

Om helsetjenesten

Får barn riktige legemidler?

Sammendrag

Legemiddelbehandling av barn har ofte ikke samme kunnskapsbaserte grunnlag som hos voksne. Dette skyldes dels at den farmasøytiske industrien i liten grad har inkludert barn i kliniske legemiddelstudier, dels at det har vært sett på som etisk problematisk å inkludere barn i slike utprøvinger.

I 1998 anbefalte National Institutes of Health i USA at studier på barn må inngå i utviklingsprosessen av nye legemidler, og kongressen fulgte i 2002 opp med ny lovgivning. De amerikanske legemiddelmyndighetene (FDA) har på grunnlag av nye studier foretatt endringer i preparatomtalen for 87 medikamenter, 17 preparater har fått nye doseringsanbefalinger til barn, 21 preparater har fått endret omtalen av bivirkninger, og 11 preparater blir ikke lenger anbefalt brukt til barn. FDA har også påpekt at det må utvikles bedre preparatformuleringer til barn.

Dette arbeidet følges nå opp i Europa, der tilsvarende lovgivning forventes å bli vedtatt i 2006. Denne vil i så fall også gjelde Norge. Det etableres nå et omfattende samarbeid mellom den farmasøytiske industri og faglige nettverk innen pediatri og farmakologi for å fremme studier av legemidler til barn.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Dag Bratlid

dag.bratlid@medisin.ntnu.no
 Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer
 Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og
 Avdeling for barn og ungdom
 St. Olavs Hospital
 7006 Trondheim

Registrering og godkjenning av et legemiddel er en krevende prosess som tar lang tid og forutsetter store randomiserte studier på godt kontrollerte og standardiserte pasientgrupper med hensyn til den primære diagnosen, men også andre assosierte tilstander. Det er likevel først når et medikament brukes over lengre tid av et stort antall vanlige pasienter, ofte med forskjellige grader av sykdom og sekundære plager, at man får en fullstendig oversikt over både virkninger og bivirkninger, for eksempel økt risiko for hjerte- og karsykdommer ved bruk av COX-2-hemmere og suicidalfare hos barn og ungdom ved bruk av nyere antidepressiver. Det er derfor uheldig at visse pasientgrupper vanligvis ikke er inkludert ved utprøving av nye legemidler. Det har blant annet vært ansett som uetisk og vanskelig å inkludere gravide og kvinner i fertil alder. Selv om problemstillingen er blitt mindre de senere år, er mange nye medisiner i liten grad testet ut på kvinner mellom 18–45 år.

Medikamentell behandling av barn

At barn i stor grad har falt utenfor utviklingen av nye medikamenter, skyldes både de praktiske vanskelighetene med å inkludere barn på grunn av det store spennet i alder og utvikling, men også de etiske problemene ved å utsette både friske og syke barn for gjentatte blodprøver eller andre plagsomme undersøkelser som er en nødvendig del av en slik utprøving, dog med unntak for terapeutiske studier ved særlig alvorlige tilstander (1, 2). Derfor mangler man i stor grad basale kunnskaper om barns spesielle farmakokinetikk og farmakogenetikk. Dette har medført at de aller fleste medikamenter som gis til barn, blir brukt uten at det nødvendige kunnskapsgrunnlaget for å kunne bruke medikamentene foreligger. I praksis gir dette seg oftest to utslag: dels brukes medikamenter til barn uten at de er godkjent til barn (ulisensierte), dels brukes de på andre indikasjoner og i andre formuleringer enn de egentlig er godkjent for til voksne (off-label).

