

PAIDOS

TIDSSKRIFT FOR NORSK BARNELEGEFORENING

2014; 32 (4): 93-136

Temanummer: Legemidler til barn



Norsk barnelegeforening
DEN NORSKE LÆGEFORENING



Kjære kolleger og venner!

AV ANDERS BJØRKHAUG. REDAKTØR, PAIDOS.

Vi er på vei ut av høsten og inn i vinteren. Jeg håper det vil bli gledelig med siste utgave av Paidos for 2014 tilgjengelig like før jul.

Dette nummeret er et temanummer viet det utfordrende emnet legemidler til barn. Norsk Barnelegeforening har i lengre tid hatt fokus på barn og legemidler for å bedre kvalitet og sikkerhet til en utsatt brukergruppe. Jeg var med omtrent fra starten da Nettverk for legemidler til barn ble etablert, der en i fellesskap skulle stake ut en funksjon som nettverket skulle ha til gode for allmennheten. På disse årene har nettverket utviklet seg og utvidet seg til å spille en svært viktig rolle for oss klinikere, og ikke minst brukere.

Tiden er inne for at nettverket får presentere viktige fokusområder innen legemidler og barn. Denne utgivelsen er utarbeidet sammen med ledelsen i nettverket, og innholdet i artiklene er i stor grad produsert av personer i, eller knyttet til nettverket. Undertegnende er svært takknemlig for det gode samarbeidet vi har hatt, og det store bidraget



Medarbeidere til Paidos redaksjonen for aktuelle nummer: Fra v. Margrete Einen, Paidos redaktør, Gunn-Therese Lund Sørland, Henrik Underthun Irgens, Ingrid Grønlie, Thomas Halvorsen

Paidos har fått for å kunne gi et innholdsrikt og spennende temanummer. Jeg håper at nummeret vekker interesse og nysgjerrighet.

Vi møtes snart i Tromsø på Pediaterdagene 2015, til et spennende faglig og sosialt program!

Anders

Kurs og konferanser

Se www.barnelegeforeningen.no

Pediaterdagene Tromsø 21.-23. januar 2015
CoPedia, Budapest 16.-19. april 2015
ESPGHAN, Amsterdam 6.-9. mai 2015
ESPID, Leipzig 12.-16. mai 2015
EPNS, Wien 26.-30. mai 2015



Miniatyrbilde:

Solstrandseminaret foregår for det meste innendørs, men innimellom får en et glimt av den vakre utsikten til Bjørnafjorden utenfor Os i Hordaland.
 Foto: Anders Bjørkhaug.

PAIDOS

Paidos©2014

Paidos forbeholder seg retten til å oppbevare og publisere artikler og annet stoff også i elektronisk form, for eksempel via internet. Fagpressens redaktørplakat ligger til grunn for utgivelsen. Alt som publiseres representerer forfatterens synspunkter. Disse samsvarer ikke nødvendigvis med redaksjonens eller Norsk Barnelegeforening sine offisielle synspunkter med mindre dette er presisert.

Paidos skal

- Speile trender og utvikling innen norsk barnemedisin
- Jobbe for økt interesse for barnehelse i et nasjonalt og internasjonalt perspektiv
- Være et vindu for samfunn og media mot norsk barnemedisin
- Sette fokus på viktige barnemedisinske tema
- Være et medlemsblad for Norsk Barnelegeforening

Redaksjonen mottar med takk alle bidrag fra leserne. Signerte artikler og innlegg står for forfatterens egen regning.

ISSN: 0804-1687 © Norsk Barnelegeforening

Sjefredaktør

Anders Bjørkhaug
paidos@barnelegeforeningen.no

Redaksjonsmedarbeider

Stefan Kutzsche
paidosredaksjonen@barnelegeforeningen.no

Adresse

Paidos redaksjon
 Tiriltunet 3
 6812 Førde

Design og annonsesalg

DRD DM, Reklame & Design AS
 Pilestredet 75D
 0354 Oslo
ragnar.madsen@drd.no
 Tlf. 22 59 90 97

Materiellfrister

Nr. 01/2015 - 01.03.2015
 Nr. 02/2015 - 15.05.2015
 Nr. 03/2015 - 15.09.2015
 Nr. 04/2015 - 20.11.2015

Forsidefoto

www.shutterstock.com

Opplag:

1100

Antall utgivelser per år:

4

Paidos på nett

www.barnelegeforeningen.no

Abonnement

240 kr pr år/4nr. Abonnement på Paidos bestilles ved henvendelse på mail: paidos@drd.no.

Innhold

94

Redaktøren

Anders Bjørkhaug

96

Leder

Jan Petter Odden

98

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

Gunn-Therese Lund Sørland

102

Forskning på legemidler til barn må gjøres i Norge!

Kari Holte

106

RELIS - en presentasjon

Jenny Christina Bergmann

110

Rapportering av medikamentbivirkninger hos barn og ungdommer. Forståelse og veien videre

Stefan Kutzsche

112

Med Ingrid Grønlie for riktig bruk av legemidler til barn

Leif Brunvand

116

Pediatric pharmacotherapy and its unique challenges: Amalgamation of Professionalism and Emotional Quotient (EQ)

Keivan Ahmadi og Stefan Kutzsche

118

Farmasøyten i det tverrfaglige teamet på en barneavdeling

Cathrine Kjeldby-Høie

122

Gode apper og bokomtale

124

Historien om medikamentell behandling av sykdom hos barn

Stefan Kutzsche og Keivan Ahmadi

126

Nye doktorgrader (PhD)

132

Highlights from Acta Paediatrica

Forsidebilde: Valg av rett medisin til barn er ikke alltid like lett. En skal ta hensyn til effekt og bivirkninger i ulike aldre, administrasjonsmåte, størrelse på tablett og mengde mikstur. Kan den tygges eller deles, og hva smaker den? Hva er barnas oppfatning av medisinen? Er den farlig og fremmed, eller skal den smake som snop og godteri? Tilnærming og tilvenning til medisinbruk kan gå gjennom lek og rollespill eller tvang. Mulighetene og valgene er mange, og det er ikke alltid like lett å velge...
 Foto: www.shutterstock.com

Kjære kolleger!

AV JAN-PETTER ODDEN. LEDER, NORSK BARNELEGEFORENING.

Legemidler til barn!

Legemidler til barn er et viktig satsningsområde for NBF. Motoren i dette viktige arbeidet er "Nasjonalt kompetanse-nettverk for legemidler til barn" med Thomas Halvorsen fra Haukeland i spissen, og hvor alle barneavdelinger i Norge er medlemmer. Nettverket kom i drift i 2009 og er finansiert direkte fra statsbudsjettet gjennom årlige tildelinger. Nettverket forvalter således et viktig samfunnsoppdrag. Vi har derfor viet dette temanummeret til nettopp "Legemidler til barn".

Nettverket arbeider innen mange områder, der i blant gitt innspill til ny legemiddelmelding. I mangel av myndighets-godkjente industriframstilte legemidler til barn er barns legemiddelbruk preget av uregistrerte legemidler, apotek-produserte legemidler og off-label bruk. Vi har mye arbeid å gjøre i denne forbindelse. Selv om det nå er restriksjoner i forbindelse med legemiddelindustriens adgang til "sponsing" av kurs og kongressdeltagelse, så er vi tjent med fortsatt godt samarbeid med industrien. Godkjenning av nye medikamenter til det norske markedet krever nå at det må være gjort studier også på barn. Her har vi et ansvar. Derfor oppfordrer jeg barneavdelingene til å bli med på kliniske studier. Målet er sikrere behandling av barna.

Barnehusene- Vold mot barn

Det har den siste tiden igjen vært fokus på vold mot barn, og Politiets og Barnehusenes begrensede kapasitet til å gjennomføre rettslige undersøker. Vi har kunnet lese om uakseptabel lang ventetid, og at det er for få barneleger tilknyttet Barnehusene. Barneombudet har etter råd fra NBF og Interessegruppen i sosialmedisin foreslått å øke kompetansen hos barneleger ved å etablere kombinerte stillinger i sosialpediatri tilknyttet både Barnehusene og de lokale barneavdelingene. HOD har så bedt Helsedirektoratet om å vurdere forslaget. Vi håper dette går i orden!!

Det er fortsatt altfor mange barn som utsettes for vold og omsorgssvikt. Dette kunne vært fanget opp tidligere både i skolen, på helsestasjonen, hos fastlege, tannlege og på sykehus. Jeg vil i denne sammenhengen berømme Barneavdelingen, Sykehuset Østfold, ved Ellen Annexstad, RVTS Østfold og Fylkesmannen i Østfold for arrangement av konferansen: "Ser du meg ikke?" 6. og 7. november. Flere av landets fagpersoner på området delte sin kunnskap, og nær 750 deltok.

Pediaterdagene i Tromsø

Barneavdelingen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge er lokal arrangør av Pediaterdagene 2015. Tradisjonen tro arrangeres forkurs: praktisk tilnærming i allergi og spesialistkurs innen ungdomsmedisin og pediatrik sosialmedisin. Deretter bys på et variert faglig program med blant annet temaer innen nyfødtsmedisin: "Neonatal resuscitation – what's new in 2015?" og cerebral NIRS - "brain-oriented care" i sikte. To kolleger fra Botswana Paediatric Association, vår tvilling-barnelegeforening, vil kanskje gi oss noen nye perspektiver i livet ved å snakke om HIV og væsketerapi etter dehydrering og malnutrition. Barneonkologi og palliasjon får hver sin egen seksjon. Det blir forskningsnytt fra Nord Norge og mye mer. Det vil fristes med trivelig sosialt samvær i byen. Det er mørketid og arrangøren har bestilt nordlys og stiller med snøgaranti. Pediaterdagene er godkjent med 13 timer som valgfritt kurs for leger i spesialisering i barnesykdommer. Derfor en oppfordring til dere yngre leger, samt avdelingsoverleger: Prioriter Pediaterdagene i Tromsø!!

Med ønske om en god jul!
Jan-Petter Odden



HIDRASEC
RACEKADOTRIL

Hidrasec (racekadotril) - kontrollerer akutt diaré hos barn



Nytt
legemiddel!

♦ Rask effekt¹⁾

♦ Færre sykedager for barn og foreldre²⁾

♦ Kortere og færre besøk til helsepersonell³⁾

Hidrasec «Bioprojet Europe Ltd.» Antidiaremidde, ATC-nr.: A07X A04

GRANULAT TIL MIKSTUR, suspensjon 10 mg og 30 mg: Hver dosepose inneholder: Racekadotril 10 mg resp. 30 mg, sukrose, kolloidal vannfri silika, polyakrylatdispersjon (30%), aprikosaroma. **Indikasjoner:** Supplerende symptomatisk behandling av akutt diaré hos spedbarn (>3 måneder) og hos barn sammen med oral rehydrering og vanlige understøttende tiltak, når disse tiltakene alene er utilstrekkelige for å kontrollere den kliniske tilstanden, og når kausal behandling ikke er mulig. Dersom kausal behandling er mulig, kan racekadotril gis som supplerende behandling. Dosering: 1,5 mg/kg per dose (tilsvarer 1-2 doseposer), 3 ganger daglig med regelmessige intervaller. **Barn <9 kg:** En dosepose å 10 mg 3 ganger daglig. **Barn ≥9 til <13 kg:** To doseposer å 10 mg 3 ganger daglig. **Barn ≥13 kg til ≤27 kg:** En dosepose å 30 mg 3 ganger daglig. **Barn >27 kg:** To doseposer å 30 mg 3 ganger daglig. **Administrering:** Administreres oralt sammen med oral rehydrering. Det er essensielt å drikke rikelig med væske. Behandlingen fortsettes inntil to normale avføringer. Behandling bør ikke overskride 7 dager. Langtidsbehandling anbefales ikke. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever-/nyrefunksjon:** Skal ikke administreres til barn med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, uansett alvorlighetsgrad, på grunn av manglende informasjon. **Barn:** Skal ikke administreres til barn <3 måneder pga. manglende kliniske studier. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor noen av innholdsstoffene. Inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukraseisomaltase-mangel skal ikke ta dette legemidlet. Forsiktighetsregler: Administrering fører ikke til endring av vanlige rehydreringsregime. Ved alvorlig eller forlenget diaré med betydelig oppkast eller mangel på appetitt, bør intravenøs rehydrering vurderes. Blodig eller purulent diaré og feber kan indikere at diaréen skyldes invasive bakterier eller tilstedeværelse av andre alvorlige sykdommer. Racekadotril er ikke undersøkt ved antibiotikaassosiert diaré, og bør derfor ikke administreres i slike tilfeller. Ikke tilstrekkelig undersøkt ved kronisk diaré. Hos diabetespasienter må det tas i betraktning at hver dosepose å 10 mg og 30 mg inneholder 0,966 g resp. 2,899 g sukrose. Dersom mengde sukrose (både fra glukose og fruktose) overskrider 5 g daglig, bør det medregnes i den daglige sukkermengden. Må ikke administreres ved forlenget eller ukontrollert oppkast pga. mulig redusert biotilgjengelighet. Interaksjoner: Ingen interaksjoner. **Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet:** Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, fertilitet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Bør ikke brukes under graviditet da det ikke foreligger klinisk erfaring. Amming: Det er ukjent om racekadotril utskilles i morsmelk. Bør ikke brukes ved amming. **Bivirkninger: Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Hud: Utslett, erytem. Infeksiose: Tonsillitt. **Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:** Hud: Erythema multiforme, hevelse i tunge, ansikt, leppe, øyelokk, angioødem, urtikaria, erythema nodosum, utslett med blommer, prurigo, pruritus. Overdosering/Forgiftning: Ingen rapporterte tilfeller. Farmakologiske egenskaper: Prodrug som hydrolyseres til aktiv metabolitt tiordan, som hemmer enkefalinase, et cellemembran-peptidaseenzym lokalisert i ulike vev, spesielt i epitelet i tynntarmen. Se for øvrig preparatomtale. **Pakninger og priser 01.04.2014:** 10 mg: Doseposer 16 stk. 159 kr. 30 mg: Doseposer 16 stk. 159 kr. Komplette preparatomtaler finnes ved tilhørende utstilling samt på www.felleskatalogen.no.

Nordic Drugs, Tlf. 23 22 11 44, www.nordicdrugs.no

Referanser:

- 1) Hidrasec preparatomtale.
- 2) P. Leher et al. Digestive and Liver Disease. 2011;43:707-713.
- 3) B. Cojocaru et al. Arch. Pediatr. 2002;8:774-779.

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn (Nettverket) arbeider for at legemiddelbehandling til barn skal være hensiktsmessig og trygg og i størst mulig grad basert på dokumentert kunnskap.

AV GUNN-THERESE LUND SØRLAND. FARMASØYT I NASJONALT KOMPETANSENETTVERK FOR LEGEMIDLER TIL BARN.

Organisering og oppgaver for Nettverket er beskrevet i oppdragsbrev fra Helse- og omsorgsdepartementet og Helse- direktoratet. Nettverket har blitt tillagt fem arbeidsområder innenfor tematikken barn og legemidler:

- Pasientsikkerhet
- Kompetanseheving
- Kunnskapsformidling
- Bidra til vitenskapelig kompetanseutvikling og kunnskapsoppsummering,
- Bidra til å etablere et nasjonalt samarbeidsnettverk for klinisk forskning innen området legemidler til barn

Nettverket – et ektefødt barn av Norsk Barnelegeforening

Nettverket ble opprettet i 2009 etter at representanter fra Barnelegeforeningen i 2005 tok kontakt med Sosialkomiteen ved behandling av Legemiddelmeldingen for å informere om barns spesielle behov. Resultatet var at Stortinget ba regjeringen om å legge forholdene til rette for å heve kompetansen på legemiddelbehandling av barn ved å etablere et nasjonalt tverrfaglig kompetansenettverk. Etter søknad ble ledelsen

for Nettverket lokalisert til Barneklubben på Haukeland Universitetssjukehus. Nettverket består av leger, sykepleiere og farmasøyter, som arbeider for at legemidler til barn er en prioritert oppgave blant produsenter, apotek og helsepersonell. I dag har nettverket 120 medlemmer.

Organisering

For å sikre en bred nasjonal oppslutning om Nettverket er alle landets regionale helseforetak og primærhelsetjenesten representert i nettverkets styringsgruppe. Og ved alle landets 19 barneavdelinger er det egne utvalg for legemidler til barn. Disse legemiddelutvalgene fungerer enten som rådgivende organ direkte mot barneavdelingens ledelse eller de er underlagt foretakenes legemiddelkomiteer. I tillegg er også primærhelsetjenesten en sentral del av nettverket, for slik å sikre riktig bruk av legemidler til barn i primærhelsetjenesten og samhandlingen mellom 1. og 2. linjetjenesten.

Samarbeidspartnere

Hesledirektoratet har gitt Nettverket i oppdrag å knytte til seg sentrale samarbeidspartnere, bl.a. Norsk Barnelegefore-



“

Nettverket sin målsetning er at alle parter som er involvert i legemiddelbehandling til barn skal ha tilgang til nødvendig og relevant kunnskap slik at de kan handle og samhandle på en hensiktsmessig, korrekt og trygg måte.



Solstrandseminarets deltakere 2014. Foto: A. Bjørkhaug.

ning (NBF). Nettverket har på oppdrag fra NBF fått ansvar for å oppdatere legemiddelveilederen (1) som er et sentralt dokument som skal bidra til økt pasientsikkerhet og forenkle sykepleiernes arbeid på kliniske sengeposter. En annen viktig samarbeidspartner fremover er Norsk Barnesmerteforening der utarbeidelse av Smerteretningslinjer vil bli et viktig samarbeidsprosjekt.

Funksjon

Nettverket sin målsetning er at alle parter som er involvert i legemiddelbehandling til barn skal ha tilgang til nødvendig og relevant kunnskap slik at de kan handle og samhandle på en hensiktsmessig, korrekt og trygg måte. Dette innebærer å kartlegge og spre kompetanse til helsepersonell, og etter hvert til barn og foreldre. Nettverket skal videre være en samarbeidspartner i klinisk forskning på en slik måte at målsetningen styrkes. Det er derfor svært viktig å knytte til seg gode samarbeidspartnere for gjennomføring av relevante prosjekter eller tiltak innenfor tematikken legemiddelbruk hos barn.

“

Et av Nettverkets spesielt viktige fokusområde er informasjon om bruk av uregistrerte legemidler og bruk av legemidler utenfor godkjenning (off-label) til barn og ungdom.

Viktig fokusområde - Legemiddelbruk uten og utenfor myndighetsgodkjenning

Et av Nettverkets spesielt viktige fokusområde er informasjon om bruk av uregistrerte legemidler og bruk av legemidler utenfor godkjenning (off-label) til barn og ungdom. Slik bruk skyldes mangel på egnede legemiddelformer som har dokumentert sikkerhet og effekt hos barn og ungdom i kliniske studier.

Legemiddelbruk utenfor myndighetsgodkjenning (off-label) er definert som bruk utenfor godkjenning i henhold til godkjent preparatomtale, som ligger på Legemiddelverkets hjemmeside eller i Felleskatalogen. Det gjelder utenfor godkjent indikasjon, aldersgruppe, dosering og administrasjonsmåte. Godkjenningen setter grenser for firmaenes markedsføring, ikke for bruken. Bruk utenfor godkjenning er lovlig og nødvendig, men setter krav til helsepersonellens plikt til å utøve faglig forsvarlighet, dvs. det som er allment akseptert i fagmiljøene, dvs. vitenskapelig litteratur, Akutt- og Generellveilederne, BNF



Helseklovn Siv Øvsthus i fra Bergen forteller om klovning som legemiddel på Solstrandkonferansen.

for Children, osv. Slik bruk er omfattende og det er gjennom en nylig publisert masteroppgave vist at 80 % av pasientene fikk minst ett uregistrert legemiddel eller et legemiddel som ble brukt off-label ved to barneavdelinger ved OUS (2).

Det er derfor behov for mer kunnskap omkring legemidler til barn. I 2007 kom det et lovverk som setter krav til at firmaene også må inkludere barn i kliniske studier ved introduksjon av nye legemidler eller nye indikasjoner. I kjølvannet av dette har det kommet - og vil det komme - flere legemidler som er godkjente til barn, slik man har etterlyst, bl.a. ved henvendelse til Sosialkomiteen i 2005. Det er per i dag en utfordring å få tatt disse i bruk, ettersom de er mer kostbare enn de legemidlene som har vært og er i bruk (off-label og/eller

uregistrert). For at legemiddelfirma skal markedsføre slike legemiddel med barnegodkjenning i Norge, må det være et marked, altså må de tas i bruk selv om de er dyrere og vil øke legemiddelkostnadene til den enkelte sykehusavdeling/post.



I 2007 kom det et lovverk som setter krav til at firmaene også må inkludere barn i kliniske studier ved introduksjon av nye legemidler eller nye indikasjoner.

Nettverket ønsker sterkt å bidra med insentiver for å få utviklet godkjente legemidler til barn, og gjør det ved blant annet å legge til rette for økt legemiddelrelatert klinisk forskning i barnepopulasjonen gjennom forskningsnettverket NorPedMed. NorPedMed tilbyr strukturell assistanse, enten det er overfor industrielle aktører, industri-uavhengige forskere eller offentlige myndigheter. Forskningsaktiviteten foregår først og fremst på forskningspostene ved universitetssykehusene og de respektive barneavde-

lingene. Les mer om NorPedMed i artikkelen om «Forskning på legemidler til barn» av Kari Holte.

Aktiviteter

En viktig aktivitet for Nettverket er kunnskapsformidling. Det arrangeres derfor fast et åpent vårseminar i Oslo, og om høsten et seminar for Nettverkets medlemmer på Solstrand utenfor Bergen. Hensikten med disse aktivitetene er å få samlet leger, sykepleiere og farmasøyter til å jobbe tverrfaglig med utfordringer knyttet til legemidler og barn. De fleste forelesningene/presentasjonene ligger åpent tilgjengelig på Nettverkets hjemmeside www.legemidlertilbarn.no.

