgangspunkt i undersøgelser med voksne, og dosis nedskaleres til børnedoser efter kropsvægt [3]. Dette sker, uden at der tages højde for de farmakodynamiske og farmakokinetiske forskelle mellem børn og voksne samt mellem børn i forskellige aldre; fra det nyfødte barn, der er født i graviditetsuge 26, bare vejer 600 g, primært består af vand (op til 80%), har meget lav glomerulær filtrationsrate og umoden lever, til den unge overvægtige patient, der vejer 100 kg og har et lavere indhold af vand og en større mængde fedt. De anatomiske og fysiologiske forskelle giver forskel i absorption, distribution, metabolisme og udskillelse af medicin [4]. Hos et nyfødt barn kan eliminationen af bestemte præparater være væsentligt nedsat pga. umoden lever- og nyrefunktion, og barnet skal derfor have en nedsat dosis pr. kg legemsvægt, hvorimod småbørn og førskolebørn kan have en højere omsætning af et tilsvarende præparat, hvilket kan kræve en højere dosis pr. kg legemsvægt [3]. Ud over disse forskelle i medicinomsætning er både målorganers og metaboliserende organers funktion også aldersafhængig. Således kan et præparat have én effekt i en nyfødts hjerne og en anden hos en 11-årig, hvis hjerne er væsentligt mere udviklet, og hvor de synaptiske forbindelser helt anderledes [5].

Den manglende viden om medicin til børn og unge giver anledning til et stort forbrug af off-label-medicin (Tabel 1), magistrelt fremstillede præparater og unlicensed medicine. Undersøgelser fra udlandet indikerer, at brugen af off-label-medicin og magistrelt fremstillet medicin er associeret med et øget antal utilsigtede hændelser og en

øget forekomst af bivirkninger [6]. Ved brug af off-label-medicin kan der være usikkerhed om indikation og dosis. Ved brug af magistrelt fremstillede præparater er hver udlevering forudgået af en forarbejdningsproces, der kan føre til utilsigtede hændelser [7-10]. En del af problemet er også manglende formuleringer, der egner sig til børn, hvilket kan give mere upræcis dosering og uacceptabel smag ved f.eks. knusning af tabletter. I præparater til intravenøs brug kan der være både adjuverende og konserverende hjælpestoffer som parabener og alkohol.

Der er således en række udfordringer ved medicingivning til børn og unge og et stort behov for mere viden, så behandlere kan vælge den rigtige medicin i den rigtige dosering og formulering med færrest mulige bivirkninger.

TABEL 1 / Kategorier af off-label-brug inden for medicinering af børn og unge.

Kategori	Beskrivelse
Alder	Præparatet anbefales ikke under en vis alder
Vægt	Præparatet anbefales ikke under en særlig vægtgrænse
Manglende pædiatrisk information	Der står intet i produktresuméet om brug af præparatet til børn
Manglende pædiatriske data	Der er ingen data i produktresuméet om sikkerhed, effekt eller dosis til børn
Kontraindikation	Præparatet er kontraindiceret til brug blandt børn
Indikation	Præparatet ordineres til sygdomme hos børn, der ikke er nævnt i produktresuméet
Administrationsvej	Præparatet ordineres til brug ad en anden administrationsvej end beskrevet i produktresuméet
Behandlingsvarighed	Præparatet bruges i en længere periode end beskrevet i produktresuméet

TYPER AF MEDICIN TIL BØRN OG UNGE

Off-label-medicin

Off-label dækker anvendelse af medicin uden for godkendt produktresumé [11]. Produktet anvendes ved off-label-brug til patienter uden for den godkendte aldersgruppe og under den godkendte vægtgrænse samt på en anden indikation end den godkendte. Nogle gange er det slet ikke beskrevet i produktresuméet, om produkter er godkendt til børn, eller produktet beskrives som kontraindiceret til brug hos børn eller grupper af børn, f.eks. børn under en bestemt aldersgrænse (Tabel 1). Behovet for off-label-medicin bringer behandleren i flere dilemmaer, og pga. fravær af tilstrækkelig dokumentation for sikkerheden ved anvendelsen hos børn, risikerer barnet at forblive ubehandlet eller at blive behandlet med et mindre effektivt præparat end det, man ville vælge til en voksen med en tilsvarende sygdom. Brugen af off-label-medicin til børn og unge er stigende i Danmark [12].

