

Medisiner til barn – når nødløsninger blir rutine

Barn blir i mange tilfeller behandlet med legemidler som ikke er tilgjengelige i egnet styrke eller form. For å kunne gi et behandlingstilbud har man da to alternativer: Enten et egnet preparat fra utlandet (registreringsfritak) eller et preparat produsert på apotek. Begge alternativene innebærer bruk utenom ordinære godkjenninger («off-label use»). I Norge har vi ikke systemer som fanger opp slik bruk, og det er på høy tid å få dette på plass. Hvis ikke vil barn bli utsatt for eksperimentell behandling med prøving og feiling også i tiden fremover.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Betty Kalikstad

betty.kalikstad@medisin.uio.no
Universitetet i Oslo, Barneklubben,
Rikshospitalet
0027 Oslo

Tone Westergren

RELIS Sør
Rikshospitalet

Mange medisiner forskrives i dag til syke barn uten at de er formelt testet eller godkjent til bruk hos barn (1). Flere behandlingstilbud er basert på legemidler som ikke markedsføres i barneformuleringer. Sikkerhetsventilen i det norske systemet har vært preparater på godkjenningfritak og apotekproduksjon av legemidler til barn. For flere medisiner er det slik at egenskaper og effekt hos barn på ulike alderstrinn i liten grad er kjent. Samtidig er andelen nye medisiner på markedet sterkt økende. Få av disse nye legemidlene er laget spesifikt for barns behov.

Syke barn gjennomgår ofte en kompleks behandling med flere medisiner samtidig. Foreldrene opplever barnets sykdom som belastende på flere måter, og de tar det for gitt at legemidlene barnet får, har vært gjennom samme vurderingsprosedyre som andre medisiner når det gjelder sikkerhet og effekt (2).

Godkjenning av medisiner

Legemiddelindustrien er markedsorientert og vurderer inntjeningsmuligheter i forhold til utviklingskostnader for nye medisiner. Dette har fått konsekvenser for små pasientgrupper som f.eks. syke barn. Barn er avhengige av behandlingstilbud tilpasset alder og utvikling, men slike data mangler for mange legemidler. En årsak kan være økonomiske forhold. Studier og godkjenningsprosedyrer er ressurskrevende, og i mange tilfeller kan det være lite lønnsomt å utvikle og søke om godkjenning for et barnepreparat.

Underliggende oppfatninger kan også være at barn er en forholdsvis frisk gruppe i befolkningen. Det er flere eksempler på at preparater med små markeder og liten inntjening er blitt trukket fra markedet, selv om den kliniske erfaringen med disse hos barn i flere år har vært god. I dag ligger hele initiativet om godkjenning hos produsenten, og myndighetene har i for liten grad stilt krav om at det skal finnes barnepreparater.

Mangel på pediatrike data for eldre medisiner kan også skyldes etisk tilbakeholdenhet med studier hos barn. Dette synet er totalt endret de senere år. I USA kom det krav om legemiddelutprøving hos barn i 1997. Tilsvarende er under forberedelse i EU. Både i EU og USA innføres det nå incentivordninger for å stimulere utviklingen av barnepreparater (3–5).

Registreringsfritak og apotekproduksjon

Når en lege forskriver et preparat som ikke er på markedet, kan det fremskaffes ved magistrell produksjon på apotek eller på registreringsfritak etter søknad. Uten disse mulighetene kan behandlingstilbudet falle bort. Man har imidlertid ingen garanti for at det finnes tilstrekkelig kunnskap om medikamentets egenskaper, effekt og risiko hos barn i ulike aldersgrupper og med forskjellige sykdommer. Begge alternativene innebærer bruk utenom ordinære godkjen-

ninger («off-label use»), og det påhviler forskriver et spesielt ansvar i slike tilfeller.

Informasjon om preparatet kan være mangelfull eller vanskelig tilgjengelig. På apoteket kan man tro at forskrivende lege har vurdert medikamentet og informert om det, mens legen kan gå ut fra at dette delvis gjøres på apoteket. Resultatet kan bli en gråsone når det gjelder ansvarsforhold.