Mer utfyllende om Nettverket sine aktiviteter kan leses i årsmeldingen fra 2013 som også er tilgjengelig på Nettverkets hjemmeside.

Glimt fra Solstrand oktober 2014

Det var samlet om lag 80 deltakere på Solstrand 27.-29. oktober. Hovedtemaet for dette seminaret var Smerte hos barn og Barneintensiv. Det var mange brennende engasjerte

foredragsholdere som fokuserte på tema fra smertevurderingsverktøy og behandling av akutte smerter hos barn, til væsketerapi og ernæring av barn på intensivavdeling.

Formidling av informasjon – tweets and likes

Nettverket ønsker å formidle informasjon om legemidler til barn og nettverksaktivitetene til flest mulig som har fokus på barn og legemidler. Hjemmesiden til Nettverket er derfor et viktig medium for å nå ut til miljøene. Men også facebook og twitter brukes flittig for å nå ut til flest mulig via disse kanalene. Følg og lik oss gjerne! Det blir også laget nyhetsbrev månedlig som sendes ut elektronisk til nettverkets medlemmer. Andre kan melde seg som mottaker av nyhetsbrevet gjennom Nettverket sine hjemmesider www.legemidlertilbarn.no.

Referanser:

1. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatric/legemidler-bruk>
2. Teigen, Arna. *Bruk av legemidler utenfor godkjenning til barn og ungdom på sykehus. Master thesis, University of Oslo, 2014*

DET ER NÅ BLITT LETTERE Å VELGE RETT.



Ved spørsmål – ring vår kundesupport tlf nr. 81568332

Vi er glade for å kunne presentere et fullstendig sortiment med spesialtilpassede produkter for barn med matvareallergi og/eller -intoleranse.

Althéra® er førstehandsvalget ved kumelksproteinallergi og er egnet for barn med milde eller moderate symptomer.

Alfamino® er utviklet for barn med mer kompliserte symptomer eller multipl matvareallergi/-intoleranse.

Alfaré® velges til barn med alvorligere gastro-intestinale lidelser og/eller problemer med fordøyelse og absorpsjon.

VALG SOM FORANDRER LIVET

 **NestléHealthScience**
NOURISHING PERSONAL HEALTH

Forskning på legemidler til barn må gjøres i Norge!

”-Det er alvorlig at forskningsgrunnlaget for bruk av legemidler til barn er så skrint, og at det er så langt mellom gode kliniske utprøvnings i norske barneavdelinger.” ”-Hvis vi velger å stå utenfor, går studiene til land vi ikke liker å sammenligne oss med!”

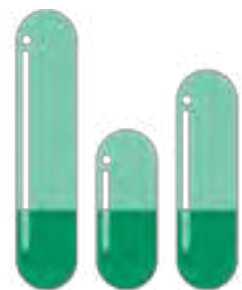
AV KARI HOLTE. BARNELEGE VED SYKEHUSET ØSTFOLD, VARA TIL STYRET I NBF. ARTIKKELEN ER BASERT PÅ INNTRYKK OG NOTATER FRA MØTE I NORPEDMED 24. SEPTEMBER 2014.

Thomas Halvorsen fra Nettverk for legemidler til barn, og Camilla Tøndel, leder ved forskningspost for barn på Haukeland, fyrer løs fra hver sin kant. Lettsindig omgang med ordet ”Ja”, har brakt meg til Bergen og møte i NorPedMed som representant for styret i Barnelegeforeningen. Rundt bordet sitter selekterte ressurspersoner fra det pediatrike forskningsmiljøet ved alle universitets-sykehusene, og sentrale aktører fra Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Her gnistrer det av iver og engasjement! På få minutter går jeg fra å innbille meg at vi barneleger driver evidensbasert behandling godt forankret i skolemedisinens trygge og veldokumenterte rammer, til å forstå at det gjør vi i grunnen ofte nettopp ikke.

”Rundt halvparten av legemidlene vi skriver ut til norske barn er enten uregistrerte eller off-label,” sier Thomas Halvorsen. ”Hver gang vi bruker et medikament på denne måten, setter vi i virkeligheten i gang en mini-studie der $n = 1$ og resultatet aldri kommer til å bli publisert. Altfor mye av legemiddelbruken i norske barneavdelinger er basert på empiri, og uformell kunnskapsoverføring av typen: -Jeg har hørt en annen overlege si...” Jeg kjenner rødmen stige i kinnene. Dette kjenner jeg meg igjen i. ”Forskningen på legemidler til barn må styres av de som forstår relevansen – og det er oss barneleger,” fortsetter Halvorsen. ”Vi har et stort underskudd på evidensbasert kunnskap. Det er vårt ansvar å gjøre noe med det! Og vi er da ansvarlige mennesker?! Det ER vi som skal løse disse problemene. Hvem ellers?”

Forskningsnettverk

NorPedMed ble etablert i 2013 med basis i øremerkede midler tildelt over statsbudsjettet, og har som ambisjon å bli et effektivt verktøy for å kunne gjennomføre legemiddelrelatert klinisk forskning på



NorPedMed

barn i Norge trygt og effektivt. Det litt kryptiske navnet er for enkelhets skyld. Norsk nettverk for forskning på legemidler til barn kunne vært vel så dekkende. Forskningsnettverket er et ”gudbarn” av Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Kompetansenettverket har bidratt med midler for frikjøp av tid for nøkkelpersoner, og fungert som fødselshjelper for forskningsnettverket i etableringsperioden.

NorPedMed skal tilby landsomfattende strukturell assistanse for de som ønsker å starte studier på legemidler til barn – enten det er legemiddelinndustri, industriuavhengige forskere eller offentlige myndigheter. Søsterorganisasjonen FinPedMed har vært i aksjon i Finland i noen år, og tilsvarende nettverk er i etableringsfasen i Danmark og Sverige. På sikt ønsker man å knytte organisasjonene sammen til et felles, sterkt nordisk nettverk for forskning på legemidler til barn – NordicPedMed. Tanken med

“

”Vi har et stort underskudd på evidensbasert kunnskap. Det er vårt ansvar å gjøre noe med det! Og vi er da ansvarlige mennesker?! Det ER vi som skal løse disse problemene. Hvem ellers?”



Vi må slutte å tenke at å prøve ut legemidler på barn er etisk problematisk, og isteden forstå at det er motsatt. Det er mangelen på forskning som er uetisk. – Thomas Halvorsen

å etablere disse nettverksstrukturene, er blant annet å legge forholdene til rette for at kliniske studier kan rekruttere et tilstrekkelig antall pasienter, og å tilrettelegge for utvikling og utveksling av kompetanse blant de som driver med legemiddelforskning. Målet er å bidra til å fremskaffe dokumentasjon for effekt og sikkerhet for ny - så vel som etablert (men så langt udokumentert) - legemiddelbehandling til barn.

Motvekt mot industrien

”Å utvikle et nytt legemiddel tar mange år, og det koster skjorten!” Nå er det Camilla Tøndel som snakker. Den vanvittig høye prisen på legemiddelutprøving, skyldes at det meste av det som prøves, blir det ingenting av. Reglene for forskning på legemidler er strenge. Risikoen for pasientene skal være mikroskopisk, og etterprøvbareheten skal være utvilsom. Det skal være samtykke, blinding, dokumentering og kalibrering. Alt skal måles og veies, fryses ned til -80 grader, systematiseres og lagres. Selv en vekt som har gått i stykker og blitt tatt ut av bruk, må lagres for eventuell senere kontroll.

“

Vi barneleger må selv ta grep for å påvirke forskningen i den retningen vi ønsker, slik at det ikke blir finansielle motiver som styrer.

”Det er et skjemavelde som kan ta knekken på den mest kompetente,” fyrer Halvorsen av i møterommet i kjelleren på Haukeland. ”Det er et paradoks. Litt sånn – kaste barnet ut med badevannet! Regelverket som er laget for å beskytte barn mot den grådige, kapitalsterke industrien, gjør at det nesten bare er nettopp den samme industrien som er sterk nok til å klare å gjennomføre studier.” Men legemiddelfirmaene er likevel avhengige av pasienter for å kunne drive utprøving av medisinene sine. De trenger å samarbeide med kliniske miljøer. Hver for seg er de fleste norske forskningsmiljøene for små til å kunne påvirke hvordan industrisponsede studier planlegges og gjennomføres. Sterke klinikerstyrte nettverksstrukturer kan bidra til å rette på disse forholdene. ”Vi barneleger må selv ta grep for å påvirke forskningen i den retningen vi ønsker, slik at det ikke blir finansielle motiver som styrer. Vi må skape et effektivt og symmetrisk grensesnitt mellom makten i BigPharma og de pediatrike miljøene,” sier Halvorsen. ”Om vi står sammen, kan Norden bli en forskningsmessig stormakt!”



Thomas Halvorsen og Camilla Tøndel.

Legemiddelutprøving i Norge?

Forskning er bra, tenker jeg. Men å teste ut nye medisiner på stakkars, uskyldige norske barn? Kanskje til og med finansiert av den store, stygge industrien? Tanken er fremmed. Vi driver da ikke med sånt, vi? Jeg kjenner at Ludvig fra Flåklypa sitter på skulderen min. "Det er fa'li, det!" hvisker han, med store, kulerunde øyne.

Folkene i NorPedMed tenker annerledes. Norge er et velorganisert land. Vi har et enhetlig helsevesen, vi har oversiktlige systemer og gode registre. Befolkningen er velutdannet, finansielt selvstendig, og godt i stand til å ta stilling til spørsmål om informert samtykke. Dette skaper grunnlag for å kunne gjennomføre populasjonsbaserte studier med høy oppslutning på en kvalitativt god og etisk gjennomtenkt måte. "Å teste ut legemidler på barn er ikke en oppgave vi skal sette ut til land der kontrollen er dårlig", sier Thomas Halvorsen. "Dette er en viktig oppgave som MÅ gjøres, og vi må drive med det her, i vårt land, hvor vi selv har kontroll."

Utfordringer

De fleste av oss har kanskje nok erfaring til å vite at kliniske studier kan være noe skikkelig "hassel"? Det er sand i systemene. Papirer som må fylles ut, samtykke som skal innhentes, ekstra prøver. Det tar lenger tid, og kanskje vet du ikke om du gir pasienten ekte medisin

en gang. Det er fristende å la være, komfortabelt å glemme å inkludere.

Det faller flere kommentarer rundt bordet som belyser andre utfordringer. "Det er ikke lett å få tid til forskningen i en travel hverdag,» er det en som sier. «Er det sykdom blant kolleger og hull i dagsplaner, blir man utkommandert til klinikken. Forskningstiden burde være hellig. Men tiden klinikken tar, blir sjelden gitt tilbake igjen". En annen kommenterer at ledelsen har en tendens til å bruke forskningsaktivitet som et glansbilde de kan trekke frem i festsammenheng. "Det er fint å sole seg i glansen, men det er vanskelig å få forskning på legemidler inn i budsjettet!" Om forskning ikke lykkes, vil det per i dag ofte være sånn at ledelsen ikke legger merke til det en gang. "Det blir bråk om du ikke har signert et brev i DocuLive", er det en som sier. "Men om en hel studie mislykkes på grunn av manglende inklusjon av pasienter, er det stille."

En direktør som gjør inntrykk

Om forskning skal lykkes, må alle være enige om at det er en viktig og prioritert oppgave – helt fra ledelsen, og ned til den enkelte lege og sykepleier som møter pasientene. Haukeland har kommet lenger enn de andre norske universitetssykehuse- ne i å etablere fungerende systemer for forskning på

legemidler på barn. De syv siste årene har en egen forskningspost for barn vært i full drift på Haukeland. Den oppstod ikke av seg selv, men kom som følge av initiativ fra sykehusdirektør Steinar Kvinnsland. Han er lege med bakgrunn fra kreftforskning, og han har med forundring lagt merke til hvor tilsynelatende ukritisk barneleger bruker legemidler som er utviklet for voksne. Hans engasjement for dette, strakk så langt at han valgte å avsette midler i sykehusets budsjett for å etablere en egen forskningspost for barn. Og når han selv stiller opp for å ønske velkommen på møtet i NorPedMed, er det lett å merke at forsamlingen er meget fornøyd med det han har bidratt med. "Hvor i all verden har dere pediatere vært hen som har holdt på med å gi alle disse medisinene uten å vite fnugg om dokumentasjonen?!?" Sier Kvinsland. Og jeg krymper meg. Så holder han en liten tale om farmakodynamikk og farmakokinetikk, om reseptorer som kan uttrykkes ulikt ved ulike aldre, medikamenter som kan legge igjen biologiske spor, påvirke utvikling og vekst, og føre til induksjon av enzymer i en annen grad hos barn enn hos voksne. Jo mindre barna er, jo større er misforholdet mellom aktuell og dokumentert bruk. "Det er forunderlig", sier han. "At til de sarteste og mest sensitive er forskningsgrunnlaget ofte tynnest." Han minner om thalidomidsaken. Om hvor lite som skal til hvis du treffer feil. Jeg er solgt. Dette er en direktør som bryr seg om det han driver med! Ikke bare om DRG.

Forskningsposter for barn

Camilla Tøndel viser forsamlingen rundt på Haukelands forskningspost for barn. Hun er i fyr og flamme. Har nettopp blitt intervjuet på TV, og nå skal hun frelse oss for legemiddelforskningens sak. Særlig er hun på meg – som representant for Barnelegeforeningen, og en som potensielt kan bringe budskapet frem for en videre krets enn denne gruppen av folk som allerede har blitt disipler. I løpet av få år, har Tøndel blitt involvert i kliniske studier med legemiddelutprøving på alt fra Detrusitol og Vesicare ved overaktiv blære til Sildenafil ved pulmonal hypertensjon hos nyfødte og Pradaxa ved trombose. Hun har gjennomført en studie på medikamentell behandling for Fabry som hun sier sparte Helsevesenet for 20 millioner kroner fordi industrien betalte medisinen. "Vi må forstå at å samarbeide med legemiddelindustrien kan være en vinn, vinn-situasjon," sier hun. "Vi må slutte å definere det som noe skummelt og korrumperende, og innse at det tvert imot er ønskelig. Vi tjener på det, ikke i form av penger – men i form av kunnskaper. Mer forskningskompetanse til oss, bedre behandling til pasientene!" Det er vist at det gjennomgående går bedre med pasienter som deltar i studier. Sannsynligvis er dette en effekt av ekstra tett oppfølging. "Det er viktig å også kunne tilby pasientene våre behandling som kun er tilgjengelig gjennom deltagelse i studier", sier Tøndel. "Dessuten lærer både vi leger og avdelingen for

øvrig mye om hva som kreves for god klinisk forskning av de farmasøytiske firmaene. Vi kan øve oss på industristudier, og slik bygge kompetanse som vi senere kan benytte oss av til å drive gode, egeninitierte forskningsprosjekter".

NorPedMed har som ambisjon at det skal bygges opp enheter som ivaretar forskning på legemidler for barn ved alle de norske universitetssykehuse- ne. Arbeidet er i gang i Oslo, Trondheim, Tromsø og Stavanger. Dette skjer ut fra forståelsen av at å drive legemiddelforskning på barn bør være en spesialistoppgave som krever dedikerte ressurser. Det må være et apparat rundt som vet hvor viktig det er å være nøye og godt



"Naboen din må også skjønne det. Når han kommer inn på sykehuset med barnet sitt, skal han si -Å, en studie! Selvfølgelig skal vi være med på det!"

forberedt, som legger til rette slik at en travel kliniker skal kunne ha tid til å inkludere pasienter, sørger for teknisk kontroll av utstyr og holder i trådene hele veien. "Det er en del ekstra med unger," sier Camilla Tøndel. "De små tingene er grådige viktige", forklarer hun. "Du må ha en premieskuff. De må få noe å spise. De må få slippe å vente. Både barna og foreldrene må føle seg ivaretatt. Da kommer de igjen, og vi får representative resultater."

Hverdagspediaterens rolle

Selv om NorPedMed i første omgang sikter seg inn på universitetssykehuse- ne, er ønsket at alle barneavdelingene etter hvert skal inkluderes i arbeidet. Thomas Halvorsen trekker frem Bronkiolittstudien i Helse Sør Øst som et vellykket prosjekt som viser hva man kan få til med en engasjert prosjektgruppe, dedikerte medarbeidere, en viktig problemstilling og en gjennomtenkt protokoll. NorPedMeds ambisjon er at kliniske studier i fremtiden skal bli en del av hverdagen overalt, ikke en unntaksvis aktivitet.

"Forskning er viktig! Hvis vi ikke forsker, forblir vi like dumme som vi var i steinalderen." Thomas Halvorsen gestikulerer ivrig, og fortsetter: "Naboen din må også skjønne det. Når han kommer inn på sykehuset med barnet sitt, skal han si -Å, en studie! Selvfølgelig skal vi være med på det!" For å oppnå dette, er det viktig at alle bidrar. Barnelegene må komme på banen, mener NorPedMed. "Vi må få til et paradigmeskifte", sier Thomas Halvorsen. "Vi må slutte å tenke at å prøve ut legemidler på barn er etisk problematisk, og isteden forstå at det er motsatt. Det er mangelen på forskning som er uetisk." I 2007 kom European Medicines Agency (EUs organ for legemiddelkontroll) med Pediatric Regulation som beskriver at en større grad av forskningsbasert bruk av legemidler til barn er et høyt prioritert samfunnsopdrag. "Vi holder på med en dugnad for å få til lisensiert legemiddelbruk - også til barn," sier Halvorsen. "Alle barneleger har en viktig rolle i dette arbeidet!"

Jeg har blitt frelst, og er fra nå av giret for forskning på legemidler til barn. Og du? Hva kan du bidra med?

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn har flere samarbeidsprosjekter og et av disse er med RELIS (regionale legemiddelinformasjonsentre). Her presenteres RELIS sine tjenester for helsepersonell og publikum samt samarbeidet med nettverket om bivirkninger hos barn.

For helsepersonell:



RELIS formidler produsentuavhengig, gratis legemiddelinformasjon til helsepersonell. RELIS har tiden, kompetansen og ressursene til å søke frem svar om legemiddelbehandling på det du som helsepersonell lurer på. Spør på vår hjemmeside www.relis.no eller ta kontakt med RELIS i din helseregion. Du kan også søke etter tidligere svar og annen informasjon på hjemmesiden. RELIS driver også bivirkningsarbeid for å fremme tryggere legemidler. Du kan bidra gjennom å sende bivirkningsmeldinger på legemidler til RELIS i din helseregion.

For publikum:



RELIS tilbyr to tjenester rettet mot publikum: Trygg Mammamedisin (TMM) for gravide og ammende og Trygg Medisin (TM) for alle andre spørsmål om legemidler. Foreløpig er dette anonyme tjenester via nettet, men en telefontjeneste for TMM er under utredning. Tjenestene er ment som supplement til den legemiddelinformasjonen som allerede gis av helsepersonell og i pakningsvedlegg, og som et alternativ til betalingstjenester og useriøse beskrivelser i media. Vi uttaler oss ikke om diagnoser, og oppfordrer til legebesøk når dette synes nødvendig. Tjenestene skal bidra til bedre kunnskap om egen behandling og dermed bedre mestring og etterlevelse. Foreldre og andre kan stille spørsmål på vegner av sine pårørende.

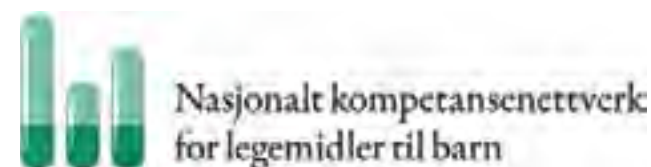
Kontakt RELIS på www.relis.no eller på våre regionale senter

RELIS Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90
relis@unn.no

RELIS Midt-Norge
Tlf. 72 82 91 00, relis@legemidler.no

RELIS Vest
Tlf. 55 97 53 60
relis@helse-bergen.no

RELIS Sør-Øst
Tlf. 23 01 64 00
relis@ous-hf.no



Bivirkninger – et samarbeid med RELIS

Bivirkninger i klinisk praksis er en stor utfordring. 1-3 % av innleggelser i barneavdelinger antas å skyldes bivirkninger og 10 % estimeres å få bivirkninger under sykehusopphold. I dag rapporteres det årlig kun et 100-tals bivirkninger på legemidler brukt hos barn 0-17 år i Norge (pluss ca 500 på vaksiner). Ved hjelp av flere meldinger og DIN MELDING kan vi få økt og nyansert dagens kunnskap om bivirkninger hos barn.

Jenny Bergman er farmasøyt og bivirkningsansvarlig på RELIS Vest. Hun jobber også for nettverket med spesielt fokus på bivirkninger hos barn.

Blant oppgavene som bivirkningsansvarlig i nettverket kan nevnes:

- Informasjon om bivirkninger i Jennys bivirkningshjørne og i nettverkets nyhetsbrev.
- Bivirkninger som tema for presentasjoner og opplæring til medlemmene av nettverket.
- Systematisering av bivirkningsmeldinger og gjøre de tilgjengelige for forskriverne.
- Tilrettelegging for et internasjonalt prosjekt hvor utvalgte legemidler og bivirkninger overvåkes og dokumenteres i kombinasjon med DNA-tester. Målet er å finne genetiske markører for alvorlige bivirkninger hos barn.

Innspill og kommentarer kan sendes til legemidlertilbarn@helse-bergen.no eller Jenny.bergman@helse-bergen.no.

Tenk om vi viste alt om alle bivirkninger, brukte kunnskapen klokt, slik at færrest mulig barn ble dårlige av medisinen sin



Foto: Colourbox

Hvorfor melde bivirkninger hos barn?

