

Läkemedels kinetik och dynamik vid olika åldrar

Falkenberg 17 maj 2012

Ellen Vinge

Landstinget i Kalmar län, pressmeddelande 2013-04-15:

Lex Maria – feldosering till barn

- Chefläkare Rolf Sandin vid Länssjukhuset i Kalmar har gjort en anmälan enligt lex Maria efter **för hög tillförd dos** av antibiotika.
- En fem dagar gammal pojke har av misstag fått en fyra gånger för hög dos av **garamycin**, ett antibiotikum. En för hög dos kan ge upphov till såväl hörsel- som njurskada, men inget av detta har lyckligtvis drabbat pojken.

Utmaningar med läkemedel till barn

- ▶ Stor variation mellan individer (0,4 – 70 kg)
- ▶ Dosering per kg eller yta
- ▶ Andra beredningsformer
- ▶ "Off-label" används ofta

→ lätt att räkna fel !



Historiska misstag vid läkemedelsbehandling av barn

1886: Cyanos på grund av methemoglobinemi av **anilinfärg** på blöjor

1956: "Kernicterus" av **sulfa** i nyföddhetsperioden

1959: "Grey baby syndrom" av **kloramfenikol**

1950-talet: Emaljskador och effekter på växande ben av **tetracykliner**

Många olika moment kan leda till feldosering

- Bristande information i produktinformationen*
- Ordination
- Beredning
- Administrering

** Studier i Sverige visar att:*

- ✓ *nästan 50% av alla barn som vårdas på sjukhus behandlas "off-label".*
- ✓ *cirka 14% av alla receptuttag till barn var "off-label".*

Källa: Elin Kimland, Läkemedelsverket

SVT-Nyheter, publicerad 15 oktober 2009:

Astrid Lindgrens barnsjukhus - Krismöte efter ny felmedicinering

- Bara i år har Astrid Lindgrens barnsjukhus fått in 14 Lex Maria-anmälningar om felbehandlingar.
- **Nio fall av överdosering**
På torsdagen stod det klart att en för tidigt född pojke fick dubbel dos smärtstillande medel i samband med en operation på sjukhuset.

Enligt en granskning som Svenska Dagbladet gjort **handlar nio av de 14 anmälningarna om felaktig dosering av läkemedel**. I flera fall rör det sig om just för höga doser av smärtstillande medel.
- **För dyrt med varning i datorn**
Nu kallar chefsläkaren på sjukhuset till krismöte

Det datoriserade journalsystemet ska också uppgraderas så att en **varningsflagg kommer upp när medicindoserna blir orimligt höga**. En förändring som vårdpersonalen redan tidigare efterfrågat, men som ansetts vara för dyrt.

Läkemedel till barn – detta vet vi nu:

- Farmakokinetiken följer den fysiologiska utvecklingen
- Barn kan behöva andra doser per kg/yta än vuxna.
- Läkemedlen har inte alltid lika god effekt på barn
- Barn kan ha andra biverkningsmönster än vuxna

Farmakokinetik

- **Nyfödda** absorberar vissa läkemedel bättre, och andra sämre, än äldre barn och vuxna.
- **Nyfödda** eliminerar läkemedel långsamt, via njurar och via vissa metabola vägar.
- **Barn i förskoleåldern** har oftast högre totalt läkemedelsclearance än vuxna, relaterat till kroppsvikten, och behöver / kan tåla högre dos per kg än vuxna.

Hos nyfödda kan absorptionen från magtarmkanalen vara långsammare än hos vuxna

Enteral **absorption rate** constant (k_a) of **phenobarbital** related to age during the first year of life.

Adapted from Heimann (1980).