Medisiner kan bli utlevert uten at det er tydelig for forskrivende og brukere at formell godkjenning ikke foreligger. Så lenge det ikke finnes noen vurderinger av alternative preparater, er det fullt mulig at forskjellige legemidler med samme virkestoff kan tas i bruk uten at man vet om de er ekvivalente. Hvilket preparat som blir utlevert, kan avhenge av faktorer som grossistens leverandørvalg, behov for rask levering og liknende.

Ved innkjøp av legemidler til sykehus vil de rimeligste alternativene kunne bli foretrukket uten at egnethet for barn blir nærmere vurdert.

I Norge mangler vi oversikt over hvilke preparater som brukes på registreringsfritak og hvilke som produseres ved apotekene. Lillebuen fant i sin hovedfagsoppgave at sykehusapotekene i 1999 laget 241 preparater til barn av 103 forskjellige virkestoffer (6). Det var stor variasjon i styrke og form (tab 1). Det er naturlig å spørre om rasjonalitet for forskrivning av alle disse variantene. Begrunnelsen kan være et reelt klinisk behov for ulike styrker, men det kan også være uttrykk for lokale terapitradisjoner med marginale forskjeller.

I flere tilfeller benyttes preparater som i andre land er godkjent for bruk hos barn – uten at det er søkt om godkjenning her i landet. Situasjonen i Norge ville i mange tilfeller vært enklere dersom slike preparater kunne markedsføres her. Et preparat som er godkjent for barn vil være bedre dokumentert enn preparater uten denne sikkerhetsklaringen. Da vil man også få en preparatomtale med beskrivelse av medisinen. Årsakene til manglende godkjenning er ikke undersøkt, men det er rimelig å tro at hensynet til kostnader og mulig inntjening er avgjørende. Man kan vanskelig finne faglige begrunnelser for at det ikke søkes godkjenning for disse medisinene i Norge.

Forskrivning

Den enkelte lege forskriver medisiner ut fra behov for behandling med det enkelte virkestoffet. Forskrivningspraksis går i arv, i en mester-svenn-læresituasjon. Spesielt gjelder dette forskrivning av medisiner til barn, da det mangler opplysninger om virkestoffer, hjelpestoffer og egnede formuleringer i norske oppslagsverker. Kunnskapen om kjemiske egenskaper og hjelpestoffer tilsatt preparatet er et omfattende felt som ligger innenfor farmasøytens spesialområde.

Bivirkninger

Fordi barn er i modning, utvikling og vekst, er det viktig å redusere bivirkningsrisikoen, da konsekvensene for helsetilstanden på sikt i liten grad er kjent. For mange viktige og vanlige medisiner, som for eksempel antibiotika, mangler det langtidsstudier og kunnskap om mulige uheldige senreaksjoner. Ett problem ved bruk av medisiner uten formell godkjenning er at forsiktighetsregler, maksimaldoser og opplysninger om bivirkninger i mange tilfeller ikke følger preparatet, dermed er det ikke lett for den som behandler barnet å skaffe seg disse opplysningene. Tilsetningsstoffer og konserveringsmidler, som blant annet alkohol, bidrar til uønskede reaksjoner og bivirkninger hos barn. Nytte-risiko-vurderinger og stor grad av presisjon er nødvendig i valg av preparat til et barn på 5,5 kg i forhold til et for tidlig født barn på 1 500 g, der relativt små variasjoner kan få store konsekvenser (7). Biotilgjengelighet og tilsetningsstoffer bør vurderes med henblikk på pasientens sykdom og alder. Det diskuteres om barn er mer utsatt for bivirkninger enn voksne, og enkelte studier peker i denne retning (8). Dessuten tyder enkelte data fra litteraturen på økt forekomst av bivirkninger og flere uønskede reaksjoner ved bruk av medisiner uten formell godkjenning (9, 10).

