



## NYE UNDERSØGELSER VISER...

-er der evidens bag de mange afsløringer?

### *Psykofarmaka til Børn & Unge*

Anne Katrine Pagsberg

Lektor, overlæge, PhD

Børne- og ungdomspsykiatrisk Center  
Region Hovedstaden

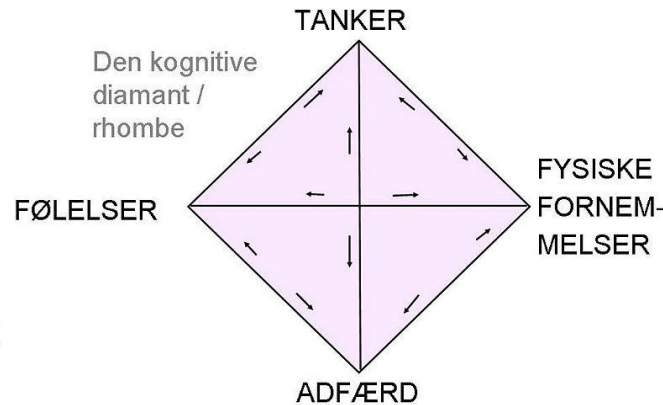
# Valg af behandling i børne- og ungdomspsykiatrien



Cool Kids Program  
Arbejdshefte  
for børn



Hilsi Linnham, Marie Anders, Ann Silman & Ronald Roper  
Illustration: Elizabeth Ayres, Barbara Olin



# Debat: Forbrug og Off-label brug

12. MAJ, 2011 KL. 05.00 | OPDATERET 13. MAJ, 2011 KL. 06.00

## Læger udskrives forkert medicin til unge

Læger udskrives antidepressiv medicin til børn og unge, som ikke er godkendt til aldersgruppen. Stik imod myndighedernes anbefalinger.



Lægerne herhjemme udskrives både for meget og forkert antiopgørelse fra Lægemiddelstyrelsen.

PRINT

DEL ARTIKLEN:

MAIL

TWITTER

FACEBOOK

Af **Mette Simonsen/Lene Koogi**

En stor del af de unge som få bliver behandlet med medicin aldersgruppe. Stik imod Sund udskrives læger både for meg

- Jeg synes, vi scorer en lav k til at gøre det bedre, siger He praktiserendes lægers organi

### Seks typer, én godken

Der findes seks typer antidepressiv såkaldte lykkepiller, som er g Men bare et af dem er godke hedder Fluoxetin, tidligere k

SUNDHED 14. OKT. 2010 KL. 12.27

## Forbruget af ADHD-medicin til børn og unge stiger voldsomt

Af **Cordelia Weber** - 16/03-15 18:48; Opdateret: 17/03-15 08:54

Følg @cordelia\_weber

## Tusindvis af børn på ikke-godkendt voksenmedicin

Mindst halvdelen af den medicin, der anvendes til børn er ikke undersøgt og vurderet til dem, selvom det kan resultere i alvorlige bivirkninger



(Billede: Polfoto/AP)

Synes godt om Del 33

Tweet 1

G+ 0

- Udbredt off label-behandling af børn er uundgåeligt, så længe mindst 50 procent af den medicin, der anvendes til børn, ikke er undersøgt og vurderet til børn og unge under 18 år.

get forbrug på op mod 600 procent.



steget med op til 600 procent (arkivfoto). - Foto: BORBERG THOMAS

### ADHD-MEDICIN

Børn og unge i Nordjylland behandles i højere grad med psykostimulerende midler som Ritalin end landsgennemsnittet:

I Nordjylland blev 3.100 behandlet med psykostimulerende midler i 2009 - knap 2.000

# Hvorfor er psykofarmaka til børn til debat?

## 1. Grundliggende?

- Er psykiske symptomer "sygdomme"?
- Hvor sikre er vi på diagnoserne?
- Skal psykiske symptomer behandles som andre sygdomme?

## 2. Forbruget er stigende

## 3. Viden (evidens) er begrænset, især langtidseffekter.

## 4. Bruges ofte off-label

(udenfor godkendelse – især "voksen-medicin" til børn).