Små studier av kort varighet og få deltakere gir oss dessverre begrenset kunnskap om bivirkninger hos barn. Du bør melde fordi:

- **Barn er annerledes:** Bivirkningsforløp kan være annerledes hos barn enn hos voksne. Spesielt gjelder det de første leveårene.
- **Barn vokser:** Legemidler kan påvirke fysisk, psykisk og sosial utvikling hos barn.
- **Hjelpestoffer kan være farlige:** Hjelpestoffer kan påvirke barn annerledes enn voksne.

Hva skal du melde?

Mistenkte bivirkninger som er:

- Alvorlige eller fatale
- Har gitt varige alvorlige følger
- Uventede – som uventet alvorlighetsgrad eller varighet
- Nye – som du ikke finner omtalt eller kun sparsomt beskrevet

Hvordan melder du?

- Se meldeskjema hos RELIS, Kompetansenettverket eller i journalsystem som DIPS.

Humira «AbbVie»

Internusuppressivt middel. **ATC-nr.: L04A B04**
INNJEKSJONS/ÆSKE, oppløsning 40 mg/0,8 ml: Hver ferdigfylt penn/sprøyte og hvert betonglass inneh.: Adalimumab 40 mg, mannitol, sitronsyrenysoxyhydrat, natriumsulfat, natriumdihydrofosfatdihydrat, natriumdioksyfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksyd, vann til injeksjonsvæsker. 1

Indikasjoner: **Rheumatoid artritt:** I kombinasjon med metotreksat: Behandling av moderat til alvorlig aktiv rheumatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke tilstrekkelig eller ikke har vært tilstrekkelig. Behandling av alvorlig, aktiv og progredierende rheumatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Adalimumab kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet. Gitt i kombinasjon med metotreksat når adalimumab gis som tilleggsgreisingstiltak ved behandling av aktiv og progredierende sykdom hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt. I kombinasjon med metotreksat: Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn ≥ 2 år og ungdom, som har respondert tilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Adalimumab kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig.

Systemrelatert artritt: Behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos barn ≥ 6 år og ungdom, som har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor konvensjonell terapi. **Psoriasisartritt:** Behandling av aktiv og progredierende psoriasis artritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen, og å forbedre fysisk funksjon. **Bekthæves sykdom (ankyloserende spondylitt):** Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekthæves sykdom som har respondert tilstrekkelig på konvensjonell terapi. **Aksial spondylartritt uten radiografisk bekrefteelse på ankyloserende spondylitt:** Behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekrefteelse på ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist etter CTRP-og/eller MRI, som har respondert tilstrekkelig eller er intolerante overfor NSAIDs. **Crohns sykdom:** Behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med et tilstøtende systemisk immunosuppressivt middel, eller som ikke tolererer et tilstøtende immunosuppressivt middel til behandling. **Pediatrisk Crohns sykdom:** Behandling av aktiv Crohns sykdom hos barn ≥ 6 år og ungdom, som har respondert tilstrekkelig på konvensjonell terapi inkl. primær ernæringsterapi, et kortikosteroid og et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. **Ulcus colit:** Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som har hatt tilstrekkelig respons på konvensjonell behandling, inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azathiopurin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. **Psoriasis:** Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkiporiasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på eller har kontraindikasjoner til, eller er intolerante overfor andre systemiske terapier, inkl. ciklosporin, metotreksat eller PUVA.

Dosering: For å bedre sparsomheten av biologiske legemidler, skal handelsnavn og batchnummer registreres tydelig. Under behandling med adalimumab bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert. Doseopphold kan være nødvendig, f.eks. før operasjon eller hvis alvorlige infeksjoner oppstår. Gjennopptak av behandling etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til like kliniske respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet. **Rheumatoid artritt:** **Voksne:** Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med adalimumab. Under monoterapi, kan noen pasienter som opplever redusert respons på preparatet ha nytte av en doseøkning til adalimumab 40 mg hver uke. **Psoriasisartritt, Bekkتهvres sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekræftelse på ankyloserende spondylitt:** **Voksne:** Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. **Crohns sykdom:** **Voksne:** Anbefalt induksjonsregime er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg fra uke 2. Ved behov for rask behandlingsrespons kan følgende doseringsregime brukes: 160 mg i uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), og 80 mg i uke 2. Risikoen for bivirkninger er høyere ved sistnevnte doseringsregime. Anbefalt dose etter induksjonsbehandling er 40 mg hver 2. uke. I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres uth. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til adalimumab 40 mg hver uke. **Pediatrisk:** **Crohns sykdom:** **Barn <40 kg:** Anbefalt induksjonsregime er 40 mg ved uke 0, etterfulgt av 20 mg ved uke 2. Ved behov for hurtigere respons, 80 mg ved uke 0 (dosen kan administreres som 2 injeksjoner på 1 dag), etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av høyere induksjonsdose. Etter induksjonsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres uth. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever redusert doseringsfrekvens til 20 mg ukentlig. **Barn ≥40 kg:** Anbefalt induksjonsregime er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Ved behov for hurtigere respons, 160 mg ved uke 0 (dosen kan administreres som 2 injeksjoner på 1 dag eller som 2 injeksjoner daglig på 2 påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2. Risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av høyere induksjonsdose. Etter induksjonsbehandling er anbefalt dose 40 mg annenhver uke. Noen pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan dra nytte av økt doseringsfrekvens til 40 mg ukentlig. Fortsett behandling hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes uth. **Ulcæros kolitt:** **Voksne:** Anbefalt induksjonsregime er 160 mg ved uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller som 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2. Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg hver 2. uke. I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres uth. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons, kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til adalimumab 40 mg hver uke. Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling bør fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden. **Psoriasis:** **Voksne:** Anbefalt dose er initialt 80 mg etterfulgt av 40 mg etter 1 uke, og deretter 40 mg hver 2. uke. Behandling over 16 uker bør være overveies hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden. **Polyartikular juvenil idiopatisk artritt:** **Barn 2-12 år:** Anbefalt dose 24 mg/m² kroppsoverflate til maks. 20 mg (for barn 2-4 år) og til maks. 40 mg (for barn 4-12 år) hver 2. uke. Injeksjonsvolumet velges basert på pasientens høyde og vekt:

[illegible]¹Maks. enkeldose er 40 mg (0,8 ml).²

Ungdom ≥13 år: 1 dose på 40 mg/hver 2. uke, uavhengig av kroppsflate. Klinisk respons oppnås vanligvis innenfor 12 uker. Forsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden bør vurderes etter 12 uker. **Entesitrelatert artritt:** Barn 2 år og ungdom: Anbefalt dose er 24 mg/m² kroppsflate til maks. 40 mg/m² additivt med gitt som enkelt dose hver 2. uke. Injeksjonsvolumet velges på pasientens høyde og vekt (se tabell over).

Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever- og nyrefunksjon: Erfaring mangler. **Eldre:** Dosejustering er

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for et eller flere av innholdsstoffene. Aktiv tuberkulose eller annen kraftig infeksjon som sensis. samt opportunistiske infeksjoner. Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV)

Forsikningsregler: Pasienter som tar TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedstøtt immunforsvar kan øke risikoen for infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner, deriblant tuberkulose, før, under og etter behandling med adalimumab. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil 4 måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden. Behandling bør ikke innledes hos pasienter med aktive infeksjoner, inkl. kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonen er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmosis, koksiidiomykose eller blastomycose, skal nøye og raskt avveies for- og ulemper ved behandlingen. Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandlingen bør overvåkes nøye og gjennomgå en grundig fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis bør adalimumabavvikling og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler startes inntil infeksjonen er under kontroll. Ved pågående eller tidligere alvorlige infeksjoner bør pasienter med adalimumab behandles med ekstra strenge tiltak. Pasienter som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkl. samtidig bruk av immunsuppressive legemidler. Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, svamp- og parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner, som listeriose, legionellose og pneumocystose er rapportert.

Andre alvorlige infeksjoner inkl. pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykhusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert. Tilfeller av tuberkulose er rapportert, inkl. reaktivering og nyoppstått tuberkulose. Tuberkulosestilfellerne var pulmonale og ekstrapulmonale, dvs. disseminerte. Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktive eller inaktive (latente) tuberkulosis infeksjoner før adalimumabbehandling innledes. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientens tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose, samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og/eller thoraxrøntgen) bør gjennomføres. Forskrivende lege bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsivt. Behandling skal ikke innledes med pågående eller tidligere alvorlige infeksjoner, og pasienter med tuberkulose bør behandles med tuberkulosebehandling. Ved latent tuberkulose diagnostisert må pasienten med tuberkulosebehandling startes før adalimumabbehandling. Ved aktiv tuberkulose begynner og iht. lokale retningslinjer. Bruk av tuberkuloseprofyaksebehandling bør vurderes for oppstart med adalimumab hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og til tross for negativ tuberkulostest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvorfor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes. Tilfeller av reaktivert tuberkulose har hendt til tross for tuberkulosebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose.

Under behandling med adalimumab. Pasienten bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp ved tegn/symptomer på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vektapp, lavgradig feber, slapphet) under eller etter adalimumabbehandling. Opportunistiske infeksjoner, inkl. invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene er ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF- α -antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger. Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vektapp, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltрат eller andre alvorlige og systemiske sykdommer med eller uten samtidig sykdom, bør TNF- α -antagonistbehandling stoppes og andre alvorlige og systemiske sykdommer bør vurderes. Behandling med TNF- α -antagonistbehandling bør gjenopptas etter behandling med TNF- α -antagonister, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantistoff positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før start av behandling med adalimumab. For pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B. HBV-bærere som krever behandling med adalimumab bør overvåkes nøye mht. sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen, og flere måneder etter avsluttet behandling. Adalimumab bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes. TNF- α -antagonister er i sjeldne tilfeller salt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervestystemet, inkl. multipple sklerose og optikusnevritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkl. Guillain-Barrés syndrom. Forskvinde lege bør utvisе varselomhet ved bruk til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdom i det sentrale/perifere nervestystemet. Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter kan ikke utelukkes. Sjeldne tilfeller av hepatocellulær T-cellyellmorfom har blitt rapportert hos pasienter som behandles med TNF- α -antagonister. Denne sjeldne tilfellen av T-cellyellmorfom har meget aggressiv sykdomsforløp og dårlig prognose. Den potensielle risikoen for utvikling av hepatocellulær T-cellyellmorfom hos adalimumab-bærere vurderes nøye. Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasispasienter som mottar en tidligere PUVA-behandling, bør undersøkes for nærvær av ikke-melanom hudkreft, før eller under behandling med adalimumab. Melanom og merkelcellekarsinom er rapportert hos pasienter behandlet med TNF- α -antagonister, inkl. adalimumab. TNF- α -antagonister skal brukes med forsiktighet til KOLS-pasienter og storrrøykere med økt risiko for maligniteter, pga. risiko for maligniteter. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (f.eks. pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapiinitieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger. Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkl. aplastisk anemi er rapportert med TNF- α -antagonister. Alle pasienter bør rådes til å øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på blodsykrasier (f.eks. vedvarende feber, blodutredelser, blødninger, blekhet) under behandling med adalimumab. Seponering av behandling med adalimumab bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormiteter. Samtidig behandling med TNF- α -antagonister og et eller flere av de data mottatte i denne søknaden, er mulig, men ikke anbefalt. Pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling startes. Pasienter som behandles med adalimumab kan få kombinerte vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrering av levende vaksiner til spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke for 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten. Ved samtidig bruk av en TNF- α -antagonist har det vært observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet pga. kongestiv hjertesvikt. Det bør utvisе varselomhet ved bruk av adalimumab hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandlingen skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt. Videre behandling med adalimumab skal stoppes dersom pasienten utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbeltgjeldt DNA. Alvorlige infeksjoner er observert ved samtidig bruk av anakina og etanercept (TNF-antagonist), uten å gi tilleggssekkelt sammenlignet med etanercept alene. Lignende bivirkninger kan også forekomme ved kombinasjonen av anakina og andre TNF-antagonister. Kombinasjonen av adalimumab og anakina anbefales derfor ikke. Samtidig administrering av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakina og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkl. alvorlige infeksjoner, og andre bivirkninger som er relaterte til samtidig bruk av biologiske DMARDs. Behandlingen med adalimumab bør seponeres ved alvorlige infeksjoner. Under operasjon skal pasienter følges nøye opp mht. infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere en vedvarende fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Alvorlige infeksjoner forekommer oftere hos pasienter ≥ 65 år behandlet med adalimumab enn hos pasienter ≤ 65 år. Noen av dem fatale. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner ved behandling av eldre.

Graviditet, amning og fertilitet: Graviditet: Bruk under graviditet anbefales ikke. Kvinner i fertil alder bør søke å benytte sikret prevensjon under og i minst 5 måneder etter siste behandling. Amning: Overgang i morsmelk er ukjent. Amning skal unngås i minst 5 måneder etter siste behandling. Fertilitet: Ukjent. Ingen data tilgjengelig.

Bivirkninger: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Blødlymfte. Leukopeni (inkl. neutropeni og agranulocytose), anemi.

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Hodepine, kvalme, oppkast, diaré, halsbetennelse, lungebetennelse, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni). Levergalle: Stigning i leverenzymser. Muskel-skjelettsystemet: Smerte i skjelett og muskulatur. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/emaring: Lipidøkning. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkl. erytem). Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blødlymfte. Trombocytopeni, leukocytose. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluxesofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom. Hjerte/kar: Takykardi, hypertensjon, flushing, hematemat. Hud: Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkl. palmaroplantar pustular psoriasis) pruritus, urticaria, eksem, (inkl. purpura), dermatitt (inkl. kontaktallergi), pyoderma, akutt nekrotiserende fasciitt, impetigo. Hypersensitivt allerge reaksjoner (inkl. allergisk reaksjon). Infeksiøse infeksjoner (inkl. candidiasis og influenza). Intestinale funksjonsforstyrrelser (inkl. viral gastroenteritt), hud- og bløtnesyssessjoner (inkl. genital herpes).

parotitis, cellulitt, impetigo, ektoiserende fasciit og Herpes zoster), oreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkl. Herpes simplex, oral herpes, tannflekkinfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorganer (inkl. vulvovaginal soppsinfeksjon), urinvefsinfeksjoner (inkl. pyelonefritt), soppsinfeksjoner, ledinfeksjoner. Lufteveier: Hoste, astma, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer (inkl. forhøyet kreatinfosfokinase i blod). Nevrologiske: Prestesieser (inkl. hyposteosi), migrene, kompresjon av nerverot. Nyre/urinveier: Hematuri, nedsatt nyrefunksjon. Stofskifte/ernæring: Hypokalemi, forhøyet urinsyre, normale natriumverdier i blod, hypokalemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering. Vulster/cyster: Godartet vulst, hudkraft unntatt melanom (inkl. Basalcellekarcinom og plateepitelkarcinom). Undersøkelser: Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkl. forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkl. dobbeltpojekt DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod). Øre: Smittelighet. Øye: Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye. Øvrige: Bryststermer, ødem, svekket tilheling, pyreksi, *midre vanlige* ($1/1000$ til $<1/1000$): Blod/lymf: Idiopatisk trombocytopenisk purpura. Gastrointestinale: Pankreatitt, dysfagi, anksiktsdømt Hjerter/kar: Arytmi, kongestiv hjertervikt, hjerteinfarkt, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebit, aortaaneurisme. Hud: Nattsevette, arddannelse. Immunsytemet: Sarkoidose. Infeksjose: Opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkl. koksidioidomycose, histoplasmose og mycobactrium avium kompleks-infeksjon), nevrologiske infeksjoner (inkl. viral meningitt), øyveinfeksjoner, bakterieinfeksjoner, divertikulitt. Kjønnsorganer/bryst: Erektildysfunksjon. Lever/galle: Kolecystitt og kolelitiatis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod. Lufteveier: Kronisk obstruktiv lungesydom, interstiell lungesydom, pneumonitt, lungemboli, pleuravæske. Muskel-skjelettsystemet: Raddomyolyse, systemisk lufus erythematosus. Nevrologiske: Tremor, cerebrovaskulær sykdom, nevropati. Nyre/urinveier: Nokturi. Psykiske: Humørforandringer (inkl. depresjon), angst, søvnløshet. Stofskifte/ernæring: Dehydrering. Vulster/cyster: Lymfom, solid organneoplasma (inkl. brystkraft, vulst i lunge, vulst i skjoldkirtel), melanom. Øre: Døvhett, øres. Øye: Diplopi. Øvrige: Infammasjon. *Sjeldne* ($1/1000$ svult $<1/1000$): Blod/lymf: Pancytopeni. Gastrointestinale: Intestinal perforasjon. Hjerter/kar: Hjerterstans. Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, angiodem, kutan vaskulitt. Immunsytemet: Anafylaksi. Lever/galle: Hepatitt, reaktivering av hepatitt B, autoimmun hepatitt. Lufteveier: Lungelrose. Nevrologiske: Multipel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom). Muskel-skjelettsystemet: Lufslidelse i synovial cyster. Stofskifte/ernæring: Høyt kolesterol. Hud: Forverring av dermatologisk symptom. Lever/galle: Leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå for leversvikt, f.eks. hepatitt inkl. autoimmun hepatitt. Vulster/cyster: Hepatoplenisk T-cellymfom (HSTCL), merkelcellekarcinom (nevroendokrin hudkarsinom). *Oppsummering av sikkerhetsprofi:* De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftevefsinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem, kløe, blødning, smerte eller hevelse), hodpine og smerte i skjelett og muskulatur. Alvorlige bivirkninger er rapportert. TNF-antagonister påvirker immunsytemet og kan påvirke kroppens forsv mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende bivirkninger (inkl. sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inkl. leukemi, lymfom, HSTCL og merkelcellekarcinom) er rapportert. Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er rapportert (inkl. sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lufusrelaterte tilstander og Stevens-Johnsons syndrom).

Overdosering/Forgiftning: Dosebegrensende toksisitet er ikke observert. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg. Se Giftinformasjonens anbefalinger L04A B04 side d.

Egenskaper: Klassifisering: Selektivt immunsuppressivt middel. Adalimumab er et rekombinant human monoklonalt antistoff. *Virkningsmekanisme:* Binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjoner å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celloverflaten. Modulerer også biologiske responser som indueres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM, VCAM-1 og ICAM-1). *Fordeling:* Distribusjonsvolum: 5-6 liter. *Halveringstid:* Ca 2 uker.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Må ikke fryses. Hver ferdigfylte penn/sprøyte kan oppbevares ved temperaturer opptil maks. 25°C for en periode på opptil 14 dager, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

Andre opplysninger: Leveres både i ferdigfylte pinner og ferdigfylte sprøyter klare for bruk samt i hetteglass. 40 mg ferdigfylt penn og 40 mg ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig for pasienter for administrering av 1 full 40 mg dose. 40 mg pediatriisk hetteglass er tilgjengelig for administrering av dose mindre enn 40 mg. Inneholder ikke

Pakninger og priser: 2 x 0,8 ml (ferdigfylt penn + injeksjonstørk i blister) kr. 9372,-. 2 x 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte + injeksjonstørk i blister) kr. 9372,-. 2 x 0,8 ml (hetteglass + 1 steril injeksjonssprøyte, 1 nål, 1 hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk) kr. 9372,-.

Sist endret: 11.09.2014

Betyr det noe hva jeg ønsker?

Behandling av alvorlig aktiv Crohns sykdom hos barn ≥ 6 år og ungdom, som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi inkl. primær ernæringsterapi, et kortikosteroid og et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Referanse: HUMIRA SPC

HUMIRA

abbvie

Rapportering av medikamentbivirkninger hos barn og ungdommer. Forståelse og veien videre.

AV STEFAN KUTZSCHE. ORIGINALARTIKKEL: CARLETON, B.C., SMITH, C.A., GELIN, M.N., & HEATHCOTE, S.C.

PAEDIATRIC ADVERSE DRUG REACTION REPORTING: UNDERSTANDING AND FUTURE DIRECTIONS.

THE CANADIAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY = JOURNAL CANADIEN DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE 02/2007; 14(1):E45-57.

Sammendrag

Mer enn 50% av kanadiske barn får utdelt reseptbelagte legemidler årlig. Alvorlige medikamentbivirkninger (ADR) er fortsatt en viktig årsak til sykkelighet og dødelighet i barndommen i mange land verden over. I en kanadisk studie fremkommer det at 95% av bivirkningene er sannsynligvis ikke rapportert. Videre er under 25% av legemidler som annonseres trygge og effektive i behandling av barn. Fra januar 1998 til mai 2002 ble det foretatt en retrospektiv analyse av 1193 mistenkte tilfelle med ADR som var registrert i en database i "Health Canada" (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>). Av de mistenkte bivirkningene var 58.6% observert hos barn over 13 år. Av rapportene ble 61% definert som alvorlig. Det ble meldt 41 dødsfall og 14 pasienter med varig mèn. Legemidlene omfattet isotretinoin (n = 56), paroksetin (n = 42), metylfenidat (n = 41), amoxicillin (n = 40), og valproinsyre (n = 32). De hyppigste bivirkningene inkluderte psykiske lidelser (isotretinoin og paroksetin) og nevrologiske sykdommer (valproinsyre, bupropion og karbamazepin). Det er ikke angitt årsakssammenhenger mellom mistenkte bivirkninger og konsekvensene for pasientene. Konklusjonen til denne studien ble at ADR rapportering var utilstrekkelig for å kunne bedre pasientsikkerheten. Mer detaljert rapportering, herunder utkomme og forklaring av sammenheng er nødvendig. Den obligatoriske rapportering av bivirkninger hos barn og ungdom hadde sannsynligvis lite effekt på å motvirke underrapportering.