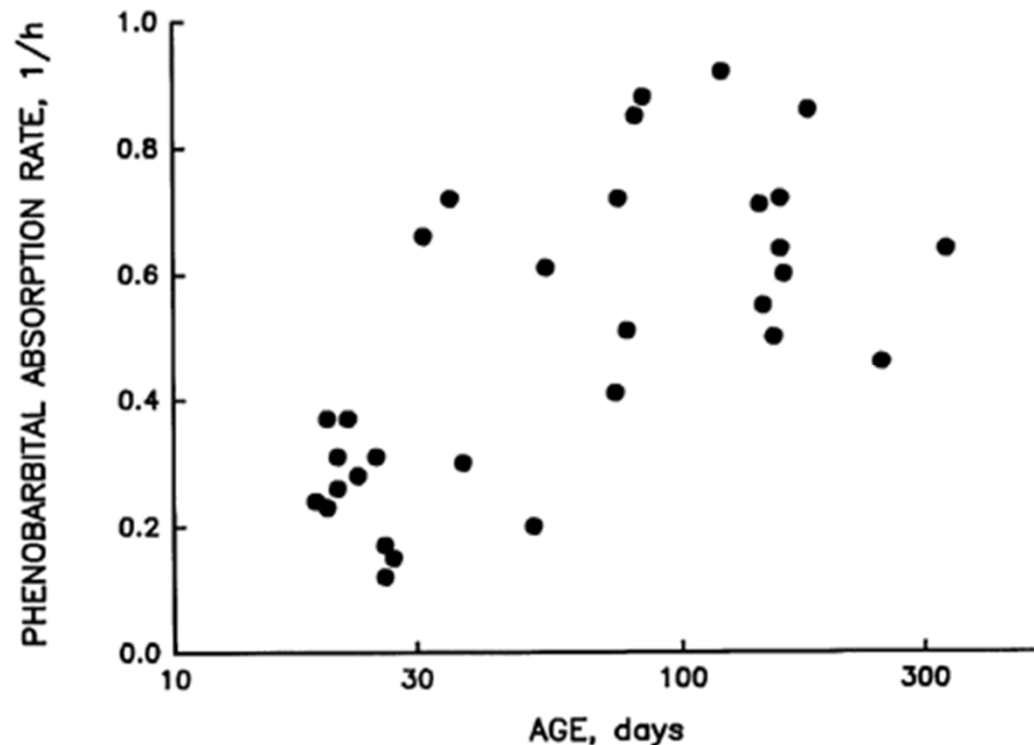


Bild och bildtext från Milsap och Jusko, *Environ Health Perspect.* 1994;102(Suppl 11): 107–10.

Elimination

- Eliminationsförmågan utvecklas successivt under de första levnadsmånaderna.

Njurfunktion hos nyfödda

GFR*

Vid födseln (hos fullgångna): $\approx 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Efter 2 veckor $\approx 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Efter 1-2 år $\approx 120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Vuxna $\approx 120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

**) mätt med inulin-clearance*

Efter: Hoseini R, et al. Iran J Kidney Dis. 2012;6(3):166-72.

