

Bør barn behandles med efedrin mikstur?

Nedre luftveisinfectionsjoner er vanlig hos små barn og ofte forbundet med luftveisobstruksjon og hoste. Symptomatisk behandling med efedrin mikstur er utbredt i Norge. Det er rapportert til dels alvorlige bivirkninger ved bruk av slike sympatikomimetika hos små barn med luftveisinfectionsjoner. Samtidig er behandlingseffekten dårlig dokumentert. Bør barn da behandles med efedrin mikstur?

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Ansgar Berg

ansgar.berg@pedi.uib.no
Kompetansesenteret for klinisk forskning
Klinisk forskningspost – barn
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen

Kari Furu

Avdeling for legemiddel-epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
og
Institutt for farmasi
Universitetet i Tromsø

Margrete Einen

Haukeland sykehusapotek
og
Barneklubben
Haukeland universitetssykehus

Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Barn rammes hyppig av luftveisinfectionsjoner. De fleste infeksjonene skyldes virus, og ofte er både de øvre og de nedre luftveiene affisert. Hos barn under to år med akutte virale luftveisinfectionsjoner vil mucosaødemer, kontraksjon av glatt muskulatur og økt slimsekresjon føre til forsnoring av allerede små luftveier. Dette er de viktigste årsakene til obstruksjon. Det kliniske bildet domineres gjerne av hvesende/pipeende respirasjon, takypné, subkostale inndragninger og hoste. Plagene er ofte lite uttalt, og barnet trenger vanligvis ikke sykehusinnleggelse. Mange leger forskriver efedrin mikstur i slike situasjoner, til tross for at dokumentasjonen for denne behandlingen er beskjeden.

Hensikten med denne artikkelen er å gjennomgå dokumentasjon av effekt og bivirkninger ved bruk av efedrin mikstur. Vi har fått data fra reseptregisteret for å undersøke i hvor stor utstrekning efedrin mikstur brukes hos barn og unge.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed for perioden 1980–2009. Informasjon er også hentet fra nettsidene til amerikanske og britiske legemiddelmyndigheter. Data om alle forskrivninger av efedrin mikstur til barn og unge under 18 år utlevert fra apotek i perioden 2004–09 samt totalt antall barn i Norge i aktuelle aldersgrupper er hentet fra reseptregisteret ved Folkehelseinstituttet (1).

Bruk

Efedrin mikstur er reseptbelagt i Norge og godkjent til bruk hos barn i alle aldre. Indikasjonene er angitt å være luftstrømsobstruksjon hvor bronkialt slimhinneødem antas å være en medvirkende årsak (Felleskatalogen), luftveisplager som hoste (Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell) og forebyggende ved residiverende falsk krupp (Norsk elektronisk legehåndbok). I Norsk barnelegeforenings veileder i akutt pediatri er efedrin mikstur ikke omtalt.

På det norske markedet finnes Efedrin Nycomed mikstur med lakrissmak og Efedrin NAF mikstur med solbærsmak. Den sammensatte Efedrinsirup NAF mikstur inneholder efedrin kombinert med etylmorfin. Kun seks barn under 12 år fikk dette preparatet i 2009. Det omtales derfor ikke nærmere.

Omfanget av bruken av efedrin mikstur hos barn og unge i Norge fremgår av figur 1. I 2009 ble midlet forskrevet og utlevert til 46 739 personer under 18 år, hvorav barn i alderen 0–2 år utgjorde 55 %, 3–5-åringer 29 % og 6–11-åringer 11 %. Av alle barn i aldersgruppen 0–2 år fikk 17 % utlevert efe-

drin mikstur minst én gang. For de fleste ble det kun én utlevering. I alt fikk 87 % 1 mg/ml-miksturen, 13 % fikk utlevert den sterkeste på 2 mg/ml.

Statens legemiddelverk gjennomførte i 2009 en kartlegging for å få en oversikt over bruken av efedrin mikstur i andre europeiske land. Tilbakemeldingene fra samtlige lands legemiddelmyndigheter, også de skandinaviske, var at efedrin som virkestoff alene i miksturform ikke var registrert og derfor heller ikke ble brukt ved forkjølelse hos barn (2).

Effekt

Efedrin virker ved å frigjøre endogent noradrenalin fra nerveterminaler, noe som gir en aktivering av adrenerge α - og β -reseptorer. Den noradrenerge effekten er langt kraftigere på α - og β_1 -reseptorer enn på β_2 -reseptorer. I tillegg har efedrin en direkte agonistisk virkning på α - og β -reseptorer, men også her er den β_2 -stimulerende effekten relativt svak. Aktivering av α -adrenerge reseptorer i slimhinnene fører til lokal vasokonstriksjon og slimhinneavsvelling, mens aktivering av β_2 -adrenerge reseptorer i luftveiene bidrar til bronkodilatasjon. Den symptomlindrende effekten antas å skyldes en kombinasjon av redusert sekretdanning og reversering av luftveisobstruksjonen.