## 5. Begrænser adgangen til psykofarmaka vores anvendelse og udvikling af forebyggende og ikke-farmakologisk behandling?

## 6. En kritisk fase af udviklingen - bekymring for langvarige konsekvenser for fysisk og psykisk sundhed.

## 7. For nogle præparater: Ringere effekt og flere bivirkninger (end hos voksne)



# Evidensbaseret behandling

- Der mangler **evidensbaseret** viden om effekt og bivirkninger ved brug af psykofarmaka til børn og unge.

**Evidens-pyramiden**

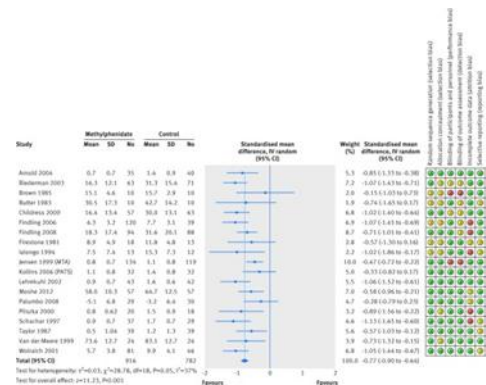


# Evidensgrundlaget – det vi ved.

- I forhold til studier af voksne er der generelt få studier af psykofarmaka til børn og unge
- Flest studier på Methylfenidat (behandling af ADHD)
- Evidens på medicinområdet følges op af myndighederne og eksperterne
  - Godkendelse af medicin til behandling
  - Guidelines

# Vi debatterer også "internt" fx – hvorvidt det er "bevist" at medicin mod ADHD virker?

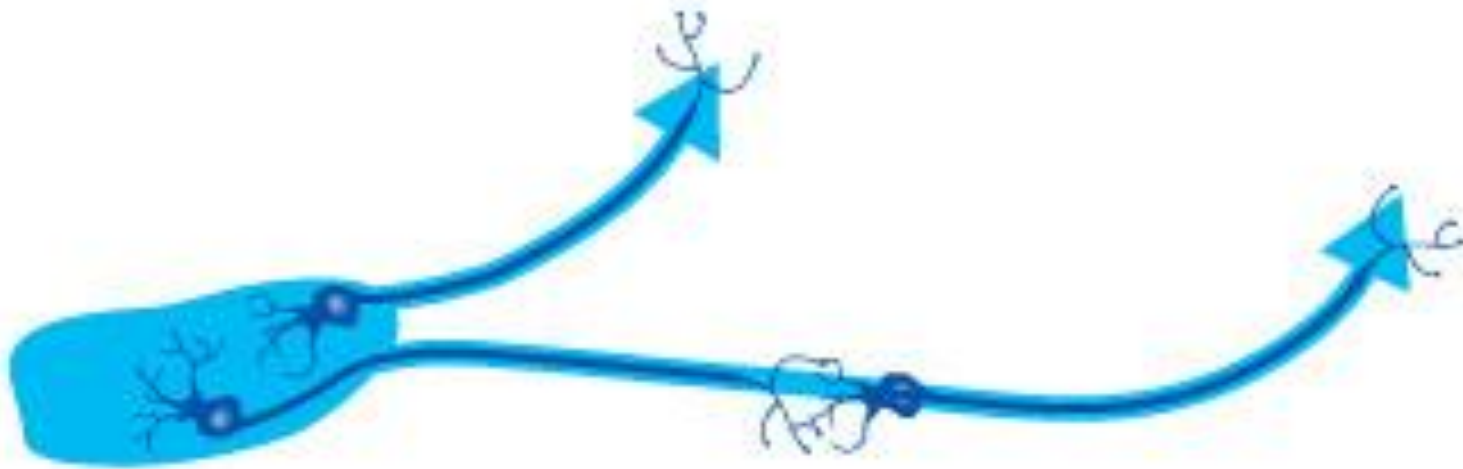
- **Methylphenidate for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.**  
Ole J. Storebø; Erik Simonsen; Christian Gluud. JAMA Clinical Evidence Synopsis, May 2016
- **CLINICAL QUESTION** Is treatment with methylphenidate associated with benefits or harms for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)?
- **BOTTOM LINE** Methylphenidate is associated with *improvement* in ADHD symptoms, general behavior, and quality of life; however, due to the *very low quality of the evidence*, the magnitude of the associated improvement is uncertain. Methylphenidate was associated with an increased risk of *nonserious adverse events*. There are too few data to assess the association with serious adverse events.