Et annet viktig moment er feildosering, som også øker risikoen for bivirkninger. Studier viser at det er større risiko for feildosering hos nyfødte i en intensivavdeling enn hos voksne (11). Medisiner gitt på feil måte eller feildosering forekom åtte ganger så ofte i en nyfødtintensivavdeling som i en intensivavdeling for voksne. Siden usikkerheten er større når det dreier seg om preparater med mangelfull dokumentasjon, er det grunn til å vurdere dette for utsatte pasientgrupper.

Nødløsning som rutine

Selv om ikke egnet formulering finnes, kan sannsynligheten likevel være stor for at legemidlene blir brukt uten formell godkjenning til den aktuelle, men lille målgruppen. Derfor er det nødvendig å reise noen problemstillinger i den videre debatten om bedre legemiddelbehandling

av barn. Hvem besitter fagkunnskap på området? Hvilket grunnlag er legemiddelkomiteenes beslutninger angående innkjøp av medisiner til bruk hos barn i sykehus basert på? Hvem gjennomgår preparatene med henblikk på riktig valg, dose og administrasjonsform? Hvem har ansvaret for å vurdere effekt, sikkerhet, sammensetning og biotilgjengelighet av barnepreparater på registreringsfritak eller fra spesialproduksjon? Er det nok å vente på det nye lovverket i EU?

Det finnes eksempler på at utprøvende behandling med spesialanskaffede medisiner tas i bruk til enkelte pasienter ved ett sykehus for derfra å spres til andre pasientgrupper og andre sykehus. Forskrivning fra sykehuslege følger med pasienten hjem og kommuniseres til allmennpraktiker, som også skal følge opp behandlingen. De spesielle medisinene som brukes uten formell godkjenning glir etter hvert inn i en rutine, der bruksvolumet øker i en slik grad at «off-label»-stempleet reduseres eller forsvinner og preparatet etableres som standardmedikament. Vi har i dag ingen muligheter for å fange opp en slik utvikling. Dermed blir nødløsningen rutine – uten at andre alternativer er vurdert og uten at legemiddelmyndighetene er oppmerksomme på utviklingen.

Medikamentsikkerhet på alle plan – fra valg av preparat, dosering og reseptforskrivning til utlevering – er viktig i arbeidet med legemiddelbehandling av barn der helsepersonell i flere kategorier er involvert.

Ansvar

Hvem har ansvaret for gode rutiner i disse tilfellene? Det overordnede ansvaret for legemiddelmarkedet i Norge ligger hos myndighetene. Statens legemiddelverk har ansvar for tilgjengelighet og for å føre tilsyn med legemidler som er produsert på apotek. Legene har ansvar for valg og forskrivning av medisin, og farmasøytene har ansvar for at legemidler blir utlevert i henhold til forskrivningen. Det kan likevel finnes gråsoner der ansvarsfordelingen aktørene imellom ikke er tydelig, spesielt gjelder det grensesnittet farmasøyt–lege. Myndighetenes ansvar for å øke tilbudet av egnede barnepreparater har i liten grad vært diskutert.

Forslag til tiltak

Alle tiltak er neppe prøvd for å øke tilbudet av godkjente legemidler til barn, for eksempel ved å legge forholdene til rette for, oppmuntre til eller kreve at barneformuleringer med europeisk godkjenning også skal kunne markedsføres i Norge. En aktiv rolle er nødvendig for å unngå rutinebruk av medisiner til barn uten faglig gjennomgang og aksept fra myndighetene, bortsett fra i nødssituasjoner. Et tettere samarbeid

Tabell 1 Eksempler på ulike varianter av to tilfeldig valgte preparater som lages på sykehusapotek (6)