Selv om efedrin mikstur har vært på markedet i over 50 år, er effekten hos mindre barn utilstrekkelig dokumentert i kliniske studier. Medikamentet ble tidligere brukt i behandling av astma bronchiale hos barn og er en effektiv bronkodilator hos barn i alderen 7–13 år (3). Selektive β_2 -agonister til inhalasjon har gjort medikamentet overflødig ved astma. Ved ukomplisert forkjølelse og hoste viser flere systematiske gjennomganger at det ikke finnes gode nok studier

Hovedbudskap

- Efedrin har ikke dokumentert klinisk effekt ved luftveisobstruksjon eller hoste hos førskolebarn
- Efedrin mikstur kan ha alvorlige bivirkninger og bør ikke gis til små barn
- Ved infeksjonsutløst luftveisobstruksjon hos barn over to år bør man i stedet for efedrin gi en korttidsvirkende, selektiv β_2 -agonist til inhalasjon
- Hos barn under to år er ikke-medikamentelle tiltak viktigst

med barn til å si noe om en eventuell effekt av efedrin, verken efedrin alene eller efedrin i kombinasjon med andre virkestoffer (4).

Det er gjort få farmakokinetiske studier på efedrin mikstur hos barn, og ingen ved bruk hos barn under seks år er publisert (5). Dagens doseringsanbefalinger til små barn er således ikke begrunnet ut fra kliniske data, men er fremkommet ved ekstrapolering av data fra større barn og fra voksne.

Bivirkninger

Bivirkningene ved bruk av efedrin skyldes i hovedsak midlets innvirkning på sirkulasjon og sentralnervesystem. Systemisk påvirkning kan føre til stimulering eller hemming av sentralnervøse funksjoner, alt avhengig av om det er påvirkningen på perifere eller sentrale α_2 -adrenerge reseptorer som dominerer. De vanligste bivirkningene er takykardi, tremor, uro og søvnløshet, men alvorligere bivirkninger som hallusinasjoner, kramper, psykoser og arytmier forekommer (6). Symptomene debuterer i løpet av minutter til få timer etter inntak.

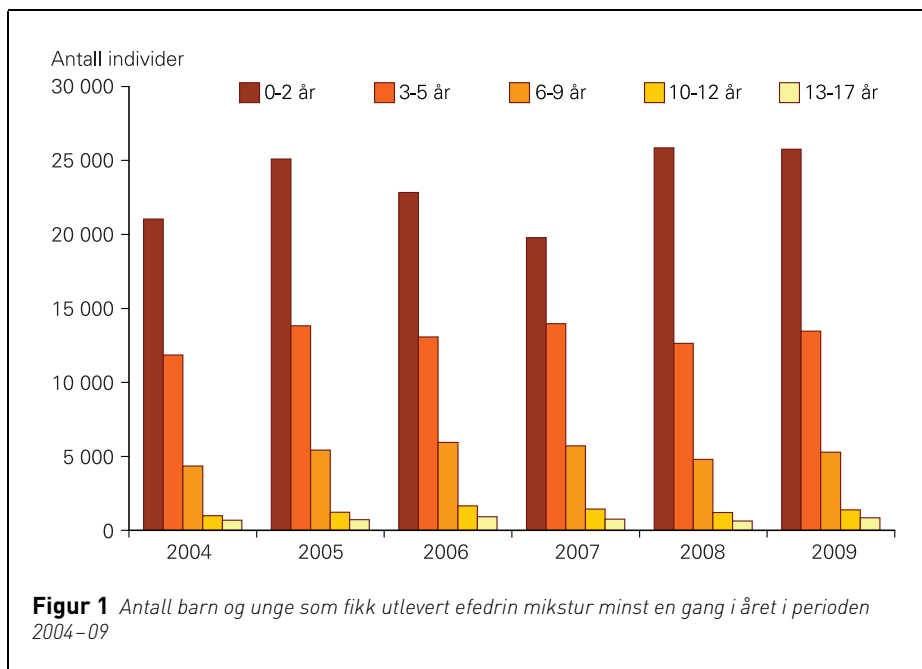
I litteraturen er toksisitet og livstruende eller letale bivirkninger av efedrin oftest knyttet til feilbruk, overdosering eller kombinasjonsbruk med andre sympatikomimetika (7). Det er ikke mulig å vurdere om rapporterte letale bivirkninger også kan forekomme ved bruk av anbefalte doser, da postmortale terapeutiske/toksiske data mangler (8). Det kan synes som det særlig er barn under to år som blir rammet av de alvorligste bivirkningene (9, 10).