Barn er ikke voksne i miniatyr, men har spesielle fysiologiske og biokjemiske egenskaper. I tillegg er barn i en stadig vekst og utvikling. Dette vil bl.a. medføre at hvordan et medikament omsettes i kroppen, hvor fort det skilles ut, hvordan det virker og hvilke bivirkninger det har, kan være svært forskjellig fra voksne. Vi mangler i betydelig grad kunnskap om hva disse forskjellene betyr i praksis. På denne bakgrunn er derfor

barn antakelig den største pasientgruppen der den medikamentelle behandlingen er dårligst utprøvd og kvalitetskontrollert (3). Ved at man har ønsket å beskytte barnet mot kontrollerte kliniske legemiddelstudier, har man altså i stedet kommet i den situasjonen at barn daglig utsettes for farmakologiske forsøk, uten at verken helsepersonell, foreldre eller myndigheter i særlig grad synes å ha innsett dette (4, 5). Det er nylig blitt påpekt at dette sannsynligvis er et like stort problem her i landet (6).

Legemiddelutprøving på barn i USA

I 1998 anbefalte National Institutes of Health overfor legemiddelmyndighetene (FDA) at all forskning i forbindelse med utprøving av medikamenter som kunne tenkes brukt på barn, også må omfatte barn i de kliniske forsøkene, såfremt det ikke var sterke vitenskapelige og etiske grunner til ikke å gjøre dette (7). Dette ble videreført i en egen lovgivning i 2002, Best Pharmaceuticals for Children Act.

Dette har medført en betydelig økning i utprøving av medikamenter også på barn og en nøye gjennomgang av medikamenter som allerede er godkjent til voksne, men som også i stor grad brukes til barn. Ved utgangen av 2004 hadde de amerikanske legemiddelmyndighetene identifisert 298 medikamenter der studier hos barn ble ansett som nødvendig, og gjennomført 116 studier med i alt 43 461 barn (8). Gjennom disse studiene ble det avdekket flere viktige forhold, som at medikamenter som kan ha vist



Hovedbudskap

- Barn er den pasientgruppen der legemiddelbehandling er minst utprøvd og kvalitetskontrollert
- Om lag 80 % av farmaka som brukes i behandlingen av nyfødte, 50 % av farmaka til barn som er innlagt i sykehus og 30 % av medikamenter gitt til barn i allmennpraksis, mangler grunnleggende studier av dosering, effektivitet og toksisitet
- Det er nå et betydelig engasjement i USA og i EU for å rette på dette, bl.a. gjennom lovgivning og etablering av pediatriske og farmakologiske faglige nettverk

en god effekt ved behandling av voksne, ikke har terapeutisk effekt på barn med samme lidelse, at barn på grunn av økt (eller lavere) metabolisme av et legemiddel trenger vesentlig høyere (eller lavere) doser enn voksne, med fare for under- eller overdosering. Mange medikamenter kan gi oftere og/eller andre bivirkninger hos barn enn hos voksne (tab 1). Gjennomgangen har foreløpig medført endringer i preparatomtalen for 87 medikamenter, 17 preparater har fått nye doseringsanbefalinger til barn, 21 preparater har fått endret omtalen av bivirkninger, og 11 preparater blir ikke lenger anbefalt brukt til barn da de viste seg å være uten effekt. Slik informasjon gjøres jevnlig tilgjengelig på nettstedet www.fda.gov/cder/pediatric/index.htm, som per 7.7. 2005 inneholdt endringer i 93 preparatomtaler. Nettstedet gir også annen viktig informasjon vedrørende medikamenter til barn.

Europeiske tiltak

Også innen EU har man nå fått øynene opp for dette problemet. Flere europeiske studier har vist at nesten 90 % av medikamentene som brukes ved behandling av nyfødte og barn i intensivavdelinger (9, 10), ca. 45 % av medikamentene som brukes til andre barn innlagt i sykehus (11) og nesten 30 % av medikamentene som brukes til barn i allmennpraksis (12) mangler en god nok dokumentasjon med hensyn til effektivitet og sikkerhet. I EU ble det derfor i 2004 fremmet et lovforslag, Forordning om medisinske produkter til bruk hos barn, med mange likhetspunkter som tilsvarende amerikansk lovgivning. Lovforslaget vil, på samme måte som i USA, påvirke legemiddelfirmaene til å inkludere barn i utprøvingen av legemidler. I henhold til lovforslaget skal et legemiddel som også vil kunne bli brukt til barn, ikke bli godkjent, heller ikke til bruk hos voksne, såfremt det ikke har vært prøvd ut også på barn. Legemiddelindustrien har til en viss grad stilt seg negativ til dette, da det angivelig vil kunne fordyre og forsinke utviklingen av nye legemidler. Forordningen forutsetter imidlertid at utprøving på barn ikke skal forsinke godkjenning av legemidler til bruk på voksne. Den inneholder derfor forslag om at legemiddelindustrien skal kompenseres for eventuelle økte kostnader gjennom å forlenge patentrettighetene for nye legemidler med seks måneder. Loven vil antakelig bli vedtatt en gang i 2006 og være gjeldende også for norsk farmasøytisk industri.