Vurdering

Forfatterne mener at sammenhenger mellom medikamentadministrasjon og legemiddelreaksjon er vanskelig å forklare. Større helsesentre bør derfor etablere profesjonell legemiddelovervåking med farmasøyter som er utelukkende satt til bivirkningsrapportering. Det vil sannsynligvis gi en mer nøyaktig beskrivelse og en bedre forståelse av årsak og konsekvens av bivirkninger hos barn. På denne måten vil en kunne få en bedre terapeutisk kontroll for å unngå legemiddelreaksjoner hos andre barnepasienter som mottar denne behandlingen.



www.audunrikardsen.com

Velkommen til Pediatredagene 2015 *Tromsø 21.-23. januar*

For første gang er det UNN-Tromsø sin oppgave å arrangere Pediatredager i januar. I mørketiden styrer vi unna Hurtigruta og kan by på et variert faglig program og trivelig sosialt samvær i byen. Vi har bestilt nordlys og stiller med snøgaranti.

Følg med på pedweb.no for endelig program og påmelding.

I forkant av Pediatredagene arrangeres også Introduksjonskurs for LIS-leger og SPISS-kurs. Se program og *egen påmelding* på legeforeningen.no

Velkommen til Tromsø!



Foto: Jan Fredrik Frantzen

Preliminært program:

Forkurs LIS leger

Allergi – praktisk tilnærming
Non-invasiv ventilasjonsstøtte hos barn etter nyfødtperioden

Interessegruppemøter

Nyfødt medisin

Resuscitering – hva er nytt i 2015?
Cerebral vevsoksymetri
Tarmmikrobiomet

Internasjonal medisin

HIV etter et tiår med antiviral behandling
Væskebehandling ved underernæring
"Helping babies breathe"

Barneonkologi

Pilocytisk astrocytom
Infeksjoner og vaksiner hos barn med kreft
Ungdom med kreft

Palliasjon av barn i Norge

Forskningsnytt fra Nord Norge

Frie foredrag



Norsk barnelegeforening

DEN NORSKE LEGEFORENING



Med Ingrid Grønlie for riktig bruk av legemidler til barn

AV LEIF BRUNVAND. BARNEHJERTESEKSJONEN, OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS



Legemidler til barn har alltid vært noe spesielt. Spesielle medisiner. Spesiell farmakokinetikk. Spesielle forhold ved administrasjon av legemidler til barn. Vekt som kan variere fra mindre enn 500 gr. til over 100 kg. En organisme i konstant vekst og utvikling. Store muligheter for feildosering og bivirkninger. Det er åpenbart behov for spesielle kjøreregler. Barne-medisin har behov for kyndig veiledning og hjelp. I Norge har vi vært så heldige at vi har hatt en spesielt engasjert og aktiv barnefarmasøyt. Ingrid Grønlie. Hun har vært et unikum. En norsk barnefarmasi mor. Med utgangspunkt på Haukeland har hun i årtier banket inn farmasøytiske poeng og oppskrifter på bruk og blandbarhet. Gjort tilgjengelig for alle norske barneleger i barnelegeforeningens legemiddelveileder. Lært oss opp via Nettverket for legemidler til barn, som hun var med på å etablere sammen med legeforeningen og som hun har preget siden oppstarten ved Haukeland. Har du vært inne på <http://www.helsebiblioteket.no>? Også der har Ingrid satt spor. BNF for Children er gratis tilgjengelig for alle i Norge. Hvem fikk det igjennom? Ikke uten kamp. Heller ikke Norden har unngått Ingrid idet hun har vært en av initiativtagerne til Scandinavian Paediatric Pharmacist Group. I 2005 ble hun hedret med tittelen «Årets Farmasøyt». På årets Farmasidager ble hun hedret med utmerkelsen «det giftige kors- Crux venenifera» som er den høyeste utmerkelsen innen norsk farmasi. Nå går hun av med pensjon. Hun oppleves som en lavmælt og hyggelig person som man ikke skulle tro hadde særlig innflytelse. Sant?

Terje Alsaker tidligere overlege ved Barneklivikken på Haukeland sier:

Ingrid er avgjort en av de viktigste personene vi har hatt på Barneklivikken, og hennes innsats for å bedre alle sider ved håndteringen av legemidler til barn kan knapt verdsettes høyt nok. Hun er et fantastisk menneske å arbeide sammen med. Barneklivikken i Bergen hadde både faglig og menneskelig vært et helt annet sted uten Ingrid. Hun er verdens mest hjelpsomme person, har mange kontakter og står på når vi har problemer eller usikkerhet rundt legemidler; interaksjoner og blandbarhet. Hun har i alle år hatt en slags ubetalt vakt for Barneklivikken og kunne kontaktes på de underligste tider.

Hun tok initiativet til og fikk gjennomført en modernisering og systematisering av alle medisinrommene. Hun var først i landet med blandetabeller for barn, et betydelig pasientsikkerhetstiltak og som vi har hatt stor glede av på nyfødtavdelingen og senere også på større barn. Hun startet en systematisk undervisning i legemiddelhåndtering for sykepleiere (lenge før det forelå MTU krav) og etterhvert også for alle nye leger. Hun har vært en sentral person i beregning av individualiserte parenterale løsninger.

Anne Berit Walter, tidligere seniorrådgiver i Helse-direktoratet, nå studieleder i farmasi ved Høyskolen i Oslo og Akershus har dette å si om Ingrid:

Jeg ble kjent med Ingrid i forbindelse med opprettelsen av Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Ingrid var en av initiativtagerne til etableringen av nettverket, og hun har vært med som nestleder fra start. Ingrid har sammen med

den øvrige ledelsen bygget opp et unikt nettverk med et tverrfaglig fokus. Nettverk-strukturen var viktig for å få med både primær- og spesialisthelsetjenesten. Ingrid har vært opptatt av at de ulike helseprofesjonene kan arbeide sammen og bli bedre ved å dele informasjon og kunnskap med hverandre. Ingrid har en egen evne til å få frem de ulike mulighetene. Med sitt faglige engasjement, behagelige vesen kombinert med en spesiell gjennomslagsevne, har hun bidratt til at Nettverket har blitt anerkjent og oppnådd viktige mål. Jeg ser med stor glede tilbake på samarbeidet med Ingrid og resten av Nettverket.

Siri Wang fra Statens Legemiddelverk og EMAs pædiatriske komite sier:

Gjennom mitt snart tjue års samarbeid med Ingrid, har jeg lært henne å kjenne som en svært kunnskapsrik, faglig nysgjerrig og positiv person. Hun har respekt for andres arbeid og kompetanse, noe som gjør henne til en god nettverksbygger. Med sin allsidige kunnskap, lange erfaring og misunnelsesverdige gode hukommelse er hun en uvurderlig samarbeidspartner. I en periode der legemiddelmyndighetene i hele Europa har hatt økende fokus på legemidler til barn har Ingrid har vært en utrolig viktig støttespiller og samarbeidspartner for oss som har arbeidet med dette i Legemiddelverket. En grundig, entusiastisk, hjelpsom og faglig sterk edderkopp!

Per Nydert, Apoteker, Karolinska universitetssykehus og ordfører for Scandinavian Paediatric Pharmacist Group (SPPG) sier:

1999 träffade jag för första gången Ingrid på en tågresä till Derby i England på väg till NPPGs möte (Neonatal and Pediatric Pharmacist Group) och jag fick en fantastisk förebild. Tänk att det fanns en apotekare i Skandinavien som hade sådan djup kunskap om klinisk barnfarmaci. År 2001 fick vi möjligheten att se Ingrids väl uppbyggda praktik i Bergen och lade grunden för SPPG (Scandinavian Paediatric Pharmacist Group). 13 år senare har vi träffats årligen och ständigt imponerats av en tydlig, stark drivkraft med en vetenskaplig och pragmatisk grund men också med en humoristisk glimt i ögat. Ingrids betydelse för barnfarmacin och för oss farmaceuter inom samma område är och kommer fortsätta vara enormt stor.

Ingrid startet sin praksis på Barneklivikken i 1992. Hun samarbeidet tidlig med barnelegene på Barneklivikken. Det dreide seg bl.a. om produksjon av standardiserte fortynningsvæsker til nyfødte (en ide som kom fra Per Finne i 1976 for Lanoxin) og om produksjon av standardisert parenteral ernæring til nyfødte (sammen med Trond Markestad). I januar går hun av med pensjon. Vi har stilt henne noen spørsmål.

Ingrid, hvilken enkeltsak synes du har vært viktigst i alle år disse årene?

– Det må være samarbeidet i 2005 med Barnelegeforeningen om initiativ overfor Sosialkomiteen ved behandling av forrige Legemiddelmedling. Dette resulterte i at Stortinget ba regjeringen om å opprette et nasjonalt tverrfaglig kompetansenettverk for legemidler til barn. Det tok tid, - oppdraget



Ingrid Grønlie mottok gave fra NPPG (Neonatal and Paediatric Pharmacist Group) for hennes deltaking i NPPG siden 1999, og for at hun var med å starte SPPG (Scandinavian Paediatric Pharmacist Group) i 2001. Bildet er tatt i Nottingham i november 2014.

om å starte pilot kom i 2008. Nettverket ble etablert i 2009. I den forbindelse fikk vi også Helsedirektoratet til å finansiere BNF for Children, en sak vi også hadde arbeidet for siden 2005. Siden har det vært en stor glede å være med å bygge opp Nettverket.

Er det flere uløste saker du brenner for som barnefarmasøyt?

– Ja, flere refusjonssaker vi tok opp i 2004 er ennå ikke på plass! Det gjelder innføring av forhåndsgodkjent (automatisk) refusjon av virkestoff til barn for legemidler som har forhåndsgodkjent refusjon til voksne, f.eks. kaptopril mikstur, - enten den er apotekfremstilt eller importert. Legemiddel-forskriften ble endret slik at dette ble mulig i 2011, kanskje bl.a. etter påtrykk fra oss, - men det er fremdeles ikke på plass! Myndighetene hevder det skyldes tekniske problemer med refusjon av flytende legemidler i E-reseptsystemet.

Refusjon av perorale sprøyter ble også tatt opp i 2004. Det er endelig flyttet til blåreseptforskriften. Den skal være på plass i løpet av 2015! Men det tok 11 år...

Også er det krav til dokumentasjon av effekt for å få refusjon. Nettverket har sammen med Barnelegeforeningen gitt høringsuttalelse til blåreseptforskriften. Her har vi bedt om at nasjonale/internasjonale veiledere fra fagmiljøene, legemiddelhåndbøker for barn og behandlingsprotokoller innen onkologi unntaksvis skal gjelde som dokumentasjon for refusjon hos HELFO av legemidler som brukes utenfor godkjenning, i mangel på randomiserte kontrollerte studier (RCT) hos barn. I dagens blåreseptforskrift må dokumentasjonen være publisert i medisinske tidsskrift. Det må foreligge RCT av tilstrekkelig kvalitet. Det er svært uheldig overfor foreldrene når HELFO avslår refusjon med begrunnelse at bruken ikke er godt nok dokumentert. Vi mener at dokumentasjon som er

“

Jeg ønsker inderlig at flere farma-søyter får sjansen til å arbeide som jeg, i full stilling og integrert i miljøet.

vurdert som faglig forsvarlig grunnlag for behandling også skal være grunnlag for refusjon.

Jeg ønsker inderlig at flere farmasøyter får sjansen til å arbeide som jeg, i full stilling og integrert i miljøet. Det er viktig for å kunne følge opp saker fra legemiddelutvalgene i barneavdelingene, og samarbeide med sykepleiere og leger i det daglige arbeid. Det dreier seg om systemer for legemiddelhåndtering som ivaretar pasientsikkerhet, i tillegg til å skaffe informasjon om bruk utenfor godkjenning, det være seg indikasjon, dosering eller manipulering av formuleringer til voksne ved administrering.

Hva skal du gjøre når tiden på Barneklubben er over?

– Jeg har flere hobbyer, og gleder meg til å kunne være mer sammen med barn og barnebarn som bor i Trondheim og Oslo. Jakt og fuglehunder er viktig i vår familie. Jeg jakter ikke selv, men heier på mann, sønn og barnebarn, og tar min del av det som følger med hunder i huset. Vi har hytte i Hardanger og Valdres, der er det nok å henge fingrene i, det skal bli deilig å kunne dra etter vær og føreforhold, uavhengig av ferie! Og så skal jeg tenke på alle gode år på Barneklubben i et fantastisk miljø, men jeg kommer til å savne den daglige kontakten.

Har du et godt råd til oss barneleger når vi går inn mot 2015?

– Fortsette å være gode samarbeidspartnere! Dere er gode på tverrfaglighet. Bruk farmasøytene, de er tilgjengelige på apoteket, selv om de ikke har stilling eller bare en mindre bistilling på barneavdelingene. Bruk hjemmesiden til Nettverket, og abonner på nyhetsbrev!

Sluttkommentar?

– Tusen takk for alt godt samarbeid!

God symptomlindring Velfungerende mage God smak og lukt

Pepticate bygger på 30 års forskning på brystmelk og er et dokumentert velfungerende produkt som gir god symptomlindring for barn med kumelkallergi.^{1,2} Pepticate inneholder en veldokumentert prebiotisk kostfiberblanding som gir lignende effekt som brystmelkens kostfibre. Avføringen blir myk og tarmfloraen lik den hos ammede spedbarn.³

Pepticate gir rask tilvenning da den smaker og lukter mer som en vanlig morsmelkerstatning.⁴ Barnet får i seg den næringen det trenger og overgangen til melkeprodukter går lettere når allergien er forsvunnet.

Mer informasjon om kumelkallergi og våre allergiprodukter finner du på www.kumelkallergi.no og www.nutricia.no

Små melkeallergikere ♥ **Pepticate**



Nutricia støtter WHO koden om at morsmelk er spedbarnets beste føde.

Pepticate er et næringsmiddel for spesielle medisinske formål. Skal brukes under medisinsk tilsyn etter nøye vurdering av øvrig ernæringsbehandling, inkludert amming.

Pepticate

– med brystmelken som forbilde

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Pediatric pharmacotherapy and its unique challenges: Amalgamation of Professionalism and Emotional Quotient (EQ)

Pharmacotherapeutics in children follows the same principles as pharmacotherapy for adults (1); and focuses primarily on the physiology of the children as well as the pharmacology of the medications. Children react to medications differently i.e., incomplete absorption, distribution, metabolism and excretion, causing increased or decreased efficacy or safety (2).

KEIVAN AHMADI^{1,2}; STEFAN KUTZSCHE³. ¹DEPARTMENT OF PHARMACY PRACTICE, SCHOOL OF PHARMACY, INTERNATIONAL MEDICAL UNIVERSITY (IMU), KUALA LUMPUR, MALAYSIA. ²GLOBAL PUBLIC HEALTH, SCHOOL OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES, MONASH UNIVERSITY, SUNWAY CAMPUS, SELANGOR, MALAYSIA. ³IMU CENTRE FOR EDUCATION (ICE), INTERNATIONAL MEDICAL UNIVERSITY (IMU), KUALA LUMPUR, MALAYSIA

One may, reasonably, argue that the use of therapeutic agents in children is challenging clinically and psychologically. Until recent years, children were not allowed to be recruited as study subjects in the clinical trials (3). Therefore, extrapolating the medication dosage regimens to cater for the therapeutic needs of children has been rather a mathematical, and not necessarily a clinical approach.

Medication taking behavior in children is an integral component of pediatric pharmacotherapy. The inability to adhere to the medication(s) that treat chronicity in children could be one of the main reasons for the therapeutic failure (4). To achieve therapeutic success in [younger] children, however, parents as the caregivers play a crucial role. Understanding the benefits of the drugs and the importance of concordance to medication would determine the adherence to the regimen (5). In the pediatric population, the parent(s) or caregiver(s) should understand and acknowledge the importance of compliance to the medica-

tions (5–7). Therefore, it is important to empower the parents, as the caregivers, by educating them about the therapeutic agents and their possible side effects. Questions may arise that who should educate the parents and how?

In the process of professionalization, healthcare professionals, constantly acquire the knowledge and skills of their profession to provide high quality care to their clients, patients, and in general the members of the society (8). The provision of care to children, however, could be more challenging because the healthcare professional should: a) ensure the safety and efficacy of the medication; b) build the trust and convince the parents on the safety profile of the therapeutic agent; c) understand and acknowledge the parents' concerns; and d) constantly educate the parents and children on the importance of compliance.

Care for children with chronic diseases, is an emotional and draining task for the parents and/or caregivers (9). Healthcare professionals, therefore, have to under-

It seems that pediatric pharmacotherapy needs to be complemented and triangulated with professionalism and psychology.



Doctors' consultation with a child and her parents. Photo: Stefan Kutzsche. Parents have given consent.

stand and empathize with the emotions of parents in order to build rapport with them. In order to empathize with someone and get connected at some emotional levels, one needs to have high emotional quotient (EQ); and not necessarily high intelligence quotient (IQ).

It seems that pediatric pharmacotherapy needs to be complemented and triangulated with professionalism and psychology. Unless the right medication is selected; and unless the healthcare professional understands and empathizes with the parents and/or caregivers; and unless the parents and/or caregivers are convinced on the efficacy and safety of the medication; and unless the parents and/or caregivers are directly involved in the therapy, the pediatric pharmacotherapy might not produce the desired outcomes.

References:

1. Casavant M, Griffith J, Brunton L. *Pediatric Pharmacotherapy Part 1: The History of Pediatric Drug Therapy: Learning from Errors, Not Trials*. Goodman & Gilman Online Updates [Internet]. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011 [cited 2014 Oct 10]. Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=1001636>
2. Benavides S, Nahata M, Chicella M, Condren M, Eiland E, Hagemann T, et al., editors. *Pediatric Pharmacotherapy*. Lenexa, KS: American College of Clinical Pharmacy; 2013. 910 p.
3. WHO | Clinical Trials in Children [Internet]. WHO. [cited 2014 Oct 24]. Available from: <http://www.who.int/ictcp/child/ethics/en/>
4. Leickly FE, Wade SL, Crain E, Kruszon-Moran D, Wright EC, Evans R.

- Self-reported adherence, management behavior, and barriers to care after an emergency department visit by inner city children with asthma. *Pediatrics*. 1998 May;101(5):E8.
5. Iio M, Ohya Y, Morisawa Y, Watanabe H, Narita M, Futamura M, et al. Factors influencing parental medication adherence in pediatric asthma. *Arerugi*. 2011 May;60(5):593–603.
 6. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammerer B, Sirois PA, et al. Predictors of Adherence to Antiretroviral Medications in Children and Adolescents With HIV Infection. *Pediatrics*. 2006 Dec 1;118(6):e1745–e1757.
 7. McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication Adherence in Pediatric Asthma: Reasoning, Responsibility, and Behavior. *J Pediatr Psychol*. 2003 Jul 1;28(5):323–33.
 8. Savage DA. *The Professions in Theory and History: the Case of Pharmacy* [Internet]. EconWPA; 1994 [cited 2013 Jun 17]. Report No.: 9406001. Available from: <http://ideas.repec.org/p/wpa/wu-wpio/9406001.html>
 9. Fuentes C, Herskovic V, Heysen J, Tentori M. Towards a Technology for Caregivers' Emotional Expression and Self-reflection. In: Urzaiz G, Ochoa SF, Bravo J, Chen LL, Oliveira J, editors. *Ubiquitous Computing and Ambient Intelligence Context-Awareness and Context-Driven Interaction* [Internet]. Springer International Publishing; 2013 [cited 2014 Oct 23]. p. 143–50. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-03176-7_19

Farmasøyten i det tverrfaglige teamet på en barneavdeling

Farmasøyten er blitt en del av det tverrfaglige teamet på mange sykehusavdelinger i Norge. Også en del barneavdelinger har «sin egen farmasøyt» som jobber direkte på pasientnivå, i tillegg til oppgaver på systemnivå. Det tar tid å finne sin plass på avdelingen, men det er sjelden mangel på utfordringer og dagene er aldri like. Farmasøyten har en annen vinkling enn leger og sykepleiere på legemiddelhåndteringen, og sammen kan vi alle bidra til å kvalitetssikre legemiddelbehandlingen av barna.

CATHRINE KJELDBY-HØIE. PROVISORFARMASØYT OG MASTER I KLINISK FARMASI. REGIONAL REPRESENTANT FOR HSØ I NETTVERKETS STYRINGSGRUPPE.

Farmasøyter har lenge bistått sykehuset med rådgivning på systemnivå, blant annet:

- Revisjon av legemiddellagre
- Utarbeidelser av prosedyrer for legemiddelhåndtering
- Rådgivning med hensyn til utblanding av legemidler
- Innsparingsforslag innen legemiddeløkonomi
- Logistiske systemer for optimal drift av legemiddellager

En stor endring har skjedd det siste tiåret og de kliniske farmasøytene tilbringer nå store deler av arbeidsdagen sin på sykehusavdelingen, i direkte kontakt med annet helsepersonell, pasienter og foreldre.

Hva kan farmasøyten bidra med i din kliniske hverdag?

I illustrasjon 1 sees de vanligste oppgavene en klinisk farmasøyt kan utføre.

Den sentrale delen av farmasøytens oppgaver på pasientnivå tar utgangspunkt i legemiddelgjennomganger. Pasientkurver gjennomgås, journaler og

lab svar leses for så å kunne diskutere legemiddelrelaterte utfordringer i det tverrfaglige teamet, blant annet:

- Optimale doser
- Aktuelle interaksjoner
- Legemiddelmonitorering

- Bivirkninger (er de meldepliktige?)
- Legemiddelhåndtering
- Administrasjonsrelaterte utfordringer
- Reseptutfordringer
- Bestilling av legemiddel/vare



Illustrasjon 1: De vanligste oppgavene en klinisk farmasøyt kan utføre

I tillegg til kvalitetssikring mens pasienten er innlagt på sykehuset, kan farmasøyten bidra til at overgangen til lokalsykehus/hjemmet skjer på en sømløs måte. Det kan bestå i å forsikre seg om at mottakende sykehus har de legemidlene barnet står på for å unngå opphold i behandlingen. Et par dagers forbruk av uregistrerte tabletter eller apotekprodusert mikstur dispensert på en permisjonsflaske, sendes med fra eget medisinerom slik at det holder til lokalsykehuset har klart å skaffe dem. Ved utskrivning til hjemmet kan farmasøyten oppklare eventuelle mangler med resepter eller refusjon, samt kontakte pasientens lokalapotek for å forberede dem.