Magistrelt fremstillet og ikke godkendt medicin

Magistrelt fremstillet medicin tilberedes af en farmaceut, der blander den godkendte formulering af et præparat til f.eks. et pulver eller en suspension. Magistrelt fremstillede lægemidler bruges, når lægemidlerne ikke findes i formuleringer, der kan anvendes til børn.

Desuden anvender man i Danmark, som i mange andre lande, også lægemidler, der er »unlicensed«, til børn og unge [11]. Det vil sige, at produktet ikke er godkendt til markedsføring i Danmark. Det kan dog være nødvendigt at anvende sådanne præparater, hvis der ikke findes et godkendt alternativ.

Et hyppigt problem, når der skal ordineres medicin til børn, er, at kun et begrænset antal præparater er

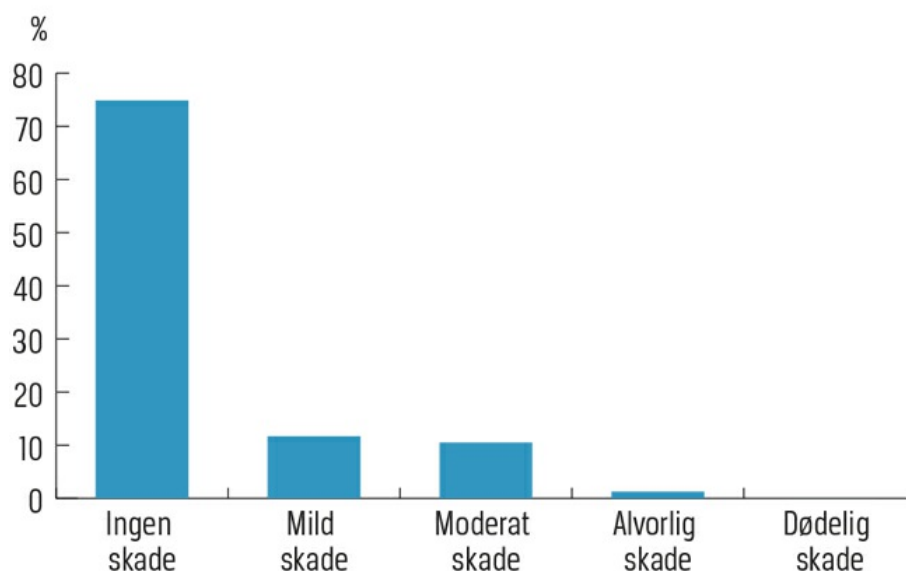
fremstillet i formuleringer, som børn kan tage [13]. Et eksempel kan være behandling af urinvejsinfektion med *Citrobacter* hos små børn. Førstevalg til denne bakterie vil være mecillinam, da det er et baktericid. Det fås imidlertid ikke i flydende form til peroral anvendelse eller i pilledoser, der kan knuses og tilpasses barnets vægt. Så der vælges trimopanmikstur, der er bakterostatisk, og derfor ikke er den mest hensigtsmæssige behandling. Formulering af præparatet kan endvidere umuliggøre knusning, da det f.eks. kan have indflydelse på præparatets effekt [1]. Magistrelt fremstillede produkter kan imidlertid nogle gange anvendes, f.eks. flydende flucloxacillin til stafylokokinfectioner. Disse formuleringer er dog ikke afprøvet på målgruppen, og derfor ved man ikke, om man giver den optimale og sikreste behandling ved brug af disse præparater.

UTILSIGTEDE HÆNDELSER PGA. MEDICIN TIL HOSPITALISEREDE BØRN

En utilsigtet hændelse (UTH) er en hændelse eller fejl, der opstår i forbindelse med sundhedsfaglig virksomhed. Den skyldes ikke patientens sygdom, og den er enten i sig selv eller kunne have været skadevoldende [14]. I udenlandske undersøgelser har man fundet rapporteret medicinordinationsfejl i op til en fjerdedel af alle ordinationer på pædiatriske afdelinger (5-27%) [15]. Heraf førte 0,5-1,2% til alvorlige skader [15, 16]. UTH i relation til medicingivning fandtes tre gange hyppigere hos børn end hos voksne [16]. I et nyere systematisk review fandt man ordinationsfejl i 23% af medicinordinationerne [17].

