

# Medikamentell behandling av nyfødte – et sjansespill?

To av tre barn får ikke-godkjent legemiddelbehandling og omkring 90 % av nyfødte som intensivbehandles, får et ikke-dokumentert legemiddel eller et legemiddel som administreres på en ikke-godkjent måte. Manglende forskning på farmakoterapi for nyfødte begrenser mulighetene for optimal legemiddelbehandling. I stedet brukes medikamenter laget for voksne og på andre indikasjoner. Kunnskapen om medikamenters metabolisme og virkning hos barn er heller ikke tilstrekkelig kjent. Informasjon om medikamenter bør legges til rette for praktisk bruk i den kliniske hverdagen med tanke på barn med ulik modning, ulik grad av sykdom og ulik alder.

## Betty Kalikstad

betty.kalikstad@rikshospitalet.no

## Thor Willy Ruud Hansen

Barneklivnikken  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

Behandlingen av syke nyfødte har gjort store fremskritt de siste tiårene. Dødeligheten hos syke nyfødte ved Nyfødteksjonen, Barneklivnikken, Rikshospitalet er mer enn halvert i løpet av de siste ti årene (1). Dette skyldes en kombinasjon av kunnskapsmessige fremskritt og tekniske og farmakoterapeutiske nyvinninger. Når flertallet av livstruende syke nyfødte nå kan reddes til liv og helse, er en økende kompleks farmakoterapi en viktig brikke i spillet. De alvorligst syke nyfødte behandles i dag ikke sjelden med 10–15 medikamenter samtidig.

Det er tankevekkende at omkring 90 % av de nyfødte som intensivbehandles, får legemidler som ikke er dokumentert for bruk hos nyfødte, eller som administreres på en måte som ikke har vært spesifikt testet hos disse (2–5). Men problemet er ikke begrenset til nyfødte: To av tre barn på sykehus får legemiddelbehandling som på en eller annen måte faller utenfor formelt godkjente bruksområder eller bruksmåter (2, 5–8). Når medikamenter brukes på en slik måte, omtales det gjerne som «off label»-bruk. I Norge, så vel som i andre europeiske land, er det tillatt å forskrive uregistrerte legemidler og å forskrive legemidler utenfor det godkjente indikasjonsområdet. Dette skjer ofte til barn og nyfødte, fordi farmasøytisk industri mangler et kommersielt incentiv for å gjennomføre den nødvendige testingen for denne populasjonen. Barn utgjør en relativt liten del av befolkningen – og de er stort sett friske!

Et medikament omtales gjerne som «orphan drug» (foreldreløs medisin) når rettighets-haveren ikke har vært interessert i eller motivert for å teste ut medikamentet for en gitt indikasjon eller populasjon. Bruk av «off label»-medikamenter og «orphans drugs» utgjør en del av den kliniske hverdagen barneleger møter i behandlingen av syke barn innlagt i sykehus. I primærhelsetjenesten forskrives det opptil 35 % uregistrerte eller «off label»-medikamenter til barn (6, 7).

## Uregistrerte preparater

Mange medikamenter brukes til barn ut fra den kunnskap man har om deres virkninger på voksne. Selv om slik bruk tvinger seg frem i nødsituasjoner, og ofte med vellykket resultat, er det likevel et økende problem at en såpass stor del av behandlingen av nyfødte foregår uten tilstrekkelig kunnskap om medikamentenes spesifikke virkninger og medikamentomsetning.

Ved bruk av uregistrerte/«off label» medikamenter til barn reises spørsmål omkring sikkerheten. Det er store biologiske forskjeller mellom barn og voksne og mellom barn i forskjellige aldersgrupper (9–11). Barn kan i større grad enn voksne eksponeres for inadekvate doser og ukjente effekter. Dette viser studier på barn under behandling med slike preparater (12). Når farmakoterapien også øker i kompleksitet,

er behovet etter hvert blitt akutt for gode kunnskapsbaserte studier som forteller oss hvordan barn skal behandles og hvordan medikamenter kan brukes både alene og i kombinasjon samt ved svikt i både en og flere organsystemer.

## Medikamentomsetning hos nyfødte

I kroppen blir medisiner på ulike måter behandlet og forandret før de blir skilt ut igjen, såkalt medikamentstoffsiftet. En viktig brikke i denne omsetningen er en gruppe enzymer, cytokrom P-450-oksidas-systemet, som finnes både i lever og i andre organer. Genetiske varianter i dette enzymet er kjent å ligge bak fenotypiske ulikheter i medikamentstoffsiftet, som kan forklare hvorfor noen individer har liten nytte av visse typer smertestillende midler mens andre er følsomme overfor enkelte medikamenter. Kunnskapen om cytokrom P-450-oksidas-systemet hos nyfødte, og særlig premature og syke nyfødte, er mangelfull. Generelt vet man at noen cytokrom P-450-oksidaser gjennomgår en rask modning etter fødsel, mens andre krever lang tid for å nå voksne nivåer (13, 14). Betydningen av prematuritet og sykdom/organsvikt er imidlertid i stor grad et ikke-kartlagt felt.