De kliniske farmasøyter som jobber på barneavdelinger er rådgivende overfor ledelsen og er knyttet til *Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn (Nettverket)* gjennom legemiddelutvalg. Noen steder er disse legemiddelutvalgene opprettet som Legemiddelkomiteens underutvalg for legemidler til barn på sitt sykehus. Denne organiseringen er unik, og barneavdelingen drar nytte av dette ved at farmasøyten tar kliniske problemstillinger fra hverdagen med seg og diskuterer dette på systemnivå. Dette kan resultere i utarbeidelse av felles prosedyrer, undervisningsopplegg, samkjøring av praksis, samt utveksling av erfaring med andre farmasøyter på andre barneavdelinger i Norge.

Hvilket samarbeid har sykepleieren og farmasøyten?

Leger og sykepleiere har ulikt samarbeid med farmasøyten. Sykepleiere har ofte administrasjonsrelaterte spørsmål til farmasøyten, som blant annet:

- Intravenøse legemidler: Hvordan skal intravenøse legemidler gis til pasient: kan legemidlet gis perifert, kan to legemidler gå sammen i y-sett.
- Perorale legemidler: Kan tablettene knuses? Hvilke alternativer har vi når det oppgis i Felleskatalogen at miksturdosen skal blandes ut i 60 ml vann og etterskylles med det dobbelte (væskeregnskapet går da fort på plussiden uten en eneste kalori for de minste)
- Oppbevaring og holdbarhet: Kan intravenøs væske i et hetteglass spares

og gis ved neste doseringstidspunkt? Hvordan og hvor lenge kan restene oppbevares?

- Legemiddelkonsentrasjon: Når skal blodprøve tas for monitorering av legemiddel-konsentrasjon?
- Håndtering av legemidler: Hva slags beskyttelsestiltak kreves for håndtering av teratogene legemidler ved graviditet?

Farmasøyten er avhengig av informasjon fra sykepleieren om pasienten tilstand for å kunne gi gode anbefalinger. Eksempler på dette kan være informasjon om barnet er plaget av kvalme slik at per oral administrasjon blir vanskelig, hvor mye væske barnet kan klare å



Denne organiseringen er unik, og barneavdelingen drar nytte av dette ved at farmasøyten tar kliniske problemstillinger fra hverdagen med seg og diskuterer dette på systemnivå.

svelge dersom vi kan slemme en tablett i vann og gi legemiddelet som flytende formulering, eller observasjoner av uventede effekter etter oppstart av nytt legemiddel som farmasøyten kan utrede om skyldes en legemiddelinteraksjon eller en bivirkning.

At farmasøyten er til stede på posten er avgjørende for at sykepleierne skal spare tid på selv å lete etter informasjonen, i alle fall inntil de har vendt seg til hva de kan bruke farmasøyten til slik at det er blitt en selvfølge at de caller eller ringer for å få råd.

Hvilket samarbeid har legen og farmasøyten?

Previsitten egner seg ofte for å ta opp legemiddelrelaterte problemer med legen. Her oppstår gjerne diskusjoner om overgang fra intravenøse til per orale legemidler, behovet for fortsettelse av antibiotikaprofylakse, aktuelle klinisk relevante interaksjoner, forordning av blodprøve for monitorering av legemiddelkonsentrasjon for legemidler med smalt terapeutisk vindu, oppklaring med henhold til unøyaktig kurveføring, administrasjons-utfordringer med henhold til uegnet formulering eller doser som ikke lar seg administrere nøyaktig med den formuleringen/mengden legemiddelet kommer i (Eksempel: hvordan få gitt 4 mg Nexium eller 750 E med Fragmin?). Ettersom Norge har få markedsførte legemidler tilegnet barn (eksempel: miksturer) er det også stadig spørsmål om å utrede hva som kan skaffes fra utlandet, evt. hva sykehusapoteket kan lage.

Direkte pasientkontakt

Noen få kliniske farmasøyter har begynt med legemiddelsamtaler med barn/foreldre. Det kan virke som det er en stor terskel fra det å snakke med pasienter i et apotek til det å ha samtaler med pasienter på sykehusavdeling. Hovedårsaken er at den farmasøytiske grunnutdannelsen til nå ikke har inneholdt slik praksis. I den erfaringsbaserte masteren i klinisk farmasi inngår dette slik at man i alle fall har fått prøvd seg på en legemiddelsamtale før man «får sin egen pasient». Det er mange aspekter ved legemiddelbruken som kan være aktuell å snakke med barnet/foreldre om og deres fokus kan være langt fra det man forventet seg. Det kan derfor være nyttig å benytte *Nettverkets* informasjonsark om aktuelt legemiddel som utgangspunkt for å få med seg det viktigste i en legemiddelsamtale. Per nå er det utarbeidet informasjonsskriv for tre terapiområder (Se illustrasjon 2) og disse ligger ute på Nettverkets hjemmeside (www.legemidtilbarn.no). Ut på nyåret vil det komme 20 nye, bl.a. innen gastroenterologi, samt noen flere hjertepreparater. Disse er oversatt fra engelske skriv utarbeidet av *Medicines for children* i UK.



Illustrasjon 2: Nettverkets informasjonsskriv om legemidler til barn.

Innholdet i legemiddelsamtalen inkluderer en enkel forklaring om hvordan legemidlene virker, samt praktiske aspekter som det er nyttig at pasienten/foreldre er informert om (Se illustrasjon 3 for eksempel på spesifikt legemiddel-skriv):

- Finnes det mikstur eller må en knuse tabletter, hvis det siste er tilfelle hvordan gjøres det?
- Når skal legemidlet tas, og skal det tas med eller uten mat?
- Hva gjør man hvis barnet gulper eller kaster opp?
- Hvilke bivirkninger har legemidlet og er det noe som kan gjøres for å motvirke dem?
- Er legemidlet gratis, og betaler man for sprøytene som trengs for å trekke opp miksturen?

For barn/foreldre som har lite trening med legemiddelhåndtering kan det være nyttig å gi dem ett eller flere av de generelle skrivene Nettverket har

utarbeidet (se illustrasjon 2). Å ha med seg de aktuelle legemidlene til samtalen, samt å vise dem hvordan legemidlene skal administreres, kan gjøre det enklere for barn og foreldre. Hvis den ansvarlige sykepleieren har anledning til å bli med under samtalen, kan det virke betryggende for barnet når en fremmed i hvitt kommer inn, i tillegg til at sykepleieren ofte kan komme med utfyllende kommentarer ettersom han/hun kjenner barnet.

Undervisning av helsepersonell
Undervisning for sykepleiere og leger er også en oppgave farmasøyten utfører. Legemiddelregning er et tema som går igjen i sykepleieundervisningen, og nye interne prosedyrer på legemiddelhåndteringssiden er også aktuelt for leger. Opplæring i bruk av intravenøse blandekort, utarbeidet av Nettverket på oppdrag fra Barnelegeforeningen, er blitt gjennomført på alle sykehus med barneavdelinger her til lands, og ofte i samarbeid med fagsykepleier. Komprimerte undervisningsopplegg som

“
For barn/foreldre som har lite trening med legemiddelhåndtering kan det være nyttig å gi dem ett eller flere av de generelle skrivene Nettverket har utarbeidet (se illustrasjon 2).

egner seg på morgen- eller lunsjmøter kan ta for seg reseptrefusjon, kurveføring, narkotikaoppgjør, retningslinjer for knusing og deling av tabletter eller åpning av kapsler, årets bytteliste m.m.

Arbeidsoppgaver på systemnivå
For å oppnå optimal kvalitetssikring for pasienten, må de kliniske farmasøytene også fokusere på systemnivå. Dersom rutiner svikter her, vil det til syvende og sist svikte på pasientnivå også. Farmasøyten kan bidra i utarbeidelse av legemiddelrelaterte prosedyrer både på nivå 1 og 2. Eksempler på prosedyrer på nivå hvor det er naturlig at en farmasøyt bidrar inkluderer:

- Knusing og deling av tabletter, åpning av kapsler
- Kurveføring
- Håndtering av legemiddelavfall
- Forlikelighetstabeller
- Oversikt over når blodprøver skal tas i forbindelse med konsentrasjonsmåling av legemidler med smalt terapeutisk vindu

Informasjon om legemidler til barn

Kaptopril

Kaptopril er en såkalt ACE-hemmer som brukes mot høyt blodtrykk og hjertesvikt. Den demper stresshormonenes effekt på hjertet og nedsetter motstanden mot blodets gjennomstrømning i kroppen, slik at hjertets pumpearbeid blir lettere.

Ulike varianter av medisinen

Mikstur: Kaptopril 1 mg/ml og 5 mg/ml

Tabletter: Captopril® 12,5 mg, 25 mg og 50 mg

Hvordan medisinen skal tas

Dosering: Man starter vanligvis med en lav dose og øker gradvis over noen dager. Vanlig vedlikeholdsdose er ca. 1 mg/kg 3 ganger daglig.

Utblanding: Bruk ferdig mikstur. Tabletter kan knuses og løses opp i vann ved behov.

Til måltider eller ikke: Kan tas med eller uten mat, men bør i hovedsak tas likt hver gang for å oppnå likt opptak av medisinen.

De viktigste bivirkningene

Kaptopril er et trygt legemiddel som har vært i bruk i flere tiår. Den viktigste bivirkningen er at effekten kan bli for kraftig i oppstartsfasen, noe som medfører tendens til lavt blodtrykk og iblant også redusert nyrefunksjon. Vanligvis går det over av seg selv, men unntaksvis kan denne effekten bli så kraftig at man må avbryte behandlingen. Enkelte barn kan være plaget med tørrhoste eller kloe. Mer sjeldne bivirkninger er beskrevet i pakningsvedlegget. Dersom barnet ditt får mikstur kan du finne informasjon om bivirkninger ved å søke på www.felleskatalogen.no og lese under pasientinformasjon om tablettenes nevnt i dette skrevet.

Kontakt lege

- Dersom du har vedvarende problemer med medisinerer av barnet ditt
- Dersom barnet har fått for mye kaptopril
- Dersom du mistenker bivirkninger

Praktiske opplysninger:

Oppbevaring og holdbarhet: Kaptopril tabletter og mikstur skal oppbevares i romtemperatur, på et tørt sted. Holdbarheten på tablettenes angitt på pakningen. Miksturen er holdbar i 1 måned etter at den er åpnet, men ikke lenger enn holdbarheten angitt på flasken.

Resept: Kaptopril tabletter fås på blå resept. Miksturen fås ikke automatisk på blå resept, men legen vil søke Helfo om godkjenning. Sykehusapoteket ved det sykehuset behandlingen har startet kan levere ut for en måneds forbruk på blå resept, mens søknaden er til behandling.

Kontroll: De første dagene etter oppstart og doseøkning er det aktuelt med kontroll av blodtrykk og blodprøver. Noen ganger, særlig hos små barn, velger man å starte behandlingen på sykehus.

Annet: Effekten av kaptopril kan påvirkes av andre legemidler, og noen kombinasjoner frarådes. Dette bør vurderes før man starter med andre medisiner. Det gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler/kosttilskudd du gir barnet.

For generelle råd når barnet skal ta medisiner se www.legemidtilbarn.no/legemiddelskriv.

Version 1, januar 2013. Informasjonen revideres innen januar 2016.

Informasjonen er utarbeidet av en tverrfaglig gruppe ved Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus. Legemidler kan bli brukt på ulike måter hos ulike pasienter. Skrivene er derfor veiledende og det er viktig at du kontakter lege eller apotek ved usikkerhet om barnets legemiddelbruk. Tilbakemeldinger på innholdet i disse brosjyrene kan rettes til redaksjonskomiteen i Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn, legemidtilbarn@helse-bergen.no.



“
Å innføre en ny fagperson i det tverrfaglige teamet kan by på profesjonskamper. Inntrykket til nå er dog at de kliniske farmasøytene som jobber med barn, har blitt godt mottatt i teamet.

Illustrasjon 3: Eksempel på et informasjons-skriv om et spesifikt legemiddel.

Gode apper

AV BENDIK LUND. BARNELEGE VED BARNE- OG UNGDOMSKLINIKKEN, ST. OLAVS HOSPITAL OG ANDERS BJØRKHAUG, REDAKTØR PAIDOS



DRUG DOSES som app - Et nyttig supplement

Utvikler: Oliver Karam

Sist oppdatert: 23.10.2014

Tilgjengelighet: iPhone, iPad, ipod touch, Android

Pris: Ca kr 100+ evt. tilleggsfunksjon

Vi har hatt «DRUG DOSES» (Frank Shann, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia) i papirutgave ved vår klinikk i lengre tid. Oppslagsverket er et hefte i lommeformat og inneholder anbefalte doseringer av de vanligste systemiske medikamentene brukt i sykehus til voksne og barn samt en del ekstra tabeller og formler.

Tilgjengelighet

En digital utgave av heftet foreligger nå som app (undertegnede litt treg som ikke har sett dette før nå...). Jeg var nysgjerrig på funksjonaliteten og lastet ned app'en for en snau hundrings (Android).

Funksjon

App'en har seks funksjonaliteter: 1) Drug Doses, 2) Code Blue, 3) PICU guidelines, 4) PedCalc, 5) Lab results, og 6) Cardiac Database. «Drug doses» har en grei søkefunksjonalitet for de vanligste medikamenter. Du får vite anbefalt dosering



(f.eks. morfin) og for noen medikamenter anbefalt indikasjon (adrenalin ved hhv. astma og anafylaksi), men det er ingen informasjon om bivirkninger, interaksjoner, overdosering, etc. Anbefalingene skiller som regel ikke mellom barn over og under 1 mnds alder slik som det ofte gjøres i NBFs veiledere (f.eks. hypertensjonsbehandling og dosering av propranolol). Katalogen har også en «Favorite»- og en «History»-fane som gjør det enda lettere å finne tilbake til tidligere oppslag. «Code Blue» inneholder 11 medikamenter til bruk ved anestesi og i akutsituasjoner hvor man enkelt taster inn pasientens vekt og får automatisk dosering av alle medikamentene i ett skjerm bilde. «PICU guidelines» inneholder 67 kapitler om alt fra analgesi og sedering til ventilasjon, kort sagt en minilære bok i barneintensiv medisin. Må betale ekstra for tilgang. Denne funksjonen er ikke testet av undertegnende. «Ped Calc» inneholder mange formler til hjelp i utregning av for eksempel BMI, kroppsoverflate, kreatinin-clearance og tubestørrelse. Inneholder enkelte avsnitt som må kjøpes ekstra. «Lab Results» inneholder referanseverdier for de vanligste blod- og urinprøver. Her kan det være måleenheter som vi ikke er vant med i Norge. «Cardiac Database» er en kortversjon av et kardiologisk oppslagsverk, antageligvis mest beregnet for anestesi-personell ved hjerteoperasjoner.

Konklusjon

Drug Doses app'en er et nyttig supplement i den kliniske hverdag når man trenger en lett tilgjengelig «huskelapp» for medikamentdosering, men det krever at man har relativt god oversikt over medikamenter og indikasjoner. Man må være obs på innholdets begrensninger og spesielle norske terapianbefalinger som kan avvike fra det som anbefales i app'en. Jeg savner også informasjon om hvilke kilder som er brukt.



RELIS som app

Utvikler: Leif Erik Skjeltan

Sist oppdatert: 12.08.2013

Tilgjengelighet: Android, iPhone, iPad

Pris: Gratis

RELIS er et kjærkomment verktøy i arbeidsdagen. For barnelegen kanskje spesielt viktig, i en hverdag der gode oppslagsverk på doseringer, bivirkninger og bruk ved graviditet og amming ofte er mangelfullt. RELIS som app for smarttelefoner og nettbrett øker tilgjengeligheten.

Funksjon

RELIS annonserte ved lanseringen følgende funksjoner:

- Søke i vår Database og lese saken direkte fra applikasjonen
- Sende oss spørsmål
- Få kontaktinformasjon og ringe direkte fra oversikten
- Lese nyhetsstrømmen vår som inneholder alle våre artikler fra relis.no

Tilleggsfunksjon for iPad er en oversiktlig delt visning i nyhetsfeed og søk med liste til venstre og sak til høyre. RELIS appen er enkelt oppbygd, med en relativt enkel søkemotor. Det er en enkel 4-delt meny i bunn for søk,



stille spørsmål, RSS feed og kontaktinfo. En skal ha full tilgjengelighet i søk i databasen, med mer en 20.000 tilgjengelige spørsmål og svar. Det er også en bra tilgjengelighet ved at en kan stille spørsmål gjennom applikasjonen. Jeg savner imidlertid en bedret søkemotor, både i databasen og nyhetsfeed. Der er foreløpig ikke mulig å skille ut søk på kategorier, og en får ikke oversikt over antall treff. Søker en på et velkjent preparat (f. eks. Acetylsalisylsyre), får man en bra lang liste. Likevel er jeg ikke sikker på om jeg fikk like mange treff som i databasen (676 treff). Søkemotoren gir heller ikke "autofill", som nettversjonen har, og staver man feil, får man ingen treff. Jeg savner også en søkefunksjon i nyhetsfeed. En får et inntrykk av at dette vil utbedres på sikt når en leser på RELIS sine nettsider. Sist men ikke minst; når en finner en flott artikkel, hadde det vært bra å kunne delt den via epost, airdrop eller skrive den ut.

Konklusjon

RELIS som app blir et flott tilgjengelig verktøy i den kliniske hverdagen, i hovedsak av sin nære tilgjengelighet. Denne appen tror jeg på sikt vil for min del bli like mye brukt som Drug doses og Felleskatalogen. Brukervennligheten må imidlertid forbedres gjennom bedret søkemotor og delingsfunksjoner.

British National Formulary for Children (BNF-C)

AV INGRID GRØNLIE. SYKEHUSFARMASØYT, BARNEKLINIKKEN I BERGEN. NESTLEDER I NETTVERKET



Forfattere/utgiver/produksjon

BNF-C er en britisk produsentuavhengig legemiddelhåndbok. Paediatric Formulary Committee er ansvarlig for innholdet, og består av representanter fra helsemyndighetene og de store medisin- og farmasifaglige organisasjonene i Storbritannia. En redaksjon er ansvarlig for utarbeiding av tekst og oppdateringer, basert på ny forskning/informasjon, og oversendes eksperter for kommentarer før de blir lagt frem for komiteen for godkjenning.

BNF-C kan sammenliknes med Norsk Legemiddelhåndbok, og er bygget opp på samme måte, med terapikapitler, generelle kapitler og preparatomtaler. Den inneholder opplysninger om bruk av godkjente og ikke-godkjente legemidler, og bruk av ikke-godkjent indikasjon, dosering og administrering. Dette i motsetning til Felleskatalogen, som kun inneholder godkjente indikasjoner og doseringer, basert på firmaenes godkjente preparatomtale.

Innholdet er basert på litteratur, best practice guidelines og et nettverk av kliniske eksperter, i tillegg til informasjon fra firmaene utover det som fremkommer i deres godkjente preparatomtaler. Lokale legemiddelhåndbøker på britiske barnesykehus har også dannet grunnlag for anbefalingene. BNF-C utgis av BMJ Group, Pharmaceutical Press, RCPCH Publications Ltd.

Målgruppe

I introduksjonen presiseres det at BNF-C er beregnet på brukere med profesjonell kunnskap og ekspertise, og med forutsetninger for å bruke informasjonen i situasjonen for det enkelte barn, om nødvendig supplert med råd fra eksperter. Spesiell forsiktighet bør utvises ved bruk av ikke-godkjente legemidler eller bruk av godkjente legemidler på ikke-godkjente indikasjoner. Både leger, sykepleiere og farmasøyter har nytte av BNF-C.

Tilgjengelighet

Barnelegeforeningen arbeidet for at BNF-C

skulle være en del av Helsebiblioteket da det ble opprettet i 2005. Hittil har den vært finansiert av Helsedirektoratet, fra 2013 av Nettverket. Lenke til BNF-C finnes på Helsebiblioteket under Databaser, og på Nettverkets hjemmeside. BNF-C kan også kjøpes som bok fra Pharmaceutical Press: www.pharmpress.com. BNF-C online oppdateres hver måned etter ny bokutgave, og kumulativ oversikt over endringene finnes her.

BNF-C finnes som ekstern informasjonskilde i Helsedirektoratets elektroniske forskrivningsmodul.

Oppbygging

ATC systemet brukes ikke i Storbritannia, og BNF-C er delt inn i terapikapitler. For detaljer om bruk, se Nettverkets bruker-veiledning.

Erfaringer og bruk i Norge:

BNF-C brukes på de fleste norske barneavdelinger. Anbefalingene passer stort sett godt med norsk terapitradisjon. I noen tilfeller bør likevel norske terapianbefalinger være primærkilde for terapivalg, for eksempel antibiotikabruk. I Norsk Barnelegeforening (NBF)'s akutt- og generellveileder vil man kunne finne andre doseringer enn i BNF-C, dette grunnet norsk terapitradisjon. Lenker til BNF-C ligger imidlertid i veilederne, og peker rett til omtale av det enkelte legemiddel eller oversiktskapitler. Arbeidet med linking fra veilederne til BNF-C er utført av Knut-Helge Kaspersen, Nettverkets styringsgrupperepresentant i Nord, etter avtale med redaktøren av veilederne Claus Klingenberg, og Helsebibliotekets redaksjon.

Norsk Legemiddelhåndbok (NLH) lenker til NBF's veiledere der NLH ikke har omtale av terapiområder og legemidler til barn, på denne måten vil en også komme fra NLH til BNF-C, via NBF's veiledere.

Bruken er økende, fra ca 8500 treff i 2009, til 18 000 pr september 2014.

Historien om medikamentell behandling av sykdom hos barn

I denne artikkelen ønsker vi å ta et tilbakeblikk på uheldige hendelser i forbindelse med medikamentell behandling hos barn. Vi vil se på hvordan kravet til medikamentell behandling til barn har utviklet seg i den industrialiserte verden i nyere tid.