Der findes kun få danske undersøgelser på området, men et udtræk fra Dansk Patientsikkerhedsdatabase (2010-2014) understøtter tallene fra udlandet. I denne undersøgelse beskrev man UTH blandt hospitaliserede børn [18] og fandt, at i alt 2.071 UTH var relateret til medicinering. Heraf var der associeret varierende grader af skade hos 23,5%, hvilket svarer til 487 UTH (Figur 1). Omkring halvdelen af de opgjorte UTH var doseringsfejl [18], der også var den hyppigste årsag til alvorlig skade. Årsagerne til doseringsfejl var primært ordinationsfejl (41%) og dispenseringsfejl (39%). Underrapportering er dog sandsynlig [9, 15]. Det er uvist, om fordelingen af hændelser ville være anderledes, hvis de ikke-rapporterede hændelser blev inkluderet.

FIGUR 1 / Fordeling af utilsigtede hændelser vurderet på skadebeskrivelse. Data fra [18].



Ovennævnte undersøgelser beskriver udelukkende hospitaliserede børn. Det har ikke været muligt at finde data

om børn, der er blevet behandlet i almen praksis i Danmark eller udlandet.

INFORMATION OM MEDICIN TIL BØRN OG UNGE

I Danmark vil Promedicin.dk [19] for mange behandlere være det umiddelbare opslagsværk. Her beskrives markedsførte lægemidler, inkl. præparater, der er produceret på sygehusapotekerne i Danmark. Der findes ingen beskrivelse af off-label-medicin eller præparater, der ikke er godkendt af Lægemiddelstyrelsen til brug i Danmark. Der er meget begrænset information på Promedicin.dk om medicin til de yngste børn. På Sundhed.dk [20] findes der også information om medicin til børn og unge. Her er informationen om medicinsk behandling af børn og unge også ret begrænset og ikke systematisk opbygget. Det kan altså ikke bruges som et udtømmende opslagsværk. I regionernes dokumentsamlinger og på Dansk Pædiatrisk Selskabs hjemmeside [21] er der offentligt tilgængelige retningslinjer, som er udarbejdet af fagpersoner, der behandler børn. For få, meget afgrænsede problemstillinger er det muligt at få viden fra danske nationale kliniske retningslinjer [22] udgivet af Sundhedsstyrelsen. Disse er inddelt i organsystemer, og der er ikke en samling nationale kliniske retningslinjer særligt for børn. Institut for Rationel Farmakoterapi [23] under Sundhedsstyrelsen udgiver nyhedsbreve, som lejlighedsvist indeholder information om medicinsk behandling af børn og unge. Det er ikke muligt at søge struktureret på udgivelser om medicin til børn og unge, og der er ikke en planlagt struktureret opdatering. For en oversigt over kilderne se **Tabel 2**.

Der er desuden en lang række udenlandske databaser, hvor det også er muligt at søge information.

TABEL 2 / Oversigt over kilder vedrørende medicin til børn og unge.

Reference	Beskrivelse	Forfattere
Promedicin.dk	Udgives af Dansk Lægemiddel Information A/S Beskrivelserne inkluderer markedsførte humane lægemidler og SAD-produkter Ikkegodkendt medicin er ikke omtalt	Det er lægevidenskabelige selskaber, som udpeger forfattere og referenter af de enkelte afsnit
Sundhed.dk	Blev oprettet i 2003 som en offentlig fælles sundhedsportal, hvor Danske Regioner, Sundheds- og Ældreministeriet og KL står bag Information omhandlende medicinsk behandling af børn i almen praksis findes i visse tilfælde under Praksisinformation/.../forløbsbeskrivelser I nogle tilfælde er der link fra Praksisinformation til regionale vejledninger	Udarbejdes af et panel af fagpersoner
Paediatri.dk Retningslinjer på børneafdelinger/ regionale retningslinjer	Anbefalinger ved måltrettet medicinsk behandling af børn og unge kan findes i de 5 regioners dokumentsamlinger og i retningslinjer udarbejdet af Dansk Pædiatrisk Selskab	Retningslinjerne er udarbejdet af speciallæger og andre læger, der arbejder inden for pædiatri
Nationale kliniske retningslinjer	Retningslinjer der drejer sig om konkrete patientgrupper og er faglige anbefalinger på baggrund af veldefineret systematisk litteraturgennemgang Der er retningslinjer alene omhandlende børn og unge Nogle inkluderer børn og unge mens andre slet ikke forholder sig til at en given sygdom eller tilstand også ses hos børn og unge	Udarbejdes af en veldefineret arbejdsgruppe
Indsatser for Rationel Farmakoterapi	Under Sundhedsstyrelsen Udsender månedsbladet Rationel Farmakoterapi Informationen er baseret på aktuel viden uden planlagt opfølgning eller revision	Udgivelserne udarbejdes af navngivne specialister