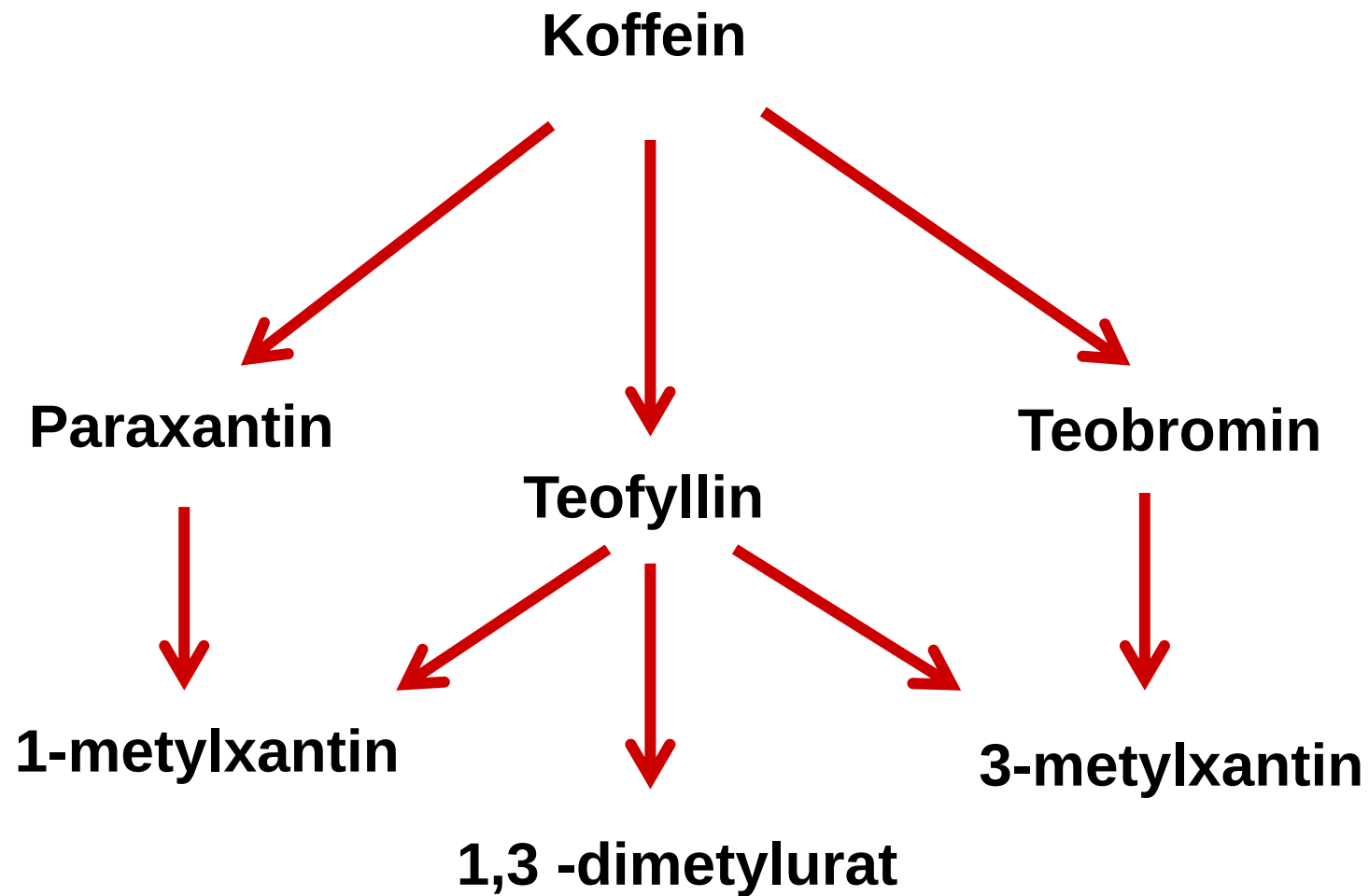
Metabolism hos nyfödda: till exempel **Koffein och teofyllin**

- Nyfödda har svårt att eliminera koffein och teofyllin.