Når vi må bruke mange medisiner samtidig, kan flere prosesser påvirke hverandre. Ved mange medikamenter vet vi lite om hvordan disse omsettes i den umodne organismen som et nyfødt barn representerer. Det samme gjelder i enda større grad det viktige spørsmålet om hvordan medikamentstoffsiftet påvirkes av sykdomstilstanden. Vi vet også lite om hvordan de forskjellige medikamenter som brukes parallelt, gjensidig påvirker hverandre. Betydningen av endret medikamentmetabolisme ved ulike sykdomstilstander har fått økende oppmerksomhet innen intensivmedisinen etter hvert som kunnskapen om cytokrom P-450-mediert medikamentomsetning ved sepsis og multiorgansvikt er blitt kjent (15).

## Administrasjon og opptak

Tilsvarende problematikk gjelder også medikamentadministrering, f.eks. om legemidlet skal gis ved måltid eller på fastende mage. Det kan oppstå interaksjoner mellom legemidler og ernæring, og opptaket kan endres dersom pasienten faster. Hvordan dette virker inn på nyfødte og til dels større barn, vet vi ikke nok om. Det har vært en

tradisjon å gi legemidler til barn sammen med mat fordi «det glir lettere ned» og det er mindre risiko for at barnet spytter det ut. Men ønsket medikamenteffekt kan utebli når for eksempel et medikament som løses best opp i surt miljø, gis samtidig med morsmelk. Slike eksempler har vi sett i praksis hvor den ønskede effekten av blodtryksbehandling hos nyfødte gitt samtidig med morsmelk/morsmelkserstatning uteble fordi melken var alkalisk. Risikoen ved feilaktig administrering av medikamenter dreier seg like mye om doseringer gitt under gale betingelser som om dosen er for høy eller for lav.

Å knuse tabletter og lage egne løsninger som gis til barnet via en ernæringssonde er også et eksempel på feilaktig administrering. Dette kan bidra til å endre medikamentets stabilitet, egenskaper og effekter. Selv om bivirkninger i slike sammenhenger ikke er noe stort problem, har det ingen hensikt å gi nyfødte medikamenter som ikke gir noen effekt. Det vil også forringe behandlingen å konkludere med manglende effekt av medikamentet, når svikten ligger i måten vi har gitt det på. Kunnskapen om blandbarheten av medikamenter som gis samtidig intravenøst til de alvorligst syke nyfødte, er begrenset. Utfelling av medikamenter kan skje når to eller flere legemidler møtes i et felles infusjonsløp.

### Feilkilder

Legemidler i uvanlige sammensetninger kan tilberedes på apotek ved registreringsfritak. Dette skjer ikke sjelden i forbindelse med behandling av nyfødte. Et legemiddel som lages for hånden, kan imidlertid inneholde et annet preparat med en annen oppløselighet og andre egenskaper enn det som opprinnelig var forordnet. Ved manglende kunnskap om preparatene kan en annen serumkonsentrasjon oppnås enn den man tilsiktet, med følgende risiko for både over- og underdosering.

Andre mulige feilkilder er ulike tilsetningsstoffer som kan påvirke absorpsjonen hos nyfødte. Fettløselige medikamenter absorberes lettere hos nyfødte enn hos eldre barn. Sekresjonen av gallealterer er mindre hos nyfødte. Sekresjonen reduserer absorpsjonen av fett og fettløselige vitaminer, som vitamin D og E. Likeledes vet man at alkalisk pH bidrar til redusert absorpsjon av svake syrer og baser.

En vanlig feilkilde ved forskrivning av medikamenter til nyfødte er desimalfeil. Det dreier seg ofte om svært små stoffmengder når man skal behandle et barn som veier 500 gram. En kommafeil som fører til en tidobling av dosen av et fungicid gitt til et prematurt barn, kan som en alvorlig konsekvens gi nyresvikt med behov for dialyse.



*Få medikamenter er utviklet til bruk hos barn. De alvorligst syke nyfødte får ofte mange medikamenter samtidig. Vi vet for lite om hva som skjer og risikoen for utilstrekkelig og feilaktig behandling er til stede. Illustrasjonsfoto*

Det har i de siste årene kommet ulike små programmer som kan lastes ned til bruk på håndholdte datamaskiner. Noen av disse programmene tilbyr informasjon om dosering og medikamentinteraksjoner, men problemet med disse er at man ikke alltid får oppgitt hvem eller hva som er kildene. Hvor er dataene hentet fra? Vi vil advare mot utkritisk å basere dosering og spørsmål om medikamentelle interaksjoner ved behandling av syke nyfødte på udokumentert kilder. Vi trenger felles retningslinjer for å unngå potensielle fallgruver. En målsetting må også være at barneleger som ikke har nyfødtmedisin som sitt spisskompetanseområde, skal ha tilgang til oppdatert og relevant kunnskap.