I det opprinnelige lovforslaget var det også tatt med et punkt om et eget forskningsprogram, Medicinal Investigations for the Children of Europe (MICE). Fordi det ikke ble foreslått lovfestet finansiering av et slikt program, er dette punktet nå tatt ut av lovforslaget. I stedet vil det sannsynligvis bli satt av midler til slik forskning i det neste rammeprogrammet for forskning.

Tabell 1 Eksempler på ny viten om medikamenter primært utviklet til bruk på voksne, men brukt ulisensiert til barn

Ny erkjennelse	Medikament
Ingen effekt hos barn	Temozolomid (Temodal) ved hjernestammegliom og astrocytom Vinorelbin (Navelbine) ved solide tumorer Fludarabin (Fludara) ved malignitet hos barn Tolterodid (Detrusitol SR) til 5–10 år gamle barn med urininkontinens og/eller hyperaktiv blære Buspiron (Buspar, Buspiron) som anxiolytikum til barn Sumatriptan (Imigran) ved migrene hos barn 12–17 år Zolmitriptan (Zomig) ved migrene hos barn 12–17 år Venlafaxin (Efexor) ved depresjon
Annen dosering hos barn Høyere dosering nødvendig	Fluvoksamin (Fevarin) til ungdommer med depresjon Gabapentin (Gabapentin, Neurontin) til barn < 5 år med epilepsi Remifentanyl (Ultiva) ved smertebehandling av nyfødte
Lavere dosering nødvendig	Fluvoksamin (Fevarin) ved depresjon hos piker 8–11 år Lamivudin (EpiVir) til nyfødte med HIV
Økt bivirkningsfrekvens og andre (nye) bivirkninger	Sevofluran (Sevorane): Kramper under anestesi hos barn som tidligere har hatt kramper Pimecrolimus (Elidel): Økt infeksjonstendens, feber og diaré
Økt dødelighet	Propofol (Diprivan, Propofol, Recofol): Økt mortalitet som anestesimiddel brukt sammen med fentanyl (Fentanyl)

Tabell 2 Organisasjoner og nettverk innen EU som arbeider for å bedre legemiddelbehandling av barn

Navn	Sete	Nettside
European Forum for Good Clinical Practice Task Force in Europe for Drug Development for the Young	Brüssel	www.efgcp.org
European Clinical Research Infrastructure Network Pediatric network	Padova Bordeaux Mainz	www.teddy.org www.ecrin.org www.paed-net.org
Dutch National Expert Centre of Pharmacotherapy in Children	Amsterdam	www.nkfl.nl
Belgian Network	Brüssel	www.pediatricdrug.be

Parallelt med arbeidet med lovforslaget har man innen EU også rettet oppmerksomhet mot det forhold at pediatrike og farmakologiske fagmiljøer må bli mer oppatt av forskning på legemidler til barn. Den pediatrike ekspertgruppen i EMEA (European Medicines Agency) er i ferd med å utarbeide en oversikt over hvilke medikamenter som allerede er i bruk til barn, og som det derfor er et særlig behov for å få undersøkt nærmere med hensyn til effektivitet og bivirkninger. Det har også i de senere årene blitt gitt støtte til etableringen av flere tverrfaglige nettverk om bedre legemiddelbruk til barn. Også andre organisasjoner, f.eks. European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP), har engasjert seg sterkt i dette arbeidet (tab 2).