AV STEFAN KUTZSCHE ⁽¹⁾, AND KEIVAN AHMADI ^(2,3), ⁽¹⁾ INTERNATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, CENTRE FOR EDUCATION, ⁽²⁾ DEPARTMENT OF PHARMACY PRACTICE, SCHOOL OF PHARMACY, INTERNATIONAL MEDICAL UNIVERSITY (IMU), KUALA LUMPUR, MALAYSIA AND ⁽³⁾ GLOBAL PUBLIC HEALTH, SCHOOL OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES, MONASH UNIVERSITY, SUNWAY CAMPUS, SELANGOR, MALAYSIA

Medikamentell behandling av barn må følge samme prinsipper og retningslinjer som hos voksne. Pinlig nøyaktighet er påkrevet når det administreres medikamenter til barn fordi effekten av legemidler i forhold til barnets fysiologi, biokjemi, og vekst er annerledes enn hos voksne. Legens ansvar til å forskrive medikamenter til barn må alltid ses i sammenheng med plikten til å utøve forsvarlig legevirksomhet (Lov om helsepersonell). Et godt eksempel for de mange utfordringene er risikoen for etseskader ved bruk av klorheksidin til huddeinfeksjon til premature barn.

Barn har i stor grad falt utenfor utviklingen av nye medikamenter. Dag Bratlid konkluderte i en artikkel i 2005 at "om lag 80% av farmaka som brukes i behandlingen av nyfødte, 50% farmaka til barn som er innlagt sykehus og 30% av medikamenter gitt til barn i allmennpraksis, mangler grunnleggende studier av dosering, effektivitet og toksisitet." Preparater utenfor godkjent indikasjon kan kun anvendes etter medisinsk skjønn samt en nøye vurdering av de medisinske fordeler for barnet målt mot risiko for eventuelle bivirkninger. Valget må begrunnes i forhold til tilgjengelig vitenskapelig litteratur og evt. godkjente metodebøker. EU Direktivet 2001/20/EC regulerer klinisk utprøving av medikamenter til barn. Lovverket stiller strenge sikkerhetskrav til alle barn som deltar i evt. studier. På grunn av de komplekse etiske og praktiske forhold har forskningen med legemidler til barn begrenset seg til dyreeksperimenter. Kunnskapen baserer seg derfor på erfaringer fra dyreforsøk eller på medisinske feil istedenfor forsknings-basert viten.

« For a long time, the need of medication tailored for children has not been an issue, and as a consequence, drug therapy in children has fallen behind the modern standards of adult therapy». (6)



Flasker med Elixir Sulfanilamid. Photo: Wikipedia

Farmakologiske uhell og katastrofer hos barn

Diethylene glycole (DEG/frostvæske) Etter innføring av sulphanilamid mikstur til pediatrik bruk i 1937 mistet et hundretalls mennesker livet, de fleste var barn. Man valgte å bruke DEG som solvent fordi det var søt og fargeløs og hadde en sirupaktig konsistens. DEG metabolittene glycolsyre og oxalsyre er dessverre meget toksisk og forårsaker kvalme, oppkast, diare, kramper, dehydrering, metabolske forstyrrelser med acidose, nyre-, leversvikt og død. Tragedien gjentok seg i Nigeria i 1990, i Bangladesh i 1990 og 1992 og på Haiti i 1995-1996 etter man produserte acetaminophen for barn. Som hjelpestoff ved tilberedelsen av en mikstur brukte man glycerin som var kontaminert med DEG.

Sulphisoxalole En annen katastrofe skjedde i 1956. Nyfødte barn fikk sulphisoxalole og utviklet kjernikterus. Sulphisoxalole øker den frie bilirubinfraksjonen ved å oppheve plasmabindingen, noe som ikke var kjent før i 1956.

Thalidomide På slutten av 50 tallet og begynnelsen av 60 tallet, ble det født rundt 10 000 thalidomide barn i verden. Thalidomide skandalen er verdens største legemiddel skandale. Medikamentet ble trukket fra markedet i 1961/62. Det tok nesten fem år for å fjerne Thalidomide fra brukemarkedet. Dette er uakseptabelt. Lærdommen er at et medikament som har skadelige virkninger som står i misforhold til forventet effekt må umiddelbart stoppes.

Kloramfenikol I 1959 oppdaget man at for tidlig fødte og immature barn

Thalidomide

- Thalidomide var "vidundermedisinen" som ga "trygg og god søvn".
- Thalidomide var et sedativum som var godkjent for gravide kvinner og kunne redusere plagene som oppsto i forbindelse med svangerskapet (kvalme).
- Man var ikke klar over at thalidomide passerte placenta og kunne skade fosteret.
- Bruk av thalidomide i første trimester av svangerskapet hadde tragiske bivirkninger som f. eks. perifer nevritis .
- Thalidomide hadde irreversible effekter og førte til medfødte misdannelser hos tusenvis av barn.
- Barn som overlevde kunne være døv, blind, og presenterte med mange ulike misdannelser, mest av alle fokomeli.

reagerte på Kloramfenikol og utviklet symptomer som hypotermi, oppkast, cyanose, acidose og grå hudfarge. Bivirkningene skyltes barnas manglende kapasitet til hepatisk detoksifikasjon og renal utskillelse og fikk navnet "grey syndrome". I sjeldne tilfeller kan bruk av kloramfenikol føre til reversibel beinmargsdepresjon og aplastisk anemi. Medikamentet må doseres nøyaktig.

Benzylalkohol (BA) På 80 tallet fant man at benzylalkohol forårsaker neonatal "gasping syndrome". BA er delvis vannløselig (4 g/100 mL) og brukes som solvent pga en relative lav toksisitet i rotter med en LD 50 på 1.2 g/kg. BA er toksisk for nyfødte barn.

Syndromet viser seg gjennom metabolske forstyrrelser med acidose, respirasjons- og sirkulasjonssvikt, intrakranielle blødninger, kramper og død. Nyfødte barn metaboliserer benzylalkohol til benzoesyre som ved akkumulasjon er toksisk.

Propofol I nyere tid ble det rapportert dødstilfelle i forbindelse med bruken av hypnotikum Propofol i barneintensivmedisinsk bruk. Kjennskap til "Propofol infusjon syndrome" har ført til strengere indikasjonskriterier for og mer begrenset bruk over tid av Propofol hos småbarn. Propofol kan føre til alvorlig metabolsk acidose spesielt hos de minste pasientene (9).

Utprøving av medikamenter hos barn i USA, Europa/Norge

Før 1970 ble alle barn og gravide kvinner prinsipielt ekskludert fra klinisk farmakologiske studier. Senere fastsatte Belmont rapporten kravene til pediatrik forskning: "Children can be exposed to risks from research, and to greater risk if the research offers them potential benefit. Varying degrees of permission are required based on the balance of risks and benefits to which the child is exposed ..." For studier med minimal risiko er samtykke av en forelder tilstrekkelig, men begge foreldre må samtykke for at barn kan delta i studier med "mer enn minimal risiko". National Institute of Health i USA startet et arbeide som i 2002 resulterte i "Best Pharmaceuticals for children Act" som sier at utprøving av medikamenter som kunne tenkes anvendt hos barn også må omfatte barn i de kliniske utprøvingene dersom det ikke er sterke etiske og

Barnets sikkerhet

- Forordningen må være klar og signert av legen.
- Er du usikker må du spørre legen som har forordnet medikamentet.
- Når du skal gi et medikament til barn så må en kollega dobbeltsjekke at selve medikamentet er riktig, har riktig konsentrasjon, at dosen er korrekt før medikamentet gis.
- Du må signere at medikamentet er gitt med dato og klokkeslett. Kontrasignatur anbefales.
- Observer barnet etter at medisinen er gitt.
- Tilkall lege ved observert ADR.
- Rapporter og dokumenter avvik.

vitenskapelige grunner som taler imot. EU vedtok en liknende forordning i 2007. Målet var å utvikle flere godkjente legemidler til barn. I Norge fikk vi etablert et Nasjonalt Kompetansenettverk for legemidler til barn i 2009. Nettverket retter hovedfokus mot kliniske forhold og sikkerhetsaspekter ved legemiddelhandteringen til barn.

Litteraturanbefalinger

- Baum, C.R. (2008). *Examples of mass exposures involving the pediatric population*, in Jerrold B. Leikin; Frank P. Paloucek, *Poisoning and Toxicology Handbook* (4th ed.), Informa, p. 726
- Benegbi M. (2007) 45 years later... Where do we stand? *Can J Clin Pharmacol* 14(1):e37-e39; January 5, 2007
- Bratlid D (2005). Får barn riktige legemidler? *Tidsskr Nor Lægeforen*, 125, 3290-2
- Casavant, M., Griffith, J., & Brunton, L. *Pediatric Pharmacotherapy Part 1: The History of Pediatric Drug Therapy: Learning from Errors, Not Trials*. Goodman & Gilman Online Updates [Internet]. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011. Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=1001636>
- Friedman, E.A., Greenberg, J.B., Merrill, J.P., & Dammin, G.J. (1962). *Consequences of ethylene glycol poisoning. Report of four cases and review of the literature. The American Journal of Medicine* 32 (6): 891-902. doi:10.1016/0002-9343(62)90035-9. ISSN 0002-9343. PMID 13895244.
- Frobel, A.-K., & Läer, S. (2006). *Special features of pharmacotherapy in children. Tekst på tysk: Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Kindern. Apothekenmagazin* 24(07-08):168-175).
- Krasinski, K; Perkin, R; Rutledge, J (1982). *Gray Baby Syndrome Revisited. Clinical Pediatrics* 21 (9), 571-572. doi:10.1177/000992288202100910. PMID 7105617.
- Silverman, W. A., Anderson, D. H., Blank, W. A. & al. (1956). *A difference in the mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics* 18:61.
- Vasile, V.B., Rasulo, F., Candiani, A., & Latronico, N. (2003). *The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Medicine* 29 (9): 1417-25. doi:10.1007/s00134-003-1905-x. PMID 12904852.

Kilder fra www.

- The Belmont Report. *Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. DHEW Publication No. (OS) 78-0014* http://videocast.nih.gov/pdf/ohrp_appendix_belmont_report_vol_2.pdf
- <http://www.legemidlertilbarn.no/Sider/default.aspx>
- <http://www.legemidlertilbarn.no/Sider/Nyheter/2014/Klorheksidin-og-brannskade.aspx#sthash.NUReeD77.dpuf>
- National Institutes of Health. *NIH policies 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)*

Philosophiae doctor (PhD)

Paidos og Norsk barnelegeforening gratulerer

Doktor Sissel Jennifer Moltu forsvarte mandag 23.06.14 sin avhandling: "Enhanced nutrient supply to very-low birth-weight infants – Implications for early growth, electrolyte balance and urine metabolite profiles" ved universitetet i Oslo

Kort sammendrag av avhandlingen:

Svært for tidlig fødte barn som får økt tilførsel av viktige næringsstoffer vokser bedre i vekt og hodeomkrets under sykehusoppholdet i forhold til for tidlig fødte barn som får standard ernæringsbehandling. Samtidig krever dette nøye oppfølging av saltbalansen til barna. Dette kommer frem i avhandlingen *Enhanced nutrient supply to very-low-birth-weight infants – Implications for early growth, electrolyte balance and urine metabolite profiles* som barnelege og forsker Sissel J. Moltu har levert til Det medisinske fakultetet, Universitetet i Oslo. Bakgrunnen for studien er at svært for tidlig fødte barn oftere har dårlig vekst og kognitiv utvikling sammenliknet med fullbårne barn. Studier har vist at dette delvis skyldes suboptimal ernæring i nyfødtp perioden. Moltu og medarbeidere har studert betydningen av økt tilførsel av energi, protein, vitamin A og fettsyrene dokosaheksaensyre og arakidonsyre for vekst og sykdomsutvikling hos 50 barn med fødselsvekt mindre enn 1500 g. Særlig interessant var det at hodeomkretsen viste tydelig bedre tilvekst. Overraskende viste en planlagt interim analyse økt forekomst av infeksjoner i gruppen som fikk økt næringstilførsel i forhold til kontroll gruppen. Forskerne fant også at høy tilførsel av næringsstoffer påvirker konsentrasjonen av salter i blodet, spesielt kalium, fosfat og kalsium. Selv om forekomsten av død og andre sykdommer var lik mellom gruppene, valgte forskerne å stoppe videre inklusjon av deltakere. Moltu drøfter muligheten for en sammenheng mellom forstyrrelser i saltbalansen og økt forekomst av infeksjoner. Forskerne trekker paralleller til "refeeding-syndrome," en tilstand som oppstår hos underernærte voksne som raskt tilføres næring, men som tidligere ikke har vært beskrevet hos premature barn. Hovedfunnene i avhandlingen er viktige og viser at det er mulig å oppnå bedret vekst hos svært premature barn. Samtidig understrekes behovet for økt tilførsel av saltene kalium og fosfat.

<http://www.med.uio.no/imb/forskning/aktuelt/arrangementer/disputaser/2014/moltu-sissel-jennifer.html>



Doktor Håvard Trønnes forsvarte fredag 3. oktober 2014 sin avhandling: "Risk Factors and Outcomes Of Preterm Birth- A Study Of The Associations Of Preterm Birth With Cerebral Palsy And Atopic Diseases" ved Universitetet i Bergen.

Kort sammendrag av avhandlingen:

Barn som blir født for tidlig (før 37 svangerskapsuger) har økt risiko for cerebral parese, astma og en rekke andre sykdomstilstander. Man vet fortsatt lite om årsakene til for tidlig fødsel og hvorfor det å bli født for tidlig øker risikoen for senere sykdom. Håvard Trønnes' studie har undersøkt risikoen for cerebral parese hos barn som er født for tidlig, og hvor mor har hatt komplikasjoner under svangerskapet. Risikoen for cerebral parese økte med avtakende svangerskapsalder. Enkelte komplikasjoner, som morkakeløsning og infeksjon i livmoren, økte risikoen for cerebral parese ytterligere i alle kategorier av for tidlig fødsel, mens andre komplikasjoner, som tvillingfødsel, ga beskjeden eller ingen økning av risiko. Videre har studien undersøkt sammenhengen mellom for tidlig fødsel og risikoen for å utvikle astma og atopisk eksem. Risikoen for astma økte ved for tidlig fødsel, mens risikoen for atopisk eksem avtok. En mulig forklaring kan være at for tidlig fødsel påvirker immunsystemet på en gunstig måte når det gjelder atopi og allergi. Studien undersøkte også hvordan mors atopiske sykdom påvirker sjansen for å føde for tidlig, for dødfødsel og for død i nyfødtp perioden. Mødre med astma hadde økt risiko for tidlig fødsel, mens mødre med atopisk eksem eller høysnue hadde redusert risiko for både for tidlig fødsel og dødfødsel. Barn av mødre med atopisk eksem hadde også mindre risiko for å dø i nyfødtp perioden. De tilsynelatende beskyttende effektene er ikke kjent fra før og bør undersøkes nærmere i videre forskning. Datamaterialet for denne studien er basert på en sammenkobling av Medisinsk Fødselsregister med andre nasjonale registre.

<http://www.uib.no/nye-doktorgrader/81266/risikofaktorer-og-utfall-ved-tidlig-fodsels>



Foto: Jørgen Barth

Doktor Beate Horsberg Eriksen forsvarte fredag 31.10.14 sin avhandling «Myocardial function in infants during postnatal transition and with further maturation: A longitudinal echocardiographic study in preterm and term infants» ved NTNU, Det medisinske fakultet.

Kort sammendrag av avhandlingen:

Det foreligger sparsomt med forskning som omhandler metoder for undersøkelse av hjertemuskelfunksjonen hos for tidlig fødte barn. Denne avhandlingen tar for seg både konvensjonelle og nyere ekkokardiografiske metoder for vurdering av hjertemuskelfunksjonen hos premature barn og barn født til termin. Repeterte undersøkelser for hvert barn ble utført for å kunne studere dynamiske endringer i hjerte- og karsystemet de første timene, dagene og ukene etter fødselen.



De to første artiklene omhandler vevs-Doppler baserte og konvensjonelle ekkokardiografiske metoder for vurdering av hjertemuskelfunksjonen ved dag 1, 2 og 3 etter fødselen og ved tidspunktet for den forventede terminen (ultralydterminen) hos premature barn født 5-9 uker før termin. Målingene holdt seg forholdsvis stabile gjennom de tre første dagene og økte kraftig ved termintidspunktet. I den siste artikkelen ble resultatene fra dag tre og ved forventet termin hos de for tidlig fødte barna sammenliknet med tilsvarende hjerteundersøkelser hos friske barn ved tre dagers alder samt 12-20 uker etter fødselen. *Termingruppen viste også tydelig økning av hjertemuskelfunksjonen fra den første til den siste undersøkelsen.* Hjertemuskelfunksjonen sammenliknet ved tre dagers alder i de to gruppene viste høyest verdier hos terminbarna. Det er imidlertid kjent at hjertemuskelfunksjonen varierer med hjertestørrelsen, og hos de for tidlig fødte barna var hjertene mindre enn hos terminbarna. Målinger av hjertemuskelfunksjonen ble derfor justert for hjertestørrelsen og forskjellene mellom gruppene tre dager etter fødselen var enten ikke lenger tilstede, eller til en viss grad reversert. Ved den siste undersøkelsen i begge gruppene viste terminbarna igjen de høyeste verdiene, men relatert til hjertestørrelsen var der ikke entydige forskjeller mellom gruppene. Dette tyder på at hjertefunksjonen hos de for tidlig fødte ikke var redusert relativt til hjertestørrelsen.

På bakgrunn av disse funnene anbefales det å ta hensyn til barnets svangerskapsalder ved fødsel, barnets alder etter fødselen samt hjertestørrelsen når hjertemuskelfunksjonen skal vurderes hos spedbarn med ulik alder og størrelse slik at ikke feilaktige konklusjoner trekkes. De undersøkte metodene for bedømming av hjertemuskelfunksjonen kan være nyttige hos de spesifiserte gruppene av spedbarn i klinisk praksis.

<http://www.ntnu.no/kalender/detaljer/-/event/92721422-7837-3859-a6d1-ee20bc6682e8>



Doktor Embjørn Julianne Wollen forsvarte mandag 13.10.14 sin avhandling: "Short- and Long-term Effects of Supplemental Oxygen on Transcriptome Profiles of the Newborn. Whole Genome Expression Studies in Mice and Premature Infants" ved universitetet i Oslo.

Kort sammendrag av avhandlingen:

Lege og forsker Embjørn Julianne Wollen har i sitt doktorgradsarbeid tatt for seg to viktige årsaker til død og sykdom hos nyfødte: oksygenmangel ved fødselen, og lungesykdommen bronkopulmonal dysplasi (BPD) hos premature. Hun har studert endringer i genuttrykk som oppstår etter gjenopplivning ved bruk av høye oksygenkonsentrasjoner, samt endringer i genuttrykk under utvikling av BPD. Wollen og medarbeidere undersøkte nyfødte mus som gjennomgikk oksygenmangel før gjenopplivning med enten romluft (21%), 40%, 60% eller 100% oksygen. Lunge- hjerne- og øyvev ble undersøkt med helgenom-mikromatriser for å lete etter endringer i genuttrykk. Hele 70-92% av de påviste endringene ble observert etter gjenopplivning med høye oksygenkonsentrasjoner (60 og 100%).

I lungevev var oppregulering av genuttrykk forbundet med DNA-skade og-reparasjon, samt aktivisering av signalveier involvert i celleoverlevelse og cellesyklus. I hjernevev var gener involvert i inflammasjon oppregulert, mens signalveien som styrer respirasjonsskjeden i mitokondriene, cellenes energiproduksjon, var nedregulert. Også i øyvev var genuttrykk for respirasjonsskjeden i mitokondriene nedregulert og gener relatert til inflammasjon oppregulert. Funnene viser at gjenopplivning med høy oksygenkonsentrasjon fører til endringer i genuttrykk knyttet til prosesser som over tid kan være skadelige for det nyfødte barnet.

I samarbeid med forskere ved Department of Pediatrics and Genetics, Children's Hospital, Krakow, Polen, har Wollen studert for tidlig fødte barn med risiko for å utvikle BPD. Også her ble det benyttet helgenom-mikromatriser for å undersøke genuttrykk i blodprøver tatt i løpet av den første levemåned. Flest endringer ble funnet hos de mest premature barn som utviklet BPD. Signalveier involvert i cellesyklus og inflammasjon var aktivert. Imidlertid var viktige signalveier i immunsystemet nedregulerte, noe som kan føre til økt sårbarhet for betennelse og infeksjoner hos barn med BPD.

<http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/aktuelt/arrangementer/disputaser/2014/embjorg-julianne-wollen.html>



Philosophiae doctor (PhD)

Paidos og Norsk barnelegeforening gratulerer

Doktor Niklas Stabell

forsvarte torsdag 25.09.14 sin avhandling "Associations of widespread pain sensitivity, comorbid chronic pain and psychological distress with Irritable Bowel Syndrome and abdominal pain"

Kort sammendrag av avhandlingen:

Mer enn ti tusen voksne og nesten tusen ungdommer har gjennomgått målinger av smertefølsomhet som del av Tromsøundersøkelsen (2007/08 og 2010/11). Deltakere med symptomer på IBS (Irritabel tarm syndrom, 597 voksne og 77 ungdommer) hadde økt smertefølsomhet for varme-, kulde- og trykksmerter sammenlignet med de øvrige deltakere. Funnene var også i stor grad relatert til grad av magesmerter, med lavest smerteterskel og toleranse blant de med mest smerter. Sammenlignet med tidligere mindre kliniske studier har vi for første gang undersøkt smertefølsomhet i et stor uselektert utvalg av en befolkning, inkludert både ungdommer og voksne deltakere. Våre funn av økt smertefølsomhet blant deltakere med IBS var uavhengige av kjønn, alder, andre langvarige smerter og psykiske plager (angst og depresjon). Økt forekomst depresjon blant ungdom med magesmerter var assosiert med grad og utbredelse av magesmerte, samt komorbid kronisk smerte. Økt smertefølsomhet kan bidra til å vedlikeholde smerter og øke sannsynligheten for å utvikle andre kroniske smerter. Grad og utbredelse av magesmerter er mulige risikofaktorer for depresjon blant ungdom, men ytterligere studier er nødvendig for å svare på om både økt smertefølsomhet og depresjon er en årsak til eller en konsekvens av langvarige magesmerter.

http://uit.no/tavla/artikkel/388395/disputas_cand_med_niklas_bernhard_stabell

Doktor Nils Thomas Songstad

forsvarte torsdag 18.09.14 "Cardiovascular adaptation in pregnancy - Effects of angiotensin II, transverse aorta constriction and high-intensity interval training on pregnant rats" ved Universitetet i Tromsø.