### Hva sier litteraturen?

Det er et paradoks at mens tilgjengeligheten til ny kunnskap aldri har vært så stor som nå, er informasjonen om legemidler til barn vanskelig å oppdrive. Mange av virkningsmekanismene til medikamenter som gis nyfødte, er i stor grad ukjent. Manglende kunnskap om medikamenters virkningsprofil hos barn fører til at det er større risiko for bivirkninger enn hos voksne. Det er også fare for underbehandling, fordi legene kan være redd for å gi for høy dose.

Et annet problem er at dokumentasjon fra ulike kilder kan være sprikende, utilstrekkelig og lite rettet mot nyfødte. Vi vet at det foreligger et stort interaksjonspotensial, men som i diskusjonen rundt dosering, kan man ikke uten videre anvende kunnskap fra voksne på nyfødte. De sykeste har ofte svikt i en eller flere organer som en kompliserende faktor i behandlingen. Derfor går man forsiktig frem. Men det er ikke gitt at dette er den beste tilnærmingen.

### Det etiske dilemmaet

Å utsette barn for legemiddelutprøvinger har lenge vært ansett som etisk betenkelig. Risikoen ved å gi barn et virkestoff man ikke har tilstrekkelig kunnskap om, kan være vanskelig å akseptere. I europeiske fora har dette vært gjenstand for flere drøftinger, og det synes nå å være enighet om at for utprøvinger på barn gjelder de samme etiske og juridiske prinsipper som for voksne. Når situasjonen tillater det, skal man ha barnets aksept til slik utprøving, og ellers innhentes tillatelse fra foreldrene.

Det beste ville egentlig vært å inkludere alle innlagte barn i studier. Det kunne gjøres med de legemidlene som allerede gis i dag, da mindretallet er testet på og godkjent for pediatrike indikasjoner. Det er nå en egen gruppe i det europeiske legemiddelverket, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), som vurderer hvordan forskning for bedre medikamenter til barn best kan tilrettelegges. Etter vårt syn har ikke legemiddelindustrien vært interessert nok i denne pasientgruppen, fordi deres forskning i stor grad styres av markedsøkonomiske prinsipper.

### Fremtidsaspekter

Vi må ha økt kompetanse og kunnskap om farmakoterapi til nyfødte. I andre land satses det på å utvikle nyfødtmedisinsk farmakoterapi som et fremtidig kompetanseområde. I Europa, spesielt i EU-landene, har man belyst problematikken i form av kurs, seminarer og kongresser, hvor fagfolk innen ulike miljøer har vært samlet. Vi ønsker å fremme en tilsvarende utvikling i Norge.

Nylig arrangerte Nyfødtseksjonen, Barneklubben ved Rikshospitalet et kurs/

seminar for å bidra til at dette feltet også settes på dagsordenen i Norge. Målet var å gi innsikt i nyere viten innen medikamentstoffskifte og belyse aspekter ved medikamentbruk hos syke barn.

Nyfødtintensivmedisin redder et økende antall syke til liv og helse. Manglende kunnskap om medikamenters metabolisme og virkning bidrar til at barn ikke får rett dose og rett medikament. Informasjonen må legges til rette for praktisk bruk i den kliniske hverdagen. Vi kan ikke gi medikamenter til nyfødte slik Jon Blund drysser sitt tryllepulver over barna; lukke øynene og tro vi har gjort vårt beste når vi ikke vet tilstrekkelig om medikamentenes virkning hos barn som har ulik modning, ulik grad av sykdom og ulik alder. Økt bevissthet om barns ulike behov for medikamenter og økt oppmerksomhet rundt denne type forskning vil være et stort skritt videre mot å sikre barn lik rett til medikamentell behandling på tilsvarende måte som for voksne.

#### Litteratur

1. Wilhelmsen CM, Hansen TWR. Deaths in a NICU – A 10-year perspective. I: Population characteristics. *Pediatr Res* 2001; 49: 180A.
2. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use of «off label» and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet* 1996; 347: 549–50.
3. House of Commons Health Committee. The specific health needs of children and young people. Second report, Vol 1. London: House of Commons Health Committee, 1997.
4. Turner S, Longworth A, Nunn AJ et al. Unlicensed and off-label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998; 316: 343–5.
5. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F142–5.
6. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498–501.
7. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000; 83: 502–5.
8. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79–82.
9. British Paediatric Association of British Pharmaceutical Industries. Licensing medicines for children. Joint report. London: BPA/ABPI, 1996.
10. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Notes for guidance on clinical investigation of medicinal products in children (EWP/426/95). London, Medicines Control Agency, 1997.
11. Rylance G, Harvey D, Aranda J. Neonatal clinical pharmacology and therapeutics. Oxford: Butterworth Heinemann, 1991.
12. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965–8.
13. Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Takashima S et al. A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci* 1997; 61: 2567–74.
14. Johnson TN, Tanner MS, Taylor CJ, Tucker GT. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: Developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 451–60.
15. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, Frye RF, Kaplan SS, Sasser H et al. Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003; 29: 980–4.