

Zhodnocení incidence unlicensed a off-label předpisu léčiv u dětí

Petra Matalová¹, Lucie Belfínová¹, Kristýna Vrbicová¹, Jana Fürstová², Martin Wawruch³

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky, Přírodovědecká fakulta UP Olomouc

³Ústav farmakologie a klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Mnoho běžně předepisovaných léčiv není registrováno pro použití u dětí, a proto bývají předepisovány unlicensed nebo off-label. Cílem naší práce bylo posoudit tento typ předpisu na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc během šestiměsíčního období. Celkem bylo zpracováno 10 710 předpisů pro 5 243 dětí. Podobná studie, provedená v roce 2013 stejnými autory (P. Matalová – rodné jméno P. Langerová), ukázala, že počet unlicensed a off-label předpisů byl relativně nízký ve srovnání s jinými studiemi. Cílem této studie bylo vyhodnotit, zda došlo k nějaké změně.

Klíčová slova: děti, předpisy off-label, unlicensed, pediatrie, srovnání.

Evaluation of the incidence of unlicensed and off-label prescriptions in children

Many common drugs have not been registered for use in children. Therefore, they are sometimes prescribed as unlicensed or off-label. This study, performed at the Department of Paediatrics, University Hospital Olomouc, Czech Republic, evaluated off-label and unlicensed prescriptions. A similar study, conducted in 2013 by the same authors (P. Matalová – maiden name P. Langerová), showed that the number of off-label and unlicensed prescriptions was relatively low, compared to other studies. The goal of this study was to compare the frequency of off-label and unlicensed drug prescriptions, and to assess whether these prescriptions have declined.

Key words: children, prescriptions, off-label, unlicensed, paediatrics, comparison.

Úvod

Široké spektrum běžně předepisovaných léčiv není registrováno pro použití u dětí nebo je jejich předpis pro děti omezen určitým věkem. Proto jsou někdy předepisovány tzv. unlicensed nebo off-label způsobem. Pokud jsou dětem podávána léčiva, která pro použití u nich nejsou vůbec registrována, zažitý anglický termín je „unlicensed“. Český termín se v literatuře nevyskytuje. Výraz „neregistrované léčivo“ je obvykle užíván pro situaci úplného chybění registrace v dané zemi. Nej přesněji termín vystihuje opis překladu – „léky neregistrované pro použití u dětí“. Off-label použití léčiv je předpis nebo podání léku mimo rámec uvedený v registrační dokumentaci. Může se jednat o odlišnou indikaci, dávku, cestu podání nebo předpis pro jinou

věkovou skupinu. Je však potřeba zdůraznit, že off-label předpis neznamena nesprávný předpis. A řada lékařů se ve své běžné praxi bez něj neobejde. Vždy záleží na poměru přínosu a rizika u konkrétního pacienta (1, 2, 3).

Během prvního desetiletí života jsou změny ve farmakokinetice dynamické a mohou být nelineární a nesourodé, což činí standardizované dávkování neadekvátním. Během rychlých fází růstu a vývoje může být odpověď na léky odlišná (4). Cílem naší práce bylo zdůraznit potřebu klinických studií v pediatrii a určit, u kterých léčiv je toto nejvíce žádoucí.

Metodika

Retrospektivně jsme hodnotili veškeré předpisy pro HVLP (hromadně vyráběné

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Dedikace: IGA_LF_2024_006.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(2):52-54

<https://doi.org/10.36290/far.2024.008>

Článek přijat redakcí: 3. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 6. 2024

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

petra.matalova@fnol.cz

léčivé přípravky) na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc. Do sledovaného souboru byly zařazeny všechny předpisy na tomto pracovišti v období od 1. ledna do 30. června 2019 u pacientů od narození do 15. narozenin. Pacienti, kteří dosáhli věku 15 let během sledovaného období, byli do této studie také zahrnuti. Celkem bylo vyhodnoceno 10 710 předpisů pro 5 243 dětí. Hodnotili jsme věkové hranice pro jednotlivá off-label použití, demografická data a nejčastěji předepisované léčivé látky a skupiny léčiv podle platné ATC klasifikace. U každého pacienta byly zaznamenány následující charakteristiky: věk, pohlaví a počet předpisů. Kromě toho byl zaznamenán výskyt unlicensed a off-label předpisů. Předpisy na IPLP (individuálně připravované léčivé přípravky) nebyly hodnoceny.

Zpracování dat

Podle Souhrnu údajů o přípravku (SPC – Summary of Product Characteristics), dostupných v programu AISLP (verze 2019. 1), jsme vyhodnocovali výskyt předpisů na léčiva, která byla předepsána unlicensed způsobem, tedy taková, která pro děti nejsou vůbec registrována. Dále jsme sledovali předpis off-label způsobem, ovšem pouze vzhledem k věku pacienta, tedy léčiva předepsaná dětem mladšího věku, než pro který jsou schválena. Vyhodnotili jsme demografická data souboru, výskyt sledovaných způsobů předpisu

a nejčastěji takto předepisované léčivé látky a skupiny léčiv podle platné ATC klasifikace. Statisticky jsme testovali skupiny, u kterých byl nejvyšší výskyt off-label a unlicensed způsobu preskripce.

Ke zpracování dat byly použity jak metody popisné statistiky, tak standardní testování hypotéz. K porovnání jednotlivých dvojic nezávislých kategoriálních proměnných byly použity chí-čtvereček testy dobré shody a byly provedeny testy homogenity v kontingenčních tabulkách. Všechny analýzy byly provedeny