Kort sammendrag av avhandlingen:

Vi ønsket å studere hvordan graviditet påvirker hjertets evne til å tåle belastning. Gravide og ikke-gravide rotter ble belastet på tre forskjellige måter. 1. Effekten av høyt blodtrykk ved svangerskapsforgiftning ble etterlignet ved å tilføre hormonet angiotensin II. 2. Hovedpulsåren ble innsnevret kirurgisk, for å simulere effekten av noen medfødte hjertefeil. 3. Rotter ble utsatt for intervalltrening i form av løping på tredemølle på melkesyreterskelen i 10x4 minutter 5 dager i uka. Vi fant at graviditet virket beskyttende mot noen av de skadelige effektene angiotensin II kan ha på hjertet, men ikke mot belastning som skyldes innsnevring av hovedpulsåren. Gravide rotter tålte høyintensitets intervalltrening like godt som ikke-gravide rotter, rottefostrene vokste normalt, og vi fant ikke sikre tegn til surstoffmangel i morkake og foster. Denne avhandlingen bidrar med ny kunnskap om hvordan hjertets svar på stress blir påvirket av graviditet. (Avhandlingen er tilgjengelig for utlån hos Seksjon for forskningstjenester frem til disputasdato).

http://uit.no/tavla/artikkel/387611/disputas_cand_med_nils_thomas_songstad

Doktor Ane Sofie Kokkvoll

forsvarte torsdag 11.12.14 sin avhandling: «Managing childhood obesity. The Finnmark Activity School».

Kort sammendrag av avhandlingen:

Blant førskolebarn født 1999–2000 i Finnmark hadde 16 % av guttene og 22 % av jentene overvekt eller fedme. Det viste data fra 1779 førskolebarn samlet inn fra helsestasjoner i Finnmark. I behandlingsstudien Aktivitetsskolen i Finnmark ble 97 familier fra 6 kommuner i Finnmark og Tromsø kommune loddtrasket til «Enkeltfamilie» eller «Flerfamilie»-tilbud. Enkeltfamilie-tilbudet bestod av møte med sykepleier, barnelege og klinisk ernæringsfysiolog på barnepoliklinikk, samt oppfølging hos helsesøster. Deltakere i Flerfamilie-tilbudet fikk i tillegg møte andre familier og et flerfaglig team på barneavdeling og fikk oppfølgingen hos helsesøster i grupper. Det ble organisert ukentlig trenings-tilbud for barna og en friluftsskole for familiene. Vi fant ingen statistisk forskjell mellom behandlingsgruppene når det gjaldt endring i kroppsmasse indeks etter to år. Barna i Flerfamilie-oppfølging hadde en mer gunstig utvikling i midjemål enn barna i Enkeltfamilie-oppfølging. Begge behandlingsgruppene reduserte sin grad av overvekt og rapporterte bedring i mål for psykisk helse.



Norsk barnelegeforening

DEN NORSKE LEGEFORENING

Utnevnelse av Æresmedlem i NBF 2015

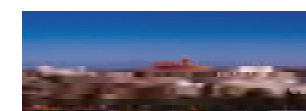
Styret i NBF inviterer medlemmene til å komme med forslag til kandidater til æresmedlemskap i NBF. Den nominerte må være medlem i NBF, og skal ha gitt vesentlige og viktige bidrag til barns helse i Norge og eventuelt i utlandet.

Forslag ønskes snarest og kan sendes til sekretaer@barnelegeforeningen.no. Frist: 31. januar 2015.

Nominasjoner uten begrunnelse blir ikke vurdert. Prisen vil bli delt ut på Vårsmøte i Skien i juni 2015.

Mvh
Erik Borge Skei
Sekretær NBF

ANNONSE



Children's Mercy Bioethics Center Certificate Program in Pediatric Bioethics

How does the Certificate in Pediatric Bioethics work?

The certificate program combines on-site and on-line education. Students gather in Kansas City for an intensive opening session in September. We introduce three domains of pediatric bioethics – clinical, research and policy. Then the program continues with weekly readings, on-line discussions, monthly live webinars, and mentoring for a required final project. We gather again for a final weekend in May at which students present their final research projects.

Who is eligible?

The program is designed for clinicians or administrators who are working in child health care settings. We have trained doctors, nurses, social workers, child life staff, chaplains, lawyers, administrators, and parents. Students have come from all over the world. All have familiarity with clinical pediatrics.

Why select our Certificate Program?

We focus exclusively on pediatrics. Students read classic articles and books about ethical dilemmas in pediatrics. We analyze key cases in research ethics and discuss the ways that local and national policies shape the clinical environment. Our students are working professionals. We have 14 dedicated faculty members actively working in their fields.

Application process

Apply at www.cmh.edu/cmbc. Applications for 2015-16 are due by March 1, 2015. Contact us at cmbc@cmh.edu for more information.

Bioethics Center
Childrensmercy.org/cmbc
cmbc@cmh.edu
Director | John Lantos, MD
@CMHBioethics



Humalog/Humalog Mix25, Lilly
Human insulinanalog, ATC-nr.: A10A B04 og A10A D04.
Insulin lispro forbudt iht. WADAs dopingliste

INJEKSJONSVÆSKE 100 E/ml: *Humalog: 1 ml inneh.:* Insulin lispro (rDNA) 100 E (3,5 mg/ml), glyserol, metakresol 3,15 mg, sinkoksid, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, vann til injeksjonsvæsker til 1 ml. pH 7-7,8. A10A B04
INJEKSJONSVÆSKE 100 E/ml: *Humalog Mix25: Insulin lispro (rDNA) 100 E (25% insulin lispro oppløselig, 75% insulin lispro protamin suspensjon), protaminsulfat, glyserol, sinkoksid, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol 1,76 mg, fenol 0,8 mg, vann til injeksjonsvæsker til 1 ml. pH 7-7,8. A10A D04*

Indikasjoner: Til behandling av voksne og barn med diabetes mellitus som krever insulin for å opprettholde normal glukosehomeostase. Humalog er også indisert til initieill stabilisering av diabetes mellitus.
Dosering: Individuell. Den raskt innsettende effekten gjør at preparatene skal injiseres forut for og tett opptil måltidet. Hvis nødvendig kan insulinene også injiseres rett etter måltidet.
Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Insulinbehovet kan være redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. redusert glukoneogenesekapasitet og redusert insulinnedbrytning. Hos pasienter med kronisk nedsatt leverfunksjon kan økt insulinresistens likevel medføre et økt insulinbehov. Nedsatt nyrefunksjon: Insulinbehovet kan være redusert ved nedsatt nyrefunksjon. Barn: Kan gis til barn dersom dette forventes å gi fordelere sammenlignet med hurtigvirkende humant insulin.
Tilberedning/håndtering: 3 ml sylinderrampuller er beregnet til bruk i flergangspenn. Ferdigfylte pennner inneholder 300 enheter insulin og skal kasseres etter bruk. Se pakningsvedlegg og pennenes bruksanvisning. Humalog må ikke blandes med insulin fra andre produsenter eller med animalsk insulin. Bland ikke insulin fra hetteglass med insulin fra sylinderrampuller. Humalog: Bruk ikke insulin lispro hvis oppløsningen virker grumsete, tykttflytende, er lett farget eller det er synlige småpartikler i væsken. Kun visse CE-merkede insulin infusjonspumper kan benyttes til subkutan infusjon. Les og følg pakningsvedlegget som medfølger infusjonspumpen. Fastslå om pumpen kan benyttes til insulin lispro. Bruk korrekt reservoar og kateter. Infusjonssettet (slange og kanyle) skal byttes iht. produktinformasjonen som følger settet. Humalog Mix25: Sylinderrampullen skal rulles mellom håndflatene umiddelbart før bruk for å blande insulinet. Suspensjonen skal være ensartet uklar eller melkehvít.
Administrering: Injiseres normalt 15 minutter før mat. Ved behov kan preparatet også injiseres rett etter mat. Humalog og Humalog Mix25: Injiseres subkuttant og settes i overarm, lår, baken eller magen. Humalog Mix25 må ikke gis intravenøst. Injeksjonsstedet skal ikke masseres. Injeksjonsstedet skal varieres slik at det samme sted ikke brukes mer enn ca. 1 gang pr. måned. Humalog: Kan injiseres ved kontinuerlig subkuttan infusjon med insulinpumpe. Kan også gis intramuskulært, selv om dette ikke er anbefalt. Hvis nødvendig, kan preparatet gis som intravenøs injeksjon, f.eks. for kontroll av blodglukosenivåer ved ketoacidose, akutt sykdom eller i forbindelse med intra- og postoperative perioder. I.v. injeksjon skal utføres iht. normal klinisk praksis for i.v. injeksjoner, f.eks. ved en i.v. bolus eller ved infusjonssystem. Hyppig overvåking av blodglukosenivået er påkrevet. Humalog kan administreres i kombinasjon med et lengre virkende humaninsulin, men dette gjelder ikke ved administrering i subkuttan infusjonspumpe.
Kontraindikasjoner: Hypoglykemi. Allergi mot insulin lispro eller noen av innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: Humalog Mix25 må ikke gis intravenøst. Ethvert skifte av insulin eller human insulinanalog skal gjøres med forsiktighet og etter avtale med lege. Pasienter som skifter fra animalsk til humant insulin og pasienter med en sterkt forbedret glukosekontroll kan miste noen av varselssymptomene på hypoglykemi og bør informeres om dette. Justering av insulin dosen kan være nødvendig ved overgang fra et annet insulin til insulin lispro. Endring i insulinbehov kan sees enten allerede ved første dose eller i løpet av de første uker eller måneder. Ved bruk av hurtigvirkende insulin sammen med basalinsulin, må dosen av begge insulinler optimaliseres for å oppnå bedret glukosekontroll gjennom hele døgnet, spesielt nattlig/fastende glukosekontroll. Bruk av for lave doser eller seponering av behandlingen vil, spesielt hos insulinavhengige diabetikere, kunne medføre hyperglykemi og diabetisk ketoacidose, forhold som er potensielt dødelige. Behovet for insulin kan øke ved sykdom eller følelsesmessige belastninger. Justering av insulin dosen kan være nødvendig hvis pasienten øker den daglige fysiske aktivitet eller foretar en kostendring. Hypoglykemi kan gi konsentrasjonsvansker og nedsatt reaksjonsevne, og forsiktighet må derfor utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, særlig hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Ved kombinasjon av pioglitazon og insulin lispro bør pasienten følges opp mht. symptomer på hjertesvikt, vektøkning og væskeretensjon/ødem. Pioglitazon bør seponeres ved forverring av symptomer.
Interaksjoner: Legemidler med hyperglykemisk effekt kan øke insulinbehovet, f.eks. perorale antikonseptiva, kortikosteroider, thyreoideahormoner, danazol og beta2-reseptorstimulerende midler (salbumatol, terbutalin). Insulinbehovet kan være nedsatt under samtidig behandling med legemidler med hypoglykemisk effekt, f.eks. perorale antidiabetika, salisylater (f.eks. acetylsalisylsyre), sulfapreparater, visse antidepressiver (MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere), visse ACE-hemmere (kaptopril, enalapril), angiotensin II-reseptorblokkere, betablokkere, oktreotid og ved inntak av alkohol.
Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Data fra et stort antall eksponerte graviditeter indikerer ikke bivirkninger av insulin lispro i forbindelse med graviditeten eller for foster/nyfødt. Det er viktig å opprettholde god kontroll med insulinbehandlede pasienter (insulinavhengig eller svangerskapsdiabetes) under graviditet. Svingninger i blodsukker kan være fosterskadelig. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og øker i 2. og 3. trimester. Umiddelbart etter fødsel kan insulinbehovet synke raskt (økt risiko for hypoglykemi). God glukosekontroll, samt overvåking av allmenntilstanden er meget viktig hos gravide. Amming: Diabetespasienter som ammer kan ha behov for regulering av insulin dosen og/eller kosten.
Bivirkninger: Hypoglykemi. Alvorlig hypoglykemi kan medføre bevisstløshet og i ekstreme tilfeller død. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Lokale allergiske reaksjoner på injeksjonsstedet (rødme, hevelse, kløe). Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Immunsytemet: Systemisk allergi. Generalisert overfølsomhet for insulin som kan gi utslett over hele kroppen, åndenød, tungpustethet, blodtrykkfall, rask puls eller svette. Alvorlige tilfeller av generalisert allergi kan være livstruende. Lipodystrofi kan opptre på injeksjonsstedet. Tilfeller av ødem er rapportert, spesielt der dårlig metabolsk kontroll forbedres ved intensivert insulinbehandling.
Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi kan opptre som følge av høy insulinaktivitet i forhold til matinntak og energiomsætning. Symptomer: Hypoglykemi kan vise seg ved sløvhett, forvirring, hjertebank, hodepine, svette og oppkast. Behandling: Hurtig absorberbare karbohydrater gis peroralt. Ved moderat alvorlig hypoglykemi eller bevisstløshet injiseres glukose intravenøst eller glukagon 1/2-1 mg subkuttant eller intramuskulært. Pasienten skal gis noe å spise så snart han/hun kommer til bevissthet.
Egenskaper: Klassifisering: Humalog: Hurtigvirkende human insulinanalog. Humalog Mix25: Kombinasjon av hurtigvirkende human insulinanalog (insulin lispro) og middels-langsomtvirkende human insulinanalog (insulin lispro protamin). Insulin lispro er et modifisert humaninsulin som er fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Virkningsmekanisme: Regulerer glukosemetabolismen. Absorpsjon: Insulin lispro absorberes hurtig. Raskt innsettende effekt (omkring 15 minutter) og kan derfor gis nærmere måltid (0-15 minutter) sammenlignet med oppløselig humant insulin (30-45 minutter). Insulin lispro gir raskere effekt og har kortere virkningstid (2-5 timer) sammenlignet med oppløselig humant insulin. Maks. serumkonsentrasjon nås 30-70 minutter etter subkuttan injeksjon. Insulin lispro protamin tilsv. virkningen til middels-langsomtvirkende basalinsulin over en periode på ca. 15 timer. Maks. effekt oppnås etter ca. 6 timer. Kombinasjonen representerer virkningen til de to komponentene i blandingen. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sees en hurtigere absorpsjon av insulin lispro i forhold til humant insulin. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sees en hurtigere absorpsjon og eliminasjon av insulin lispro sammenlignet med oppløselig humant insulin. For pasienter med type 2-diabetes med maks. dosering av sulfonylurea er det vist at tilleggshandling med insulin lispro reduserer HbA1C signifikant sammenlignet med sulfonfylurea alene.

Oppbevaring og holdbarhet: Sylinderrampuller og ferdigfylt pennner er holdbare i 28 dager i romtemperatur (<30°C) etter anbrudd. Etter at sylinderrampullen er satt inn i en flergangspenn eller ved bruk av ferdigfylte pennner bør disse ikke oppbevares i kjøleskap etter at de er tatt i bruk. Må ikke fryses eller utsettes for sterk varme eller sollys. Infusjonssystem ved konsentrasjoner fra 0,1-1 E/ml insulin lispro i 0,9% natriumklorid eller 5% dekstrose er stabil ved romtemperatur i 48 timer.

Pakninger og priser:
Humalog: 5 × 3 ml (sylinderramp.), varenr 433086, kr 346,50.
10 ml (hettegl.), varenr 031088, kr 225,40.
5 × 3 ml (ferdigfylt penn, KwikPen), varenr 156506, kr 379,70.
Humalog Mix25: 5 × 3 ml (sylinderramp.), varenr 380881, kr 365,70. 5 × 3 ml (ferdigfylt penn, KwikPen), varenr 156517, kr 411,30.
Refusjon: Generell refusjon, A10AB04_1
Sist endret: 07.05.2014 Basert på SPC godkjent av SLV: 23.04.2014

Humulin NPH, Lilly
Humant insulin, middels lang virketid, ATC-nr.: A10A C01
Insulin forbudt iht. WADAs dopingliste

INJEKSJONSVÆSKE 100 IE/ml: 1 ml inneh.: Insulin. isophan. human. (rDNA) 100 IE, dinatr. hydrogenophosph. heptahydr., glycerol., m-cresol., phenol., aqua ad inject. ad 1 ml.
Dosering: Individuell.
Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever-/nyrefunksjon: Insulinbehovet kan endres signifikant ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
Tilberedning: Sylinderrampuller og ferdigfylt penn med Humulin NPH skal før bruk rulles 10 ganger mellom håndflatene og deretter vendes opp ned 10 ganger. Sylinderrampuller: 3 ml sylinderrampulle er beregnet til bruk i flergangspenn. Annet insulin skal ikke blandes i sylinderrampullen og den kan ikke etterfylles. Ferdigfylt penn: Ferdigfylt penn inneholder 3 ml insulin. Annet insulin skal ikke blandes i ferdigfylt penn og den kan ikke etterfylles. Se pakningsvedlegg og pennens bruksanvisning.
Administrering: Injiseres s.c. eller i.m. S.c. inj. vanligvis i overarm, lår, baken eller magen. Skal ikke injiseres intravenøst. Injeksjonsstedet skal ikke masseres. Injeksjonsstedet skal varieres slik at det samme sted ikke brukes mer enn ca. 1 gang pr. måned. Insulinsuspensjoner skal ikke brukes i insulinpumper.
Kontraindikasjoner: Hypoglykemi. Overfølsomhet for innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: Utlitrekkelig dosering eller avbrytelse av behandlingen kan, især ved type 1-diabetes, medføre hyperglykemi, som ubehandlet kan føre til diabetisk ketoacidose, og som er potensielt dødelig. Skifte av insulin type eller insulinmerke, bør foregå under streng medisinsk kontroll. Endringer i styrke, merke, type, opphav (animalsk insulin, humant insulin eller insulinanalog) og/eller fremstillingsmetode kan føre til behov for doseendring. Pasienter som går over fra animalsk til humant insulin eller pasienter med markant forbedret blodglukosekontroll, f.eks. oppnådd ved intensivert insulinbehandling, kan oppleve en endring av de vanlige varselssymptomene på hypoglykemi og bør informeres om dette. Vanlige varselssymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Det bør vurderes om bilkjøring er tilrådelig, da hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen. Spesiell forsiktighet bør utvises av pasienter som har nedsatte eller manglende forvarslar på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. Utelatelse av et måltid eller anstrengende fysisk aktivitet som ikke er planlagt, kan medføre hypoglykemi. Insulinbehovet kan endres signifikant ved sykdommer i binyrene, hypofysen eller thyreoidea, og kan øke ved sykdom eller ved følelsesmessige forstyrrelser. Justering av insulin dosen kan også være nødvendig dersom pasienten endrer aktivitetsnivå eller endrer normal kostplan. Tilfeller av hjertesvikt er rapportert i kombinasjon med pioglitazon, særlig hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Pasienten bør følges opp med tanke på utvikling av symptomer på hjertesvikt, vektøkning og væskeretensjon/ødem. Pioglitazon bør seponeres hvis forverring av slike symptomer oppstår. Preparatet inneholder metakresol, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Interaksjoner: Følgende legemidler kan redusere insulinbehovet: Perorale antidiabetika, MAO-hemmere, ikke-selektive betablokkere, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokker, salisylater, alkohol. Følgende stoffer kan øke insulinbehovet: Tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, betasymptomimetika, veksthormon og danazol. Betablokkere kan maskere symptomene på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan både redusere og øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke og forlenge insulinets hypoglykemiske effekt.
Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Insulin passerer ikke placenta og preparatet kan brukes under graviditet. Det er viktig å opprettholde god kontroll av insulinavhengige pasienter under svangerskapet. Svingninger i blodsukker kan være fosterskadelig. Glykemisk kontroll og metabolsk monitorering er derfor nødvendig under hele graviditeten. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og øker i 2. og 3. trimester. Umiddelbart etter fødsel kan insulinbehovet synke raskt (økt risiko for hypoglykemi). Amming: Insulin går over i morsmelk i ubetydelig grad og kan brukes under amming. Det kan være behov for regulering av insulin dosen og/eller dietten under amming.
Bivirkninger: Hypoglykemi er den hyppigste bivirkningen. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hud: Lokal allergisk reaksjon. Rødhet, hevelse og kløe oppstår av og til på injeksjonsstedet. Dette går vanligvis over i løpet av få dager til få uker. I noen tilfeller kan denne reaksjonen relateres til andre faktorer enn insulinet, som f.eks. overfølsomhet for hudrensemiddel eller dårlig injeksjonsteknikk. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hud: Lipodystrofi. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Systemisk allergisk reaksjon. Alvorlige tilfeller av generalisert allergi er svært uvanlig, men kan være livstruende og krever øyeblikkelig behandling. Bytte av insulin kan være nødvendig. Tilfeller av ødem er rapportert, spesielt der dårlig metabolsk kontroll forbedres ved intensivert insulinbehandling. Rapportering av bivirkninger

Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi kan opptre som følge av for mye insulin i forhold til matinntak og energiomsætning. Symptomer: Hypoglykemi kan vise seg ved sløvhett, forvirring, hjertebank, økt svettelendens og oppkast. Behandling: Hurtig absorberbare karbohydrater gis peroralt. Ved moderat alvorlig hypoglykemi gis glukagon i.m. eller s.c. Ved bevisstløshet gis glukagon i.m. eller s.c.: Glukose skal gis i.v. dersom glukagon ikke er tilgjengelig eller hvis pasienten ikke reagerer på glukagon. Pasienten skal gis noe å spise så snart han/hun kommer til bevissthet. Se Giftnformasjonens anbefalinger A10A.
Egenskaper: Klassifisering: Middels lang virketid. Nøytral suspensjon av isophan human insulin fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Innhold og sekvens av aminosyrer samsvarer helt med insulin fra human pankreas. Virkningsmekanisme: Blodsuikersenkende. Virkningen inntreer når molekylet øker glukoseopptaket ved å binde seg til insulinreseptorer i muskel- og fettceller. Insulin hemmer samtidig utskillelsen av glukose fra leveren. Virkningstiden er intra- og interindividuell. Etter en enkel s.c. injeksjon har preparatet innsettende effekt etter 1 time, maks. effekt mellom 2 og 8 timer og ingen eller minimal effekt etter 20 timer.
Oppbevaring og holdbarhet: Kaldt (2-8°C), frostfritt, beskyttet mot lys. Frosset insulin må ikke brukes. Insulinglass, sylinderrampuller og ferdigfylte pennner som er i bruk er holdbare i 28 dager, og kan oppbevares i romtemperatur (ikke over 25°C). Den ferdigfylte pennen skal ikke oppbevares med kanylen på.
Pakninger og priser:
5 × 3 ml (sylinderramp.), varenr 374264, kr 272,30.
5 × 3 ml (ferdigfylt penn, KwikPen), varenr 449911, kr 313,00.