I det omtalte lovforslaget gis European Medicines Agency en sentral rolle i arbeidet med å koordinere forskningsarbeidet vedrørende utvikling av bedre legemidler til barn, bl.a. ved å samordne allerede eksisterende nettverk og forskere under en felles paraply for å unngå intern konkurranse og unødvendig dublering av forskningsprosjekter. På et møte i regi av European Forum for Good Clinical Practice ble det derfor nylig drøftet

hvordan man i praksis skal kunne nå disse målene. Ikke alle EU-land er med i disse nettverkene, og mange av dem er kun nasjonale.

I flere av nettverkene er legemiddelindustrien tiltenkt en sentral plass, både som faglig og finansiell bidragsyter. I Storbritannia har den britiske foreningen for legemiddelprodusenter (IBPA) fått plass i styret for det nasjonale kliniske forskningsrådet (United Kingdom Clinical Research Council, UKCRC). IBPA finansierer også to utdanningsstillinger for kliniske farmakologer og står for størstedelen av finansieringen av en farmakoepidemiologisk database. Dette er en tankevekkende utvikling på bakgrunn av det anstrengte forholdet det for tiden synes å være mellom den farmasøytiske industrien, helsevesen og myndigheter her i landet.

Etiske aspekter ved forskning på barn

Det er ikke sikkert at en ny lovgivning alene vil være tilstrekkelig til å sikre barn tryggere legemidler. Forskning på barn har hittil i stor grad vært begrenset av kravet til informert samtykke fra foreldrene og kravet om

minimal risiko for barnet (13). Det har vanligvis ikke vært godtatt å ta blodprøver av barn, såfremt ikke blodprøver likevel skulle tas i en annen sammenheng, f.eks. i forbindelse med en helsekontroll eller et sykdomstilfelle. Det har heller ikke vært godtatt å gi medisiner til barn som ikke trenger dem, f.eks. antiepileptika til barn uten epilepsi eller antibiotika til barn uten infeksjon for å studere farmakokinetikk og farmakogenetikk i forskjellige aldersklasser (14).

Det nylig vedtatte EU-direktiv 2001/20 om klinisk forskning har av mange blitt oppfattet som en ytterligere innstramming på dette området (15). Dersom vi i fremtiden skal utvikle trygge legemidler til barn, må dette regelverket sannsynligvis endres, men likevel på en slik måte at barn som deltar i utprøving av nye legemidler ikke utsettes for en uakseptabel risiko. Dessuten må foreldrenes syn på om barnet skal kunne delta, respekteres. I EU er man nå i full gang med å diskutere hvordan disse problemene skal løses til beste for barn. Det er viktig at også norske fagmiljøer er med i dette arbeidet.

Manuskriptet ble godkjent 7.9. 2005.

Litteratur

1. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children (British Paediatric Association). *Bull Med Ethics* 1992; 80: 13–20.
2. Søvik O. Etske retningslinjer for medisinsk forskning som omfatter barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 2726–7.
3. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79–82.
4. Turner S, Nunn AJ, Fielding K et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965–8.
5. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25: 1–5.
6. Kallikstad B, Gramstad L. Medisin for de store – og for de små? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1470.
7. National Institutes of Health. NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects. www.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html (26.4.2005).
8. Murphy D. Impact of pediatric legislative initiatives: USA. Proceedings of the EFGCP annual conference, Brussel, 25.-26. januar, 2005. Brussel: European Forum for Good Clinical Practice, 2005.
9. Turner S, Gill A, Hewitt B et al. Use of «off-label» and unlicensed drugs in paediatric intensive care units. *Lancet* 1996; 347: 549–50.
10. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F142–5.
11. Turner S, Longworth A, Nunn AJ et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998; 316: 343–5.
12. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000; 83: 502–5.
13. Bratlid D. Forskning på barn – har vi krysset en grense eller to? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 510–2.
14. Koren G, Kearns GL, Reed M et al. Use of healthy children as volunteers in drug studies: the ethical debate. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 147–52.
15. Bratlid D. Forskning på barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1826.