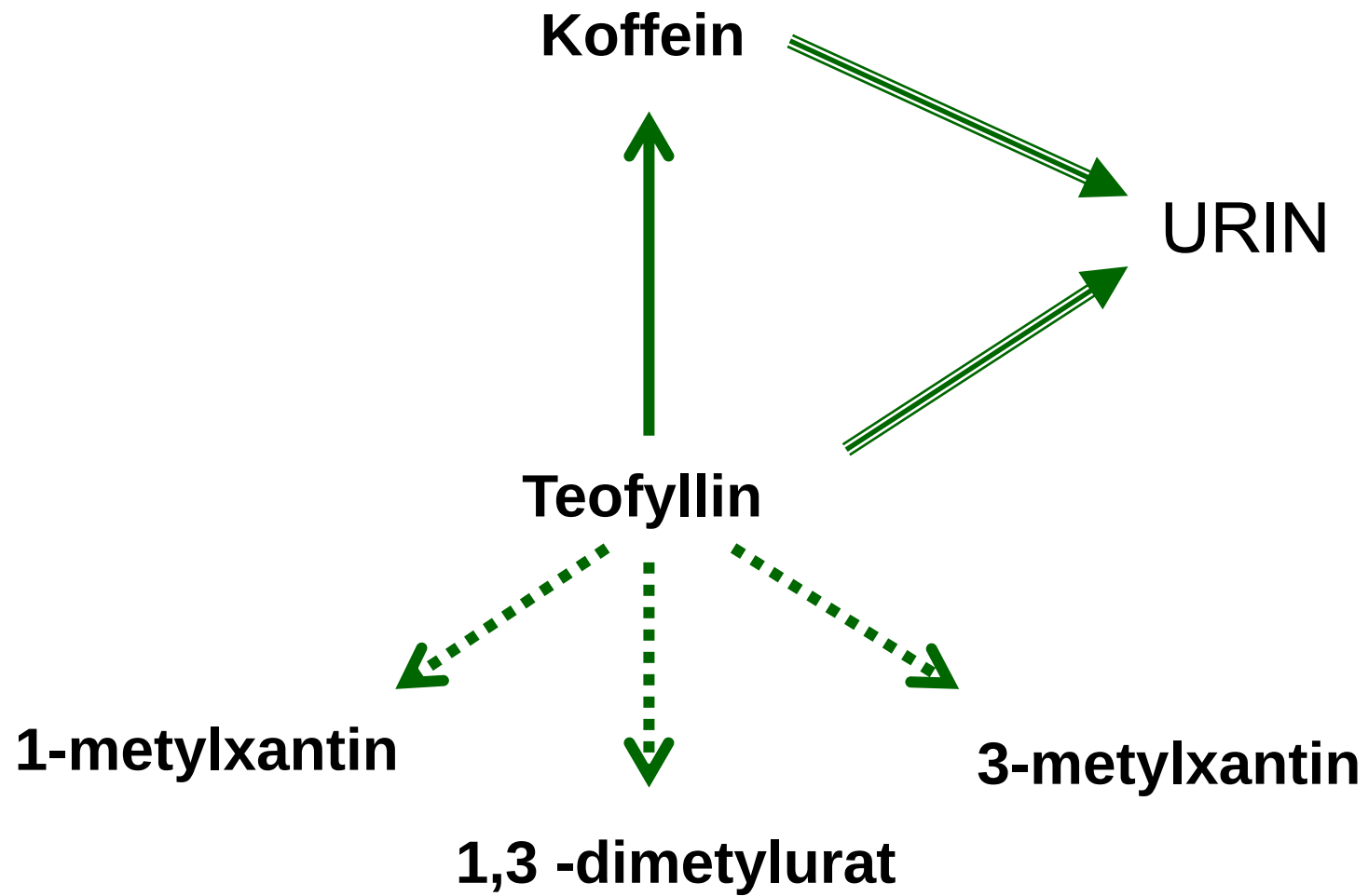
$T_{1/2}$ (halveringstiden) är cirka 10 gånger längre än hos vuxna!

- cirka 40 timmar hos fullgångna nyfödda
- cirka 4 timmar hos vuxna

Hos vuxna:

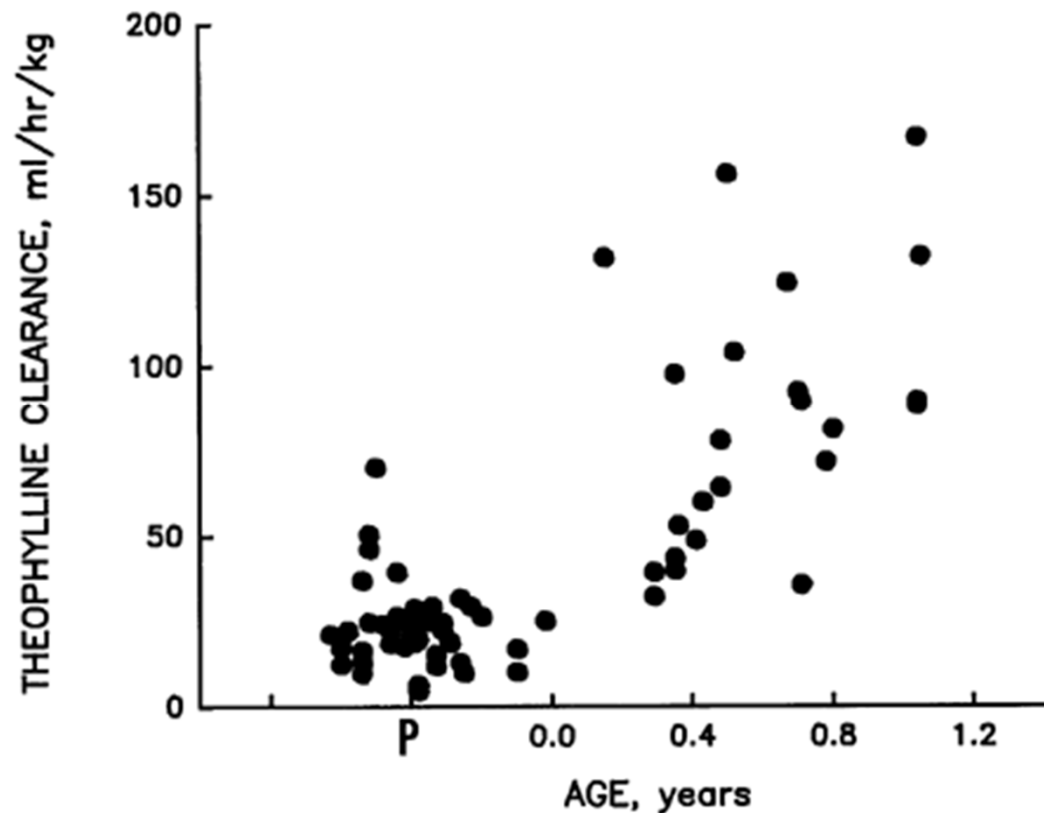


Hos nyfödda:



Teofyllin till nyfödda

Figure 2. Plasma clearance of theophylline in relation to age for premature infants (P) and during the first year of life. Data compiled from multiple published studies.



*Bild och bildtext från
Milsap och Jusko, 1994*

Morfin-kinetik hos barn

Åldersgrupp	$T_{1/2}$	Antal barn
• Nyfödda 0-1 mån	13,9 tim (5,8 – 28) tim	n = 13
• 1 mån - 1 år	2,4 tim	n = 3
• 1 – 7 år	2,1 tim	n = 8
• 7 – 15 år	2,4 tim	n = 8

*medelvärde (och spridning)

Referenser: Koren G et al 1985; Dahlström B et al 1979

Diazepams kinetik hos barn och vuxna

Åldersgrupp	$T_{1/2}$ för diazepam (tim)
Prematura nyfödda	38 - 120
Fullgångna nyfödda	22 - 46
Spädbarn, 1 månad	10 - 12
Barn 1-15 år	15 - 21
Vuxna	24 - 48

Fenytoins kinetik hos barn och vuxna

Åldersgrupp	$T_{1/2}$ för fenytoin (tim)
Nyfödda	30 – 60
Spädbarn, 1 månad	2 – 7
Barn 1- 15 år	2 – 20
Vuxna	20 - 30

Paracetamol till barn: farmakokinetik

- Hos vuxna sker metabolismen huvudsakligen via **glukuronid**-konjugering
- Hos mycket små barn sker metabolismen huvudsakligen via **sulfat**-konjugering

Ibuprofen: farmakokinetik

- Metabolism via CYP2C9.
Genetisk variation i genotypen ger
gradskillnader i eliminationshastigheten.
- **Ingen åldersskillnad i metabolismvägar**
- Halveringstid:
 - hos barn 1-2 timmar
 - hos vuxna cirka 2 timmar

Får barn rätt dos?

Exempel: lamivudin mot HIV

- Gängse rekommenderad dos
 - Till vuxna: 2 mg/kg (150 mg) x 2
 - Till barn: 4 mg/kg x 2
- Det finns otillräckligt med data som visar att den högre dosen ger adekvata nivåer av lamivudin hos barn med HIV-infektion. Därför gjordes en studie.
- *Burger et al. Clin Pharmacol Ther. 2007 Feb 28.*

Får barn rätt dos?

Exempel: HIV-läkemedlet lamivudin

Burger et al. Clin Pharmacol Ther. 2007 Feb 28.