Etter å ha fått en rekke rapporter om alvorlige bivirkninger hos barn advarer nå amerikanske legemiddelmyndigheter mot å gi lokaltvirkende og systemiske sympatikomimetika til barn under to år (11). Det samme gjør britiske legemiddelmyndigheter (12). Disse advarslene omfatter også en rekke midler som ikke er tilgjengelige i Norge.

Sammenfattende vurdering

Hos barn over sju år med astma har efedrin mikstur vist seg å ha positiv effekt på luftveismotstanden. Data vedrørende klinisk effekt hos mindre barn mangler. Manglende data om klinisk relevant effekt hos de minste barna trenger ikke bety at midlet ikke har symptomlindrende effekt, det kan også bety at studiene ikke er designet på en tilstrekkelig god måte til at man kan oppdage eventuelle gunstige effekter. Det er metodologiske utfordringer ved effektevaluering i denne aldersgruppen, spesielt gjelder det lungefunksjonsundersøkelser.

Efedrin er assosiert med mange bivirkninger hos barn, og til dels alvorlige toksiske effekter er rapportert. Siden det ikke er gjennomført farmakokinetiske studier med små barn, vil man måtte basere doseringen på ekstrapolering av data fra eldre barn og voksne. Dette i seg selv innebærer en potensiell risiko, da små barn ikke helt sjelden har en uforutsigbar klinisk respons på legemidler.



Når en behandling for en ufarlig tilstand ikke er dokumentert effektiv, vil selv en liten risiko ved bruk overskygge nytten. Denne risikoen ser særlig ut til å være til stede hos barn under to år. Vi anser derfor at efedrin mikstur ikke bør gis til barn i denne aldersgruppen.

Ved behandlingskrevende luftveisobstruksjon ved luftveisinfeksjoner hos barn over to år bør korttidsvirkende, selektive β_2 -agonister gitt som inhalasjonsaerosol i inhalasjonskammer foretrekkes fremfor systemisk behandling med efedrin. Behandling med selektive β_2 -agonister er godt dokumentert i denne aldersgruppen. For å unngå systemiske bivirkninger er det viktig at de anbefalte dosene ikke overskrides. Ved obstruksjon hos barn under to år er selektive β_2 -agonister til inhalasjon ikke vist å ha noen effekt (13). Det kan skyldes manglende utvikling av β_2 -reseptorer i bronkialmuskulaturen. Dermed vil ikke-medikamentelle tiltak, som det å ta barnet opp og senke temperaturen i rommet, være best når det gjelder denne aldersgruppen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) – New opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Nor Epidemiol* 2008; 18: 129–36.
2. Referat fra møte i Bivirkningsnemnda 14.1.2010. www.legemiddelverket.no/upload/136931/referat_fra_mote_i_bivirkningsnemnda_14januar_2010.pdf. [27.4.2010]
3. Blumberg MZ, Tinkelman DG, Ginchansky EJ et al. Terbutaline and ephedrine in asthmatic children. *Pediatrics* 1977; 60: 14–9.
4. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; nr. 1: CD001831.
5. Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2002; 86: 170–5.

6. Simons FE, Gu X, Watson WT et al. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoephedrine and phenylpropanolamine in children. *J Pediatr* 1996; 129: 729–34.
7. Dolansky G, Rieder M. What is the evidence for the safety and efficacy of over-the-counter cough and cold preparations for children younger than six years of age? *Paediatr Child Health* 2008; 13: 125–7.
8. Wingert WE, Mundy LA, Collins GL et al. Possible role of pseudoephedrine and other over-the-counter cold medications in the deaths of very young children. *J Forensic Sci* 2007; 52: 487–90.
9. Rimsza ME, Newberry S. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics* 2008; 122: e318–22.
10. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL et al. Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics* 2008; 121: 783–7.
11. Food and Drug Administration. FDA recommends that over-the-counter (OTC) cough and cold products not be used for infants and children under 2 years of age. www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold_2008.htm [27.4.2010].
12. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Updated advice: Over-the-counter cough and cold medicines for young children. www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON014449 [27.4.2010].
13. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H et al. Inhaled salbutamol for wheezy infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2000; 82: 370–5.

Manuskriptet ble mottatt 28.4. 2010 og godkjent 16.9. 2010. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.