SAD = Sygehusapotekerne i Danmark.

FORSKNING I MEDICIN TIL BØRN OG UNGE

Tidligere har man betragtet forskning i medicin til børn og unge som uetisk, og derfor kommer en stor del af den viden, vi benytter, fra undersøgelser med voksne [3]. Gennem de seneste år er der kommet større fokus på udfordringerne og flere internationale krav vedrørende medicinering af børn. Det er derfor blevet evident, at

forskning i medicin til børn og unge er vanskelig, og at undersøgelserne ofte mangler tilstrækkeligt patientgrundlag og er vanskelige at udføre og fortolke i klinisk praksis [24, 25].

På baggrund af disse overvejelser vedtog man i EU i 2007 en pædiatrisk forordning med det formål at forbedre sundheden for børn i Europa [26] og herunder at have større fokus på medicinsk behandling. Dertil kom en række WHO-initiativer [27]. Disse tilskynder til udvikling og tilgængelighed af godkendte lægemidler til patienter under 18 år for at sikre, at børn får lige så evidensbaseret adgang til medicin som voksne, og at medicinen er undersøgt på en etisk forsvarlig måde. I USA har man ligeledes skabt fokus på medicin til børn og unge, men på trods af dette viser en stor amerikansk undersøgelse fra 2019 [28] en stigning i brugen af off-label-medicin til børn og unge.

I Danmark er der ikke den samme bevågenhed på at løfte vidensniveauet om medicin til børn og unge. I et større nordisk samarbejde (nordicpedmed.com), udtrykkes der bekymring for, at stort set alle nuværende undersøgelser af medicin til børn er udført af medicinalindustrien. Der henstilles til, at der kommer mere lovgivning på området, og at man i et udvidet samarbejde mellem industrien, staten og akademiske institutioner løfter opgaven med mere sikker medicin til børn og unge [2].

P.t. findes der i Danmark kun ét tiltag med det formål at facilitere forskning i medicin til børn og unge, nemlig Dansk Pædiatrisk Medicinnetværk (DanPedMed), der blev stiftet i 2014 og er forankret i Danske Regioner. Netværket består af pædiatere og kliniske farmakologer, der på tværs af alle offentlige hospitaler arbejder med at øge antallet og kvaliteten af pædiatriske lægemiddelundersøgelser. Derudover fungerer DanPedMed som de Danske Regioners »indgang« for industrien for at tiltrække og optimere gennemførelsen af pædiatriske kliniske forsøg i Danmark. Netværket er ud over en deltidsansat national koordinator baseret på frivilligt arbejde. DanPedMed samarbejder med de tilsvarende netværk i de andre nordiske lande i NordicPedMed.

KONKLUSION

Vi har beskrevet et stort, udækket behov for godkendt medicin til børn og unge i Danmark. Det er problematisk, at kun 30% af de markedsførte lægemidler, som vi dagligt anvender, er godkendt, og at kun 10% af de præparater, vi anvender til nyfødte, er godkendt.

I vores nabolande og i flere øvrige europæiske lande opbygges der, understøttet af offentlige midler, nationale centre med fokus på medicinering af børn. Fremadrettet er det et stort ønske at sikre, at vores børn og unge i Danmark får den rette medicin administreret sikkert på den rigtige indikation.

KORRESPONDANCE: *Anne-Cathrine Finnemann Viuff*. E-mail: acviuff@clin.au.dk

ANTAGET: 8. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:

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

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk – Fuld litteraturliste kan fås hos forfatterne.