- The age of 6 years appeared to be a cutoff for a change in PK parameters of lamivudine:

Children <6 years of age (n=17) had

- **a median AUC 43% lower and**
 - **a median peak plasma concentration 47% lower**
- than older children (n=34)
(both $P < 0.001$)

Dosering till barn: exempel på läkemedel i intensivvård

Läkemedel	Rekommenderad dos till vuxna (mg/kg/dag)	Dosering till barn (mg/kg/dag)	Farmakokinetik hos prematurer i gestationsv <28
Ampicillin	30-50	50	Inga data
Ciprofloxacin	10	30	Inga data
Metronidazol	30	15	Inga data
Flukonazol	3-6	12	Begränsad info för äldre än >7 dagar
Micafungin	2	10	Data finns

Efter:

Laughon M et al. Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. Expert Rev Clin Pharmacol 2011;4(5): 643-652)

Biverkningar

Läkemedel till barn: Exempel på allvarliga biverkningar

- **Acetylsalicylsyra:** Allvarliga intoxikationer hos små barn (som har låg förmåga att glukuronidera)
- **Acetylsalicylsyra:** Reyes syndrom (allvarlig encefalopati i kombination med leverskada)

Exempel på biverkningar som uppmärksammas hos barn

- Lidokain salva/gurgelvatten: generella kramper hos små barn som har behandlats för smärtande munsår
- "Självmondsrelaterade handlingar" av flera moderna antidepressiva.
- Propofol (narkosmedel): Metabol acidosis och cirkulationskollaps vid långtidssedering
- Pandemrix: narkolepsi

Biverkningar hos barn: erfarenheter från Danmark

Analys av 4388 biverkningsrapporter från 1997-2008

- Barn 0-17 år
- Omkring 17% gällde biverkningar för läkemedel som användes "off-label".
- Av dessa var 60% "Serious". De flesta gällde P-piller, medel mot acne, och allergener.

Aagaard L & Holme Hansen E. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 2011;71:751-757

Hjälpämnen i läkemedel
kan också ge problem

Dietylenglykol som lösningsmedel orsakade akut njursvikt hos barn – med många dödsfall

- **USA 1937** - **sulfanilamid**
- Nigeria 1990 - paracetamol
- Bangladesh 1995 - paracetamol
- Haiti 1996 - paracetamol
- Indien 1998 - hostmedicin
- Panama 2006 - hostmedicin och antihistamin

Läs mer om sulfanilamid:

Wax, P. M. Ann Intern Med 1995;122:456-461

Fler historiska exempel på problem med hjälpämnen i läkemedel till barn

1972: Encefalopati av **hexaklorofen** i talkpuder och antiseptiska medel.

1984: dödsfall av **emulsifieringsmedel** i intravenösa beredningar av vitamin E.

1982: Metabol acidosis och leversvikt av **bensylalkohol** i intravenösa beredningar.

Bensylalkohol = Bensyl-OH

- Antibakteriellt.
- Ingår i vissa injektionsvätskor (*t ex **Clindamycin**, **Cordarone**, **Heparin Leo***), och vissa krämer.
- Metaboliseras till bensoesyra.
- Spädbarn har begränsad förmåga metabolisera bensylalkohol.

Sorbitol

- Socker-alkohol med söt smak.
- Förekommer naturligt i många bär och frukter.
Sorbus = rönnväxter.



- Ingår bland annat i oral lösning **Paracetamol Apofri Tavegyl, Lepheton, Eusaprim, Absenor** och i en del **godis**
- Används även som laxermedel (**Klyx, Resulax**)

Sorbitol

- Absorberas långsamt, och dåligt.
- Metaboliseras till fruktos.
- 1970-talet: rapporter om flatulens, magknip och diarré av sorbitol i orala lösningar och mixturer.
- Daglig dos av sorbitol som helst inte bör överskridas:

Till barn	3 g/d (eller 0,5 g/kg)
Till vuxna	10 g/d

EMA 2013-05-08:

Förslag till nya riktlinjer för ftalater och parabener som hjälpämnen i mediciner

- The European Medicines Agency has published today a [draft guideline on the use of phthalates](#) and a [reflection paper on the use of parabens as excipients in human medicines](#), which include precautionary recommendations.
-
- In the draft reflection paper on the use of parabens as excipients in medicinal products, which focuses on the most commonly used parabens methyl- and propylparaben, the **CHMP has concluded that available data from animal studies do not point to a risk in humans. However, further data are needed to evaluate the potential risk of propylparabens in children below two years of age.** The use of propylparaben-containing medicines in this age group will therefore need to be justified on a case-by-case basis, by weighing the need for treatment against the potential risk.
- The guideline on phthalates and the reflection paper on parabens are open for public consultation until October 2013.