Sistendret: 24.10.2014, Basert på SPC godkjent av SLV: 14.09.2012
Priser pr 18.11.2014.

Lilly



UNIKE PENNER FOR UNIKE MENNESKER!

HumaPen Luxura HD: Flergangspennen for barn og ungdom med behov for halve enheter. Nøyaktig dosering fra første halve enhet, og tilpasses med klistremerker.

KwikPen: Markedets korteste ferdigfylte penn, og den eneste med lydløs injeksjon.

Lillys penner er utviklet for: Humalog®, Humulin® NPH™ og Humalog® Mix25™

HumaPen Savvio: Kommer i 4 ulike farger, moderne design, og er den eneste fler-gangspennen med lydløs injeksjon.



Lilly

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

Anna Käll, Hugo Lagercrantz (hugo.lagercrantz@actapaediatrica.se) Acta Paediatrica, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

**Propranolol is an effective treatment for infantile haemangiomas**

Systemic propranolol was found to be highly effective for treatment of complicated infantile haemangiomas according to a retrospective study of 207 children. It gave rapid responses and a significant reduction in haemangioma scores. Relevant side effects that might have made it necessary to discontinue the treatment were not observed. 'Our study demonstrates that systemic propranolol is a highly effective treatment that is nearly always safe', Markus Schneider and his co-authors conclude. See (pp. 977–983).

In an editorial, Rupert Handgretinger describes how an accidental discovery paved the way for the treatment of complicated infantile haemangiomas. See (pp. 896–897).

**An automated oxygen delivery algorithm for preterm infants**

Providing consistent levels of oxygen saturation (SpO₂) for extremely low birth weight infants is important. Manual adjustments of inspired oxygen levels are often time consuming and untimely. This randomised controlled trial found that the use of an automated oxygen algorithm, the Auto-Mixer[®], effectively increased the percentage of time that SpO₂ was within the intended target range and decreased the time with high SpO₂ range in extremely low birth weight infants receiving supplemental oxygen without mechanical ventilation. See article by James Zapata et al (pp. 928–933).

**Tourette's syndrome and other tic disorders**

The incidence of Tourette's syndrome and other tic disorders has increased in Finland between 1991 and 2010 according to a nationwide registry study. When the diagnoses of Tourette's syndrome recorded in the registry were compared with the medical charts and the telephone interviews carried out with the parents, the validity of the registry was found to be good. Susanna Leivonen et al conclude that the register is suitable for use in further tic disorder studies. See article (pp. 984–990).

**Infants born to obese mothers more likely to have excess body fat**

Newborn babies born to mothers who were obese before getting pregnant, or who gained an excessive amount of weight during pregnancy, are more likely to have a high birth weight due exclusively to excess fat. The finding comes from a Danish study of 231 obese and 80 normal weight mothers and their newborn infants. The study indicates that maternal weight is an important factor that influences a newborn's body composition. 'It might be more effective to try to reduce pre-gestational obesity than to restrict gestational weight gain, although weight loss is hard to achieve', says first author Emma Malchau Carlsen. See (pp. 939–945).

**Bedwetting children are more likely to have nocturia and urgency in adulthood**

A childhood history of bedwetting, particularly bedwetting that resolved as late as at 12 years or older, is associated with an increased risk for adult nocturia and urgency, according to a Japanese survey of 3649 parents and grandparents to children with nocturnal enuresis. The impact of previous nocturnal enuresis on adult nocturia and urgency presented a risk that is comparable to ageing and prostatic disease. It is possible that treatment of nocturnal polyuria and low bladder capacity in early childhood may delay the development of adult nocturia and urgency. See article by Shunji Akashi and Kazue Tomita (pp. e410–e415).

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

Anna Käll, Hugo Lagercrantz (Hugo.Lagercrantz@actapaediatrica.se) Acta Paediatrica, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

**Maternal singing comforts both preterm infants and their mothers**

A mother who sings to her preterm infant while providing skin-to-skin contact may see improvements in both her child's and her own health, according to a study of 86 mother-infant pairs in an Israeli neonatal intensive care unit. Infants whose mothers both held them skin-to-skin and sang to them had improved heart rate variability patterns compared with infants whose mothers just held them. This combined effect of holding and singing also caused mothers to feel less anxiety. See article by Shmuel Arnon et al (pp. 1039–1044) and editorial by Ulrika Ådén (pp. 995–996).

**Consciousness without cortex**

Hydranencephaly is a rare condition caused by massive loss of cerebral tissue during gestation, leading to the birth of a child missing most of the cerebral cortex. The cerebral cortex is postulated to be the main site of consciousness, why children with hydranencephaly would not be expected to be conscious. However, a survey of 108 primary caregivers of children born with hydranencephaly showed that these children are responsive, emotional, respond selectively to his or her name, and may distinguish familiar voices from those of strangers. Barb Aleman and Bjorn Merker suggest that in the absence of a cerebral cortex, the upper brainstem may be capable of sustaining a conscious state on its own. (pp. 1057–1065).

**Innate antibiotics protect the newborn baby**

At birth, the foetus makes the transition from the uterus to a world full of microbes. The newborn baby needs protection against potential invading pathogens and needs to establish a normal microbiota. Antimicrobial peptides and proteins are key effector molecules of innate immunity and are also important immunomodulators. Their presence in the cells and tissue of the uterus, foetus and the neonate plays an important role in immunity during pregnancy and in early life. See review by Ylva Kai-Larsen et al (pp. 1000–1008).

**Gloves reduce late onset sepsis**

By adding gloves to an existing hygiene protocol of washing and alcohol hand rub, the incidence of late onset sepsis (LOS) in preterm infants was significantly reduced. A neonatal intensive care unit in Czech Republic followed a hand hygiene protocol with hand washing and alcohol hand rub for seven months and then added gloves to the protocol for the subsequent seven months. Five patients were diagnosed with LOS during the first period, while there were no patients diagnosed with LOS during the gloves period. The study demonstrate that hand hygiene with gloves may result in sustained infection rate improvements. See article by Jan Janota et al (pp. 1053–1056)

**Low-grade intraventricular bleeding may also impair learning**

Low-grade intraventricular haemorrhage (IVH) of grade 1 and 2 occurs in more than 15% of preterm neonates born at 28 weeks of gestation or less. Severe IVH has been strongly associated with adverse developmental outcome, while the long-term outcome of low-grade IVH has been relatively unknown. This study by Betty Vohr et al show that adolescents who were born premature, with a history of grade 2 bleeding, have an increased risk of learning challenges, including cognitive and executive function deficits, compared to age-matched controls. 'Our findings suggest that grade 2 IVH is a marker of increased risk of neurocognitive impairments in adolescents', the authors conclude. (pp. 1066–1071).

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

Anna Käll, Hugo Lagercrantz (Hugo.Lagercrantz@actapaediatrica.se) Acta Paediatrica, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

**Baby swimming and rhinovirus-induced wheezing**

Baby swimming is very popular in many countries, but it may be a risk factor for rhinovirus-induced wheezing illnesses, particularly in children with atopic eczema. This finding comes from a birth cohort study in which 1827 children were followed until 17 months of age. Data on infant swimming, bronchiolitis, recurrent wheezing and viral diagnostics were collected. 'Our results suggest human respiratory virus as a pathophysiological link between infant swimming and wheezing illnesses in atopic infants', Linnea Schuez-Havupalo and her co-authors conclude (pp. 1153–1158).

**Pulse oximetry screening in the Nordic countries**

Pulse oximetry screening of newborn infants increases early detection of critical congenital heart disease and minimizes the risk of circulatory collapse before surgery. In Sweden, Norway and Finland, the implementation of pulse oximetry screening is currently the highest in the world and coverage will be close to 100% in 2014. This is based on a survey exploring 156 of the 157 delivery units in these countries. Anne de-Wahl Granelli et al propose uniform Nordic guidelines using preductal and postductal screening before 24 h of age (pp. 1136–1142).

**Arvo Henrik Ylppö – an icon in paediatrics (1887–1992)**

Arvo Henrik Ylppö was a Finnish paediatrician who contributed significantly to the decrease of Finnish infant mortality during the 20th century. He is credited as the father of Finland's public child welfare clinic system and he belongs to the Hall of Fame in Finland besides the president Kekkonen and the runner Paavo Nurmi. Ylppö was born premature into a farming family in 1887, in Akaa, Finland, and died 1992, at the age of 104 years. See Kauko Kouvalainen's enthralling medical essay about Arvo Ylppö's long life and career (pp. 1126–1129).

**Timing and modes of neonatal death in the last decade**

Technological and clinical advances have reduced neonatal deaths. Amélie Dupont-Thibodeau et al have explored how the timing and modes of deaths changed in a tertiary neonatal intensive care unit over 10 years. They found that the average age at death doubled and the number of deaths in the first 48 h of life fell, but most deaths still occurred after life-sustaining interventions had been withdrawn or withheld, either in the context of instability or in concerns about future quality of life. The impact of later deaths on families and healthcare providers deserves further attention (pp. 1148–1152).

**Maternal vegetarianism and child neurodevelopment**

Clinical observations suggest that children born to vegan mothers may be at risk of severe neurodevelopmental impairments due to vitamin B12 deficiency, as this vitamin is exclusively found in food of animal origin. It has been proposed that children born to all vegetarians, not only just vegans, may be at risk of impaired neurodevelopment. Pernille Stemann Larsen et al decided to explore this further in the Danish National Birth Cohort. 'Our findings from a large and wealthy population with ample access to healthy food and dietary supplements did not support previous clinical suspicion of impaired neurodevelopment in children of vegetarian mothers', the authors conclude (pp. e507–e509).

Gode kolleger!

Kurskomiteene kan meddele at det i 2015 blir både Bakvaktskurs og Instruktørkurs. Bakvaktskurset går av stabelen 23.–24.mars og Instruktørkurset følger umiddelbart etter på 25.–26.mars.

**Bakvakt-kurset i akuttpediatri (Kursnr.: O-29006)**

Læringsmål: Deltagerne skal i løpet av kurset få demonstrert teknikker og selv få utføre praktiske øvelser og trene i teamarbeid. Målsettingen er å styrke deltagerens kunnskaper og praktiske ferdigheter slik at de med større trygghet kan ivareta sine oppgaver i akuttpediatri som bakvakt.

Påmelding: Thor Willy Ruud Hansen, Nyfødtavdelingen, Kvinne- & Barnekliviken, Oslo Universitetssykehus-Rikshospitalet, 0027 Oslo. Tlf. 23074573 Fax: 23072960 E-post: t.w.r.hansen@medisin.uio.no

Kurssted: OUS - Rikshospitalet, Institutt for Kirurgisk Forskning, OUS - Rikshospitalet og Utdanningssenteret, OUS - Ullevål.

Påmeldingsfrist: 22. januar 2015

Antall deltakere: 12

Antall kurstimer: 16

Andre opplysninger: For å kunne gi tett veiledning og tilstrekkelig øvelsesmulighet for den enkelte deltager er antallet deltagere begrenset til 12.

Lenke til kurskatalogen: <http://legeforeningen.no/Community/kurskatalogen/Event/?eventId=5104>

**Innføringskurs i simulering og ferdighetstrening hos barn (Kursnr.: O-29007)**

Læringsmål: Deltagerne skal i løpet av kurset få demonstrert hvordan en lærer bort basale ferdigheter innen akuttpediatri, samt få opplæring i hvordan en leder og legger opp teamtrening for kolleger. Målsettingen er å bygge opp lokale tilbud innen ferdigtrening og simulering. Etter kurset forutsettes det at deltagerne tar ansvar for at simulering og ferdighetstrening settes i system ved den enkelte avdeling. Kurset vil kvalitetssikre den nasjonale beredskap for akuttpediatri med fokus på desentralisert opplæring.

Påmelding: Thomas Rajka, Barneintensiv seksjon, Barnemedisinsk avdeling, Kvinne- og barnekliviken, Oslo Universitetssykehus HF, Ullevål, 0409 Oslo. Tlf. 23015548 E-post: uxthra@ous-hf.no

Kurssted: OUS - Ullevål, Utdanningssenteret, OSLO

Påmeldingsfrist: 24. januar 2015

Antall deltakere: 16

Antall kurstimer: 16

Andre opplysninger: For å kunne gi tett veiledning og tilstrekkelig øvelsesmulighet for den enkelte deltager er antallet deltagere begrenset til 16. Av dette utgjør 8 leger og 8 sykepleiere. Utvalgelse vil skje i samråd med avdelingsledelsen ved den enkelte avdeling.

Lenke til kurskatalogen: <http://legeforeningen.no/Community/kurskatalogen/Event/?eventId=5105>

Mukopolisakkaridose type I (MPS I)

Tidlig diagnose er viktig¹

- Lysosomal avleiringsykdom¹
- Skyldes mangel på enzymet α -L-iduronidase¹
- Gir multiorganisk skade¹
- Kan behandles med Aldurazyme² ▼
- Tidlig behandling kan bremse videre sykdomsprogresjon og organskade¹

NOLAR-14-02-04

Aldurazyme (Laronidase)

ATC-nr.: A16A B05

KONSENTRATTIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 100 E/ml: Hvert hetteglass inneh.: Laronidase 500 E, monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat), polysorbat 80, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Langvarig enzymerstatningsbehandling hos pasienter som har fått bekreftet diagnosen Mukopolysakkaridose I (MPS I; α -L-iduronidasemangel) for å behandle sykdommens ikke-nevrologiske symptomer. **Dosering: Voksne og barn:** Behandling bør skje under tilsyn av lege som har erfaring med behandling av pasienter med MPS I eller andre arvelige stoffskiftesykdommer. Bør gis i egnet klinisk miljø der gjenopplivingsutstyr til bruk i nødstilfelle er lett tilgjengelig. Anbefalt dose er 100 E/kg kroppsvekt, gitt 1 gang pr. uke. Initial infusjonshastighet på 2 E/kg/time kan økes hvert 15. minutt, hvis tolerert, til maks. 43 E/kg/time. Totalt infusjonsvolum bør tilføres i løpet av ca. 3-4 timer. **Eldre (>65 år):** Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt, ingen dosering kan anbefales. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever/nyrefunksjon:** Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt, ingen dosering kan anbefales. **Tilberedning:** Fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml infusjonsvæske, se pakningsvedlegg. Fortynnet oppløsning bør administreres gjennom et 0,2 μ m in-line-filter for å fjerne proteinpartikler. **Administrering:** Gis som i.v. infusjon. **Kontraindikasjoner:** Alvorlig overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Pasienter kan utvikle infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR, noen kan være alvorlige) og bør overvåkes nøye. Alle tilfeller av IRR, forsinkede reaksjoner og mulige immunologiske reaksjoner bør rapporteres. Antistoffstatus bør monitoreres regelmessig og rapporteres. Alvorlige IRR er sett ved alvorlige underliggende problemer med øvre luftveier, og disse pasientene skal overvåkes nøye og bare infunderes i klinisk hensiktsmessige omgivelser med tilgang til gjenopplivingsutstyr. Akutt underliggende sykdom ser ut til å gi større risiko for IRR. Klinisk status bør derfor vurderes nøye før administrering. Nesten alle pasienter forventes å utvikle IgG-antistoffer mot laronidase, vanligvis innen 3 måneder etter behandlingsstart. Ved antistoffer eller symptomer på IRR bør behandling skje med forsiktighet. Vanligvis kan IRR behandles ved å senke infusjonshastigheten og gi antihistaminer og/eller antipyretika (paracetamol eller ibuprofen) før behandling, for å muliggjøre fortsatt behandling. Ved gjenopptak av behandlingen etter et lengre avbrudd, må forsiktighet utvises pga. økt risiko for overfølsomhetsreaksjon. For å minimere forekomst av IRR anbefales premedisinering (antihistaminer og/eller antipyretika) ca. 60 minutter før infusjonsstart ved 1. administrering, eller ved gjenopptak etter avbrudd i behandlingen. Premedisinering bør også vurderes ved påfølgende infusjoner hvis det foreligger kliniske indikasjoner. Ved mild eller moderat IRR bør behandling med antihistaminer og paracetamol/ibuprofen og/eller halvering av infusjonshastighet vurderes. Ved et alvorlig enkelttilfelle av IRR, bør infusjonen stoppes til symptomene er forsvunnet og behandling med antihistaminer og paracetamol/ibuprofen vurderes. Ved restart reduseres infusjonshastigheten til 1/2-1/4 av hastigheten ved forrige reaksjon. Ved gjentatte moderate IRR eller ny provokasjon etter et enkelttilfelle av alvorlig IRR, bør premedisinering (antihistaminer og paracetamol/ibuprofen og/eller kortikosteroider) vurderes og infusjonshastigheten reduseres til 1/2-1/4 av hastigheten ved forrige reaksjon. Alvorlige allergilignende overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme.

Ved slike reaksjoner anbefales umiddelbar seponering og standard akuttbehandling. Inneholder natrium (1,29 mmol/hetteglass). Pasienter på natriumdiett bør ta hensyn til dette. **Interaksjoner:** Ingen studier utført. Cytokrom P-450-relaterte interaksjoner er usannsynlig pga. virkestoffets metabolisme. Bør ikke administreres samtidig med klorokin eller prokain, pga. potensiell risiko for forstyrrelser i det intracellulære opptaket av laronidase.

Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Utilstrekkelige data. Skal kun brukes ved graviditet dersom strengt nødvendig. **Amming:** Kan gå over i morsmelk. Amming anbefales ikke. **Bivirkninger:** Ca. 53% av pasientene (35% hos barn) opplever IRR, noen alvorlige. Omfanget av disse reduseres over tid. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Kvalme, abdominale smerter. Hjerne/kar: Rødming. Hud: Utslett. Muskel-skjelettsystemet: Arthropati, auralgi, ryggsmertor, smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Pyreksi, reaksjoner på administreringsstedet. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Oppkast, diaré, Hjerne/kar: Takykardi, hypotensjon, blekhet, perifer kuldefølelse. Hud: Angioødem, ansiktshevelser, urticaria, prurigo, kaldsvette, alopesi, hyperhidrose. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Luftveier: Pustevansker, dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Muskel- og skjelettsmerter. Nevrologiske: Parestesi, svimmelhet. Psykiske: Rastløshet. **Undersøkelser:** Forhøyet kroppstemperatur, redusert oksygenmetning. Øvrige: Kuldegysninger, varmekølelse, kuldefølelse, tretthet, influensalignende symptomer. Etter markedsføring (noen av disse alvorlige): Cyanose, hypoksi, takypné, pyreksi, oppkast, kuldegysninger og erytem. Problem i øvre luftveier og lunger, alvorlige reaksjoner inkl. bronkospasme, respirasjonsstans og ansiktsødem er sett hos enkelte pasienter med tidligere alvorlig MPS I. Serokonvertering forventes hos de fleste pasienter etter behandling. Det er også sett bloduttredelse. Hos barn <5 år er følgende milde til moderate bivirkninger sett: **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Hjerne/kar: Takykardi. **Undersøkelser:** Økt blodtrykk, redusert oksygenmetning. Øvrige: Pyreksi, kuldegysninger.

Egenskaper: **Klassifisering:** Rekombinant form av human α -L-iduronidase. **Virkningsmekanisme:** Gjenoppretter enzymaktivitetsnivået tilstrekkelig til å hydrolysere akkumulert substrat (GAG). **Absorpsjon:** C_{max} 0,2-0,3 E/ml, økning over tid. AUC 0,9-1,2 E/ml/time. **Fordeling:** Distribusjonsvolum 0,44-0,22 liter/kg, reduseres ved fortsatt behandling, muligens relatert til dannelsen av antistoffer og/eller redusert levervolum. **Halveringstid:** 3,61-1,94 timer. **Plasmaclearance:** 1,68-2,31 ml/minutt/kg. **Metabolisme:** Degraderes via peptidhydrolyse.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Kun til engangsbruk. Bør brukes umiddelbart etter fortynning.

Sist endret: 16.01.2013 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)

Basert på SPC godkjent av SLV: 22.11.2011

PRISER OG PAKNINGER: 1 x 5 ml hettegl., 100 U/ml: 6.381,50 kr

Referanser:

- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Chapt 136 New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2001:3421-52
- Aldurazyme SPC 22.11.2011