SUMMARY

Greater vigilance in medication for children and adolescent is warranted in Denmark

Anne-Cathrine Finnemann Viuff, Lene Bistrup, Pernille Mathiesen, Mia Ortved Bjerager & Tine Brink Henriksen
Ugeskr Læger 2020;182:V01200003

Only 30% of medication used for children and adolescents and 10% of the medication used for neonates has been evaluated for use in these populations. Infants and children differ from adults regarding pharmacodynamic and -kinetics, but they also differ from each other due to e.g. age, weight, and body composition, as we argue in this review. There is only limited knowledge within this area leading to the use of off-label, extemporaneous and unlicensed medication. Greater national vigilance in medication for children and adolescent is warranted to secure better and safer medicine for newborns, infants, children and adolescents.

LITTERATUR

1. Hoppu K. Problemet med barnläkemedel – det finns inte läkemedel för barn för att tillgodose deras medicinske behov – och hur det ska lösas. *Finska Läkaresällskapets Handlinger* 2019;179:72-9.
2. Naumburg E, Rane A, Halvorsen T et al. Tardy development of safe medicines for children: a Nordic network offers new platform to reduce this inequity. *Acta Paediatr* 2019;108:992-3.
3. Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Therap* 2012;91:796-801.
4. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:395-404.
5. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:718-29.
6. 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.
7. Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 2011;96:305-6.
8. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:115-22.
9. Hughes RG, Edgerton EA. Reducing pediatric medication errors: children are especially at risk for medication errors. *Am J Nurs* 2005;105:79-84.
10. Kimland E, Nydert P, Odland V et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study. *Acta Paediatr* 2012;101:772-8.
11. Goethgen I. Off-label brug, magistrelle lægemidler og lægemidler på udleveringstilladelser. *Rationel Farmakoterapi* nr. 8, 2015.
12. 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.
13. Standing JF, Khaki ZF, Wong IC. Poor formulation information in published pediatric drug trials. *Pediatrics* 2005;116:e559-62.
14. Bekendtgørelse om rapportering af utilsigtede hændelser i sundhedsvæsenet m.v. Sundheds- og Ældreministeriet, 2011.
15. Kunac DL, Kennedy J, Austin N et al. Incidence, preventability, and impact of adverse drug events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. *Paediatr Drugs* 2009;11:153-60.
16. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114-20.
17. Sutherland A, Phipps DL, Tomlin S et al. Mapping the prevalence and nature of drug related problems among hospitalised children in the United Kingdom: a systematic review. *BMC Pediatr* 2019;19:486.
18. Rishoej RM, Almarsdottir AB, Christesen HT et al. Medication errors in pediatric inpatients: a study based on a national mandatory reporting system. *Eur J Pediatr* 2017;176:1697-705.
19. Promedicin.dk. <https://pro.medicin.dk/> (29. dec 2019).
20. Sundhed.dk. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/boern-og-unge/> (1. sep 2020).
21. Dansk Pædiatrisk Selskabs retningslinjer. <http://paediatri.dk/dps-vejninger-mm> (1. sep 2020).
22. Sundhedsstyrelsen. Nationale Kliniske Retningslinjer. <https://www.sst.dk/nkr> (1 sep 2020).
23. Antibiotika til Børn. Indsats for Rationel Farmakoterapi 2014. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2014/M%C3%A5nedssblad-Rationel-farmakoterapi/M%C3%A5nedssbladet-rationel-Farmakoterapi-3-2014.ashx?la=da&hash=44F80BD60C3DC1B3C3A5FC76B41F661A16B81DF0> (1. sep 2020)
24. Joseph PD, Caldwell PH, Barnes EH et al. Completeness of protocols for clinical trials in children submitted to ethics

- committees. *J Paediat Child Health* 2019;55:291-8.
25. Naka F, Strober B, Shahriari M. Clinical trials: kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2017;35:583-93.
 26. Regulation no 1901/2006 of The European Parliament and of The Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending regulation. EEC, 2006.
 27. Nea A. Promoting safety for medicines in children. World Health Organization, 2007.
 28. Hoon D, Taylor MT, Kapadia P et al. Trends in off-label drug use in ambulatory settings: 2006-2015. *Pediatrics* 2019;144:e20190896.