Har barn nytta av
läkemedlen?

Har barnen någon positiv effekt?

- **Av hostmediciner?**
 - Efedrin
 - Etylmorfin
 - Bromhexin
 - Antihistamin (difenhydramin)
 - Coccilana-extrakt
 - Senega-extrakt

Har barnen någon positiv effekt?

- **Av triptaner vid migrän?**
 - Peroralt sumatriptan var **inte bättre** än placebo på ungdomar
 - Nasalt sumatriptan var bättre än placebo
 - Oralt rizatriptan var bättre än placebo.

Damen L et al. Pediatrics 2005;116:e295-302 (systematic review);

Ahonen K et al. Neurology 2006;67:1135-40.

Av antidepressiva?

- I flera kliniska studier av antidepressiva har effekten inte varit bättre än med placebo.
- Å andra sidan har de gett biverkningar, även allvarliga biverkningar.

Observanda från Läkemedelsverket 2005-11-17:

Uppdatering av varningstext för antidepressiva läkemedel

- EU-kommissionen beslöt i augusti att en varningstext skulle införas i produktinformationen för de antidepressiva läkemedel av typen SSRI/SNRI.
- Varningen gäller risken för **biverkningar i form av självmordsrelaterade handlingar** vid behandling av barn och ungdomar.

Fontex/Prozac (fluoxetin) godkänns för behandling av depression hos barn och ungdomar

Från Läkemedelsverket 6 juni 2006

-
- Den vetenskapliga kommittén, CHMP, slår fast att studier på barn och ungdomar visat att fluoxetin har effekt mot medelsvår och svår depression. Fontex skall bara användas tillsammans med psykologisk behandling hos patienter som inte haft effekt av sådan behandling enbart, efter 4-6 sessioner. Behandlingen bör omprövas om man inte noterat någon klinisk nytta efter nio veckor.
-
- Tillverkaren Eli Lilly kommer att genomföra ytterligare studier för att utröna betydelsen av fynd i djurstudier om påverkan på testiklar, sexuell utveckling samt längdtillväxt. Dessutom kommer ett uppföljningsprogram att införas där säkerheten av läkemedlet noggrant följs.

Högre placebo-respons hos barn än hos vuxna vid behandling av partiell epilepsi

Rheims et al. PLoS 2008;5:1223:

- Utförde meta-analys av 32 RCT av 5 olika antiepileptika hos barn och vuxna.
- Resultat: Barn med läkemedelsrefraktär partiell epilepsi som fick placebo i dubbelblinda RCT uppvisade signifikant högre "50% responder rate" på placebo än vuxna (19% vs 9,9%; $p < 0,001$).
- Ingen skillnad i respons på aktiv behandling (37,2% vs 30,4%; n.s.).
- Författarna anser att det sannolikt speglar högre placeboeffekt, samt större "regression to the mean".

Alltså:

- Nytt-risk-förhållandet är inte alltid detsamma för barn och ungdomar som för vuxna!

Hur vanligt är läkemedelsrelaterade problem hos barn?

Sharek PJ, Classen D. The incidence of adverse events and medical error in pediatrics. Pediatr Clin North Am. 2006;53(6):1067-77:

- Studies of pediatric inpatients suggest that medication-related harm occurs at a rate as high as 11.1 per 100 admissions,
- and hospital-related harm occurs in high risk neonatal ICUs at a rate of 74 per 100 admissions.

Många läkemedelsstudier på barn publiceras aldrig!

Benjamin DK et al. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. JAMA 2006;296:1266-1273.

- Av de kliniska studier som utfördes på barn under 1998-2004 hade **cirka hälften av effektstudierna** publicerats, men bara **en fjärdedel av de studier som gällde säkerhet** av behandlingen.