19 studier,  
916 børn MPH  
782 børn PBO

# Psykofarmaka virker i hjernen (synapserne)

– men har også effekter andre steder i kroppen

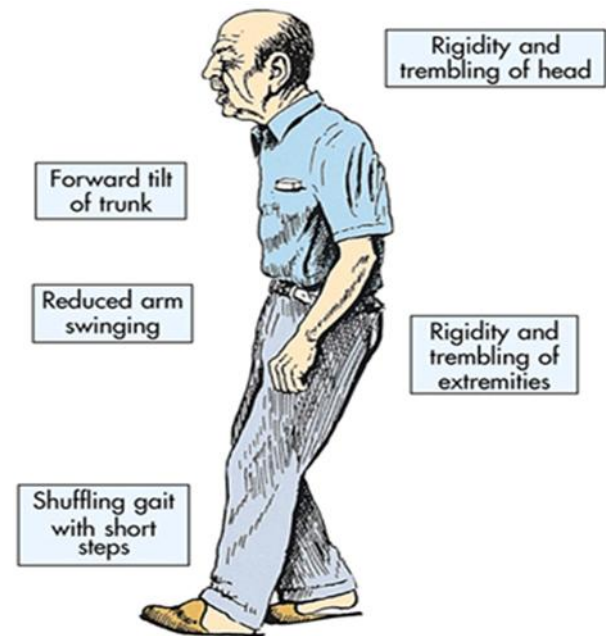
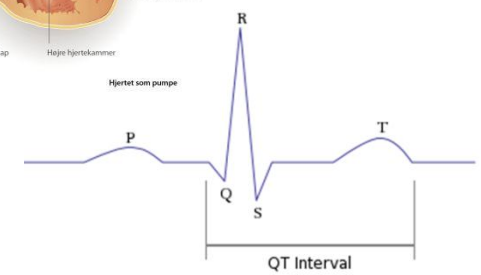
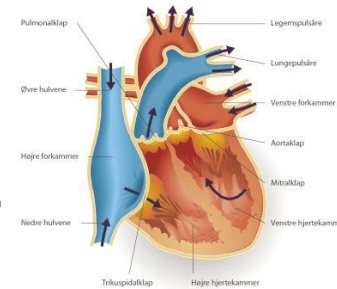




# Bivirkninger

- Børn og unge har højere risiko for bivirkninger ved visse typer psykofarmaka

# Eksempel – Antipsykotika bivirkninger



# Lægeundersøgelse

- Observation



- Spørgsmål



- Undersøgelse



- Konklusion og afvejning af fordele og ulemper ved behandlingen i samråd med familien.



# Reglerne for udskrivning af psykofarmaka til børn i DK

# Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser

- <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=146409&exp=1>
- VEJ nr 9194 af 11/04/2013
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

# Psykofarmaka til børn og unge - ansvar

- Speciallæger i Børne- og ungdomspsykiatrien
- Off-label brug hyppig
  - legalt men uden myndighedernes godkendelse og anbefalinger



# Lægemiddelovervågning

- Lægemiddelstyrelsen
- Enhed for lægemiddelovervågning og medicinsk udstyr



**LÆGEMIDDELSTYRELSEN**  
DANISH MEDICINES AGENCY



# Enhed for lægemiddelovervågning

- Enheden håndterer sager om **indberetninger om bivirkninger** og foretager **analyser og kausalitetsvurderinger**, der blandt andet formidles i **nyhedsbrevet Nyt om Bivirkninger**.
- Enheden driver også **Interaktionsdatabasen**.
- Enheden behandler sager om **reklame** for lægemidler, medicinsk udstyr og sundhedsydelse.
- Sundhedsstyrelsen er den **kompetente myndighed** i Danmark for medicinsk udstyr og administrerer lovgivningen på området, fx ved overvågning af markedet og kliniske afprøvninger samt inspektioner.

# Off-label overvågning - Sundhedsstyrelsen



## Fleere årsager til at medicin bliver brugt off label

Både i Danmark og i resten af verden er off label-behandling med medicin udbredt. En amerikansk undersøgelse fra 2001 viste, at off label-ordinationer udgjorde 21 % af alle ordinationer blandt 160 almindelig brugte lægemidler, og at 73 % af off label-ordinationerne havde ringe eller ingen videnskabelig dokumentation<sup>1</sup>.

Off label brug af medicin er særligt udbredt i forbindelse med behandlinger af gravide og børn, fordi medicin blandt andet af etiske hensyn ikke bliver afprøvet på børn og gravide i samme omfang som medicin til andre patientgrupper. Off label-behandlinger af disse patientgrupper er derfor ofte uundgåelige.

Blandt andet indgik vi i efteråret 2013 et samarbejde med Klinisk Farmakologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital om et studie omkring brugen af psykofarmaka til børn, som denne type medicin typisk ikke er indiceret til. Resultaterne fra dette studie forventes at ligge klar omkring årsskiftet 2014/15.

## Konklusion

Mere systematisk overvågning afhænger af bedre registrering af off label-behandlinger

Vores viden om potentielle sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label-brug af medicin, henter vi fra flere forskellige kilder, som vi her har givet eksempler på. En mere systematisk og målrettet overvågning, end den vi har i dag, ville afhænge af en bedre registrering af off label-brug og indberetning af formodede bivirkninger som følge af off label-brug, så eventuelle uhensigtsmæssigheder kan opdages i tide og på den måde også skabe bedre grundlag for evidensbaserede behandlinger – især der, hvor der i dag er et stort og udækket behov, som blandt andet er tilfældet i behandlingen af børn og gravide.

De senere års skærpede opmærksomhed på off label-brug og ikke mindst overvågningen af den, har givet anledning til flere tiltag og internationale samarbejder for at styrke patientsikkerheden også på dette område.

# Godkendelse af medicin



- Patientens **sikkerhed** for, at producenten af medicinen har forelagt **dokumentation for medicinens effekt og sikkerhed** for myndighederne (Lægemiddelstyrelsen /Europakommissionen).
- Lægemiddelstyrelsen **godkender** medicinen og udsteder en **markedsføringstilladelse**, hvis fordelene ved den medicinske behandling af sygdommen overstiger risikoen ved medicinen (mulige bivirkninger).

# Fri ordinationsret og off-label-brug



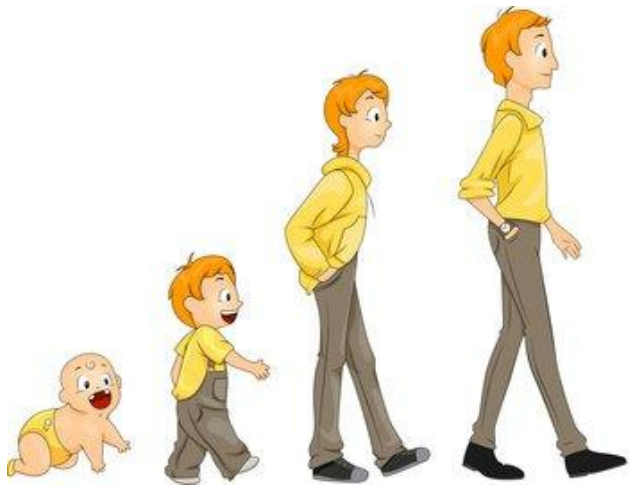
- En autoriseret læge i Danmark har som udgangspunkt fri ordinationsret.
  - lægen har ret til at ordinere medicin til behandling af en sygdom, som den pågældende medicin ikke er godkendt til (off-label-brug).
  - forpligtet til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed (§17).
- Off-label-brug viser sig i mange tilfælde at have en gavnlig effekt, der overstiger risikoen ved brug af medicinen

# OFF-LABEL

- Medicinen bruges udenfor ”indikation” til:
  - En sygdom udenfor godkendelsen
    - Fx antipsykotisk medicin til Tourettes syndrom (Tics)
  - En aldersgruppe, den ikke er godkendt til
    - Fx antidepressiv behandling der er godkendt til voksne, til et depressivt barn
  - En dosis, der ligger udenfor godkendelsen
    - fx en højere dosis end angivet på indlægsseddel
  - En anden administrationsform end godkendt til indikationen
    - Fx indsprøjtning til børn/unge hvor kun tablet-behandling med præparatet er godkendt til børn/unge.



# Problemer ved off-label brug



# Danmark: 11 psykofarmaka med registreret psykiatrisk indikation < 18 år

- **Midler mod ADHD**
  - *Methylphenidat* fra 6 år
  - *Lisdexamfetamin* fra 6 år
  - *Atomoxetin* – erfaring savnes under 6 år
- **Antidepressiva (SSRI)** (anvendes til depression, angst OCD)
  - *Fluoxetin*, depression hos børn over 8 år
  - *Fluvoxamin* og *Sertralin*, OCD hos børn i alderen hhv. fra 8 år og fra 6 år. (Øget risiko for aggressivitet og suicidal adfærd hos unge )
- **Antipsykotika** (anvendes til skizofreni/psykose, manio-depressiv sygdom, svær adfærdsforstyrrelse ved autisme, Touretttes syndrom)
  - *Aripiprazol*, skizofreni fra 15 år, mani fra 13 år
  - *Risperidon*, fra 5 år, aggressive adfærdsforstyrrelser hos børn og unge med nedsat intellektuel funktionsevne eller mental retardering
  - *Paliperidon*, skizofreni fra 15 år
  - *Ziprasidon*, fra 10 år, mani eller blandingstilstand af moderat grad ved bipolar affektiv lidelse
- **Benzodiazepiner** (beroligende ved psykose)
  - *Diazepam* fra 12 mdr., angst- og urotilstande

# *Forskningsaktivitet:*

## Forekomsten af off-label ordinationer af psykofarmaka i Børne- og Ungdomspsykiatrien i Region Hovedstaden

En gentagelse af et studie fra Århus, hvor 30% af patienterne (503 børn og unge) fik off-label behandling

- her i en større population (3000 børn og unge), som også inddrager de indlagte.

### **Spørgsmål:**

- 1) Hvor stor en andel af patienterne er i psykofarmakologisk behandling?
- 2) Hvor mange ordinationer var off-label?
- 3) Hvilke præparater blev hyppigst brugt off-label?

(Resultater indsendt mhp publikation – i review)



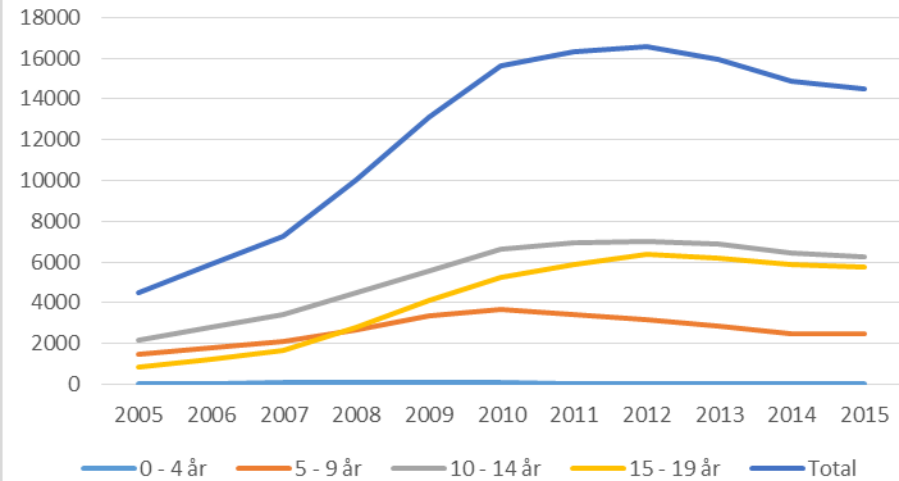
# Forbruget af psykofarmaka til børn i DK fra 2005-2015