Virkestoff	Styrke	Form
Kaptopril	10 mg/ml	Mikstur
	5 mg/ml	Mikstur
	2 mg/ml	Mikstur
	1 mg/ml	Mikstur
	8 mg	Kapsler
	7,5 mg	Kapsler
	5 mg	Kapsler
	4 mg	Kapsler
	2 mg	Kapsler
	30 mg/600 mg	Stikkpiller
Kodein/ paraceta- mol	20 mg/400 mg	Stikkpiller
	20 mg/300 mg	Stikkpiller
	20 mg/250 mg	Stikkpiller
	15 mg/300 mg	Stikkpiller
	10 mg/200 mg	Stikkpiller
	10 mg/150 mg	Stikkpiller
	5 mg/100 mg	Stikkpiller
	5 mg/75 mg	Stikkpiller
	5 mg/67 mg	Stikkpiller
	3 mg/60 mg	Stikkpiller
	2,5 mg/37,5 mg	Stikkpiller
	1,25 mg/20 mg	Stikkpiller
	2 mg/ml/23 mg/ml	Mikstur
	1,6 mg/ml/23 mg/ml	Mikstur

forankret i sentrale myndigheter er nødvendig. Norske myndigheter kan bidra med ordninger som fanger opp etablering av uheldige rutiner ved bruk av medisiner til barn og dermed virke aktivt i det videre arbeidet (12). Fagmiljøet kan bidra med informasjon om behovene (13). Derfor vil vi ta initiativ til en forumdebatt med involverte parter i 2006 (ramme 1).

Konklusjon

Det gis en større andel uregistrerte medisiner til barn enn til voksne. I mangel på godkjente medisiner tas ikke-godkjente legemidler i rutinemessig bruk – uten gjennomgang av sentrale myndigheter, uten at de har oversikt og uten at det foreligger konsensus. Strengte retningslinjer for god-

Ramme 1

- Myndighetenes rolle er sentral for å bedre kvaliteten på den medikamentelle behandlingen for barn
- Preparater på registreringsfritak bør kvalitetssikres til bruk hos barn
- Det er behov for gode systemer som fanger opp apotekproduserte og uregistrerte preparater som gis ut til barn
- Datakvaliteten i reseptsystemet bør videreutvikles slik at utviklingen på området kan fanges opp

kjenning av legemidler uthules ved utstrakt bruk av det som er ment som nødløsninger. Temaet har i flere år vært en del av den aktuelle agendaen blant fagfolk og myndigheter internasjonalt. Uten diskusjon og samarbeid mellom fagmiljøer og myndigheter om hvilke preparater som er best egnet til ulike pasientgrupper, vil barn bli utsatt for eksperimentell behandling med prøving og feiling også i tiden fremover.

Manuskriptet ble godkjent 20.2. 2006.

Litteratur

1. 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.
2. Eliassen H. Barnemedisin testes ikke. *Aftenposten* (morgenutgave) 6.1.2006. www.aftenposten.no/helse/article1192002.ece (10.2.2006).
3. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Pediatric drug development. www.fda.gov/cder/pediatric/index.htm (10.2.2006).
4. ICH Topic E11. Clinical investigation of medical products in the paediatric population. www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf (10.2.2006).
5. Medicines for children. European Commission, DG Enterprise, Pharmaceuticals Unit. <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm> (10.2.2006).
6. Lillebuen V. Legemidler til barn: produksjon ved norske sykehusapotek. Hovedoppgave i farmasi. Oslo: Universitetet i Oslo, 2000.
7. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25: 1–5.
8. Fattahi F, Pourpak Z, Moin M et al. Adverse drug reactions in hospitalized children in a department of infectious diseases. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1313–8.
9. Neubert A, Dormann H, Weiss J et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004; 27: 1059–67.
10. Giacoia GP. Adverse drug events and adverse drug reactions in pediatric patients: overview. *Curr Ther Res* 2001; 62: 625–6.
11. Gray JE, Goldmann DA. Medication errors in the neonatal intensive care unit: special patients, unique issues. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F472–3.
12. Kalikstad B, Gramstad L. Medisin for de store – og for de små? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1470.
13. Kalikstad B, Hansen TW. Medikamenter til nyfødte – et sjansespill? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2738–40.