	Alder, år	2005	2015
Antipsykotika	0-19	3.146	5.054
Antidepressiva	0-19	7.242	8.278
ADHD- Methylfenidat	0-19	4.495	14.473
ADHD-Atomoxetin	0-19	1	3.730
ADHD- dexamfetamin	0-19	43	128
Melatonin (søvn)	0-25	80 (2007)	12.381
Total		15.007	31.663

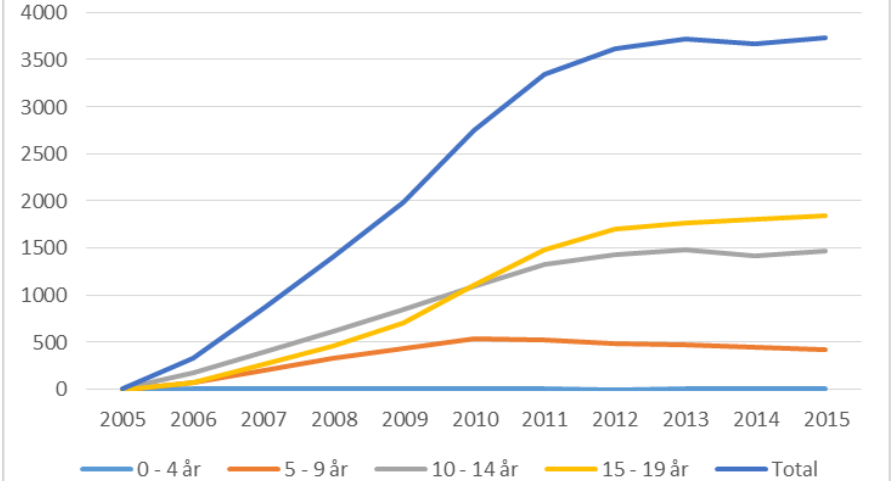


# Medicin mod ADHD

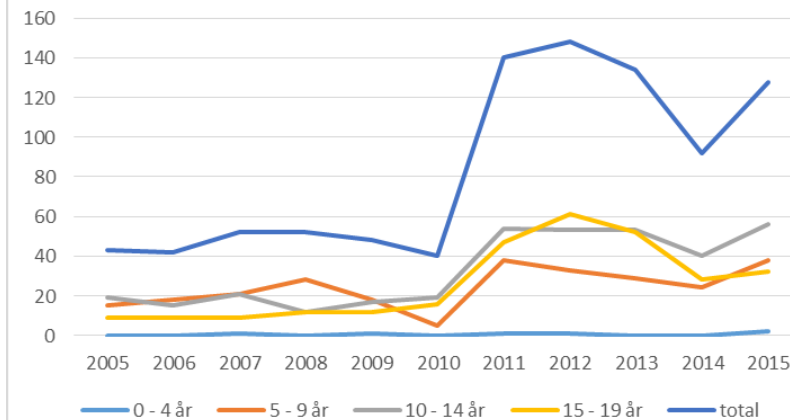
## Methylpenidat



## Atomoxetin



## Dexamfetamin







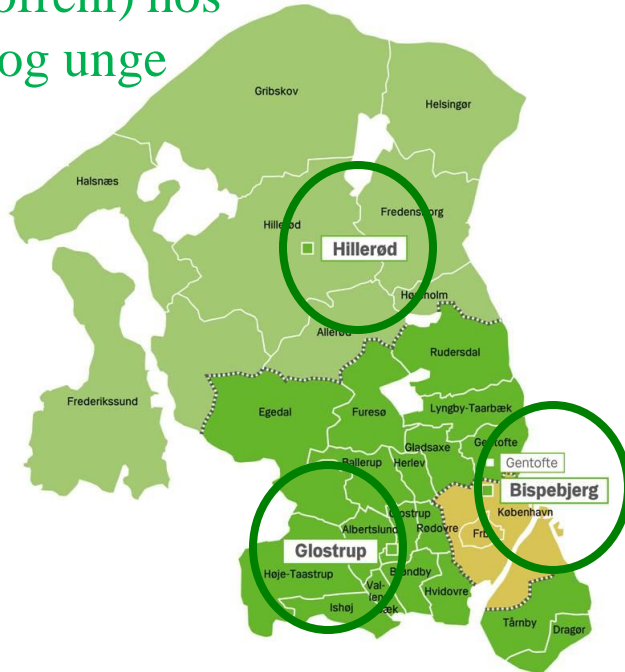
# Hvorfor er evidensgrundlaget spinkelt?

- Inddragelse af børn og unge i medicinsk forskning - udfordrende
  - Børn og forældre er bekymrede for deltagelse
  - Forskere er tilbageholdene – svært og dyrt
  - Myndighederne opfordrer – men begrænsede strategier
  - ”Markedet” er ikke så stort (som voksne)
    - Bortset fra ADHD behandling

## Forskningsaktivitet:

### TEA forsøget:

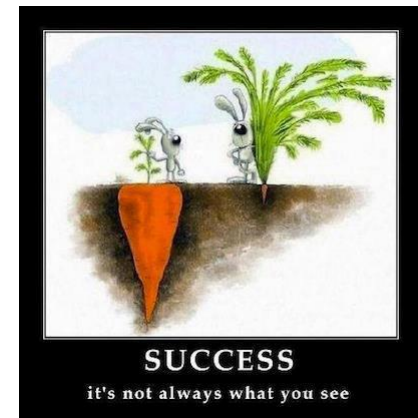
-Sammenligning af to præparater til behandling af psykose (skizofreni) hos børn og unge





# TEA studiets fordele

- Et af de største "head-to-head" studier på området (børn og unge med psykose):
- Det eneste studie der sammenligner aripiprazol og quetiapin (børn, unge, (voksne) med psykose).
- Det første kliniske medicin BUP studie, der inddrager samtlige danske universitetshospitaler.
- Det er lykkedes at fundraise/internt finansiere 21 mill. kr
- Studiet belyser vigtige perspektiver af fordele og ulemper ved forskellig antipsykotisk behandling.



# TEAs største udfordringer



- ”Sample Size” - Hvor mange forsøgspersoner skal deltage for at kunne udtale sig med en acceptabel sikkerhed om hvad der er bedst?
  - Problem: Afhænger af parametre som ikke på forhånd er sikkert afklarede (forventet respons, variation i respons)
- Rekruttering/inklusion
  - Problem: 50% sagde NEJ til at deltage
  - Løsning: Flere centre, forlænget sampling (2013 til 2015), intensiveret dialog med klinikere.
- Frafald under behandling
  - Løsninger: tæt opfølgning undervejs, tage højde for det i de statistiske analyser
- Økonomi: ca. 160.000 kr. per patient

# Vigtigste udækkede behov

ifølge European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Network  
(an overarching Pan- European infrastructure?)

- Mangel på effektiv medicin til mange psykiske forstyrrelser hos (især) børn og unge
- Hyppig off-label brug
  - Nødvendigt med flere studier med børn og unge
- Manglende "biomarkører" til diagnostik og forudsigelse af behandlings-respons
- For lidt fokus på forebyggelse af psykisk sygdom
- For lidt viden hos befolkningen og familierne om fordele og ulemper ved psykofarmaka til børn og unge.
- Manglende prioritering og strategi på området.

Join the debate

# Debat



- Flere børn henvises, undersøges og behandles for psykiske lidelser.
  - godt eller skidt?
- Forbruget af psykofarmaka til børn og unge er stigende/stagnerende
  - godt eller skidt?
    - 30-50% af børn/unge i psykiatrien behandles med psykofarmaka
    - Evidens-grundlaget er begrænset
    - Få præparater godkendt – højt off-label brug
- Kan vi styrke forskningen i psykofarmaka til børn?
  - Skal den være uafhængig eller skal vi samarbejde med industrien?
- Kan man satse på forebyggende og ikke-medicinsk behandling?
  - og hvordan gør vi det?

# Tak for opmærksomheden





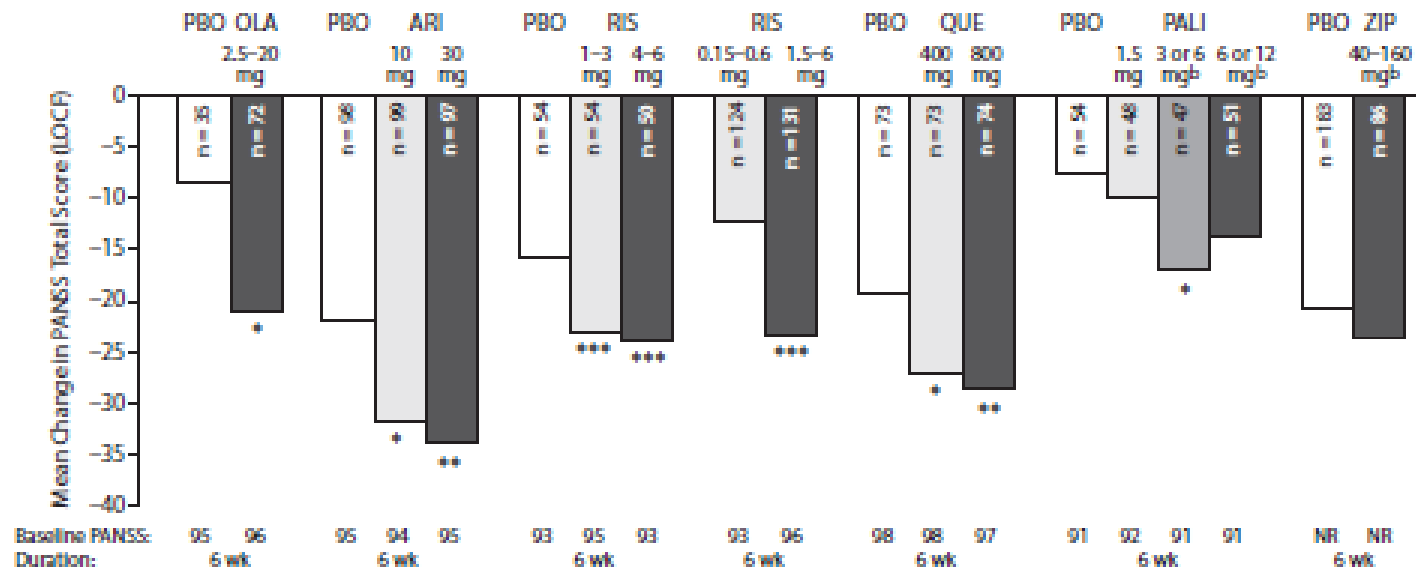
Ekstra slides

# Eksempel - Skizofreni hos børn og unge 13-17 år

- Oversigt over studier
- Antipsykotiske præparater versus placebo (PBO)
- Fald i sygdomsaktivitet over 6 ugers behandling

(Correll 2011)

Figure 1. Improvement in PANSS Total Score From 7 Randomized, Placebo-Controlled Trials in Pediatric Patients With Schizophrenia (aged 13–17 y)<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Doses expressed as daily doses.

<sup>b</sup>Dependent on weight.

\* $P < .05$  vs placebo.

\*\* $P < .01$  vs placebo.

\*\*\* $P < .001$  vs placebo.

Abbreviations: ARI = aripiprazole, LOCF = last observation carried forward, NR = not reported, OLA = olanzapine, PALI = paliperidone, PANSS =

# Eksempel – den primære tilstræbte effekt af medicin mod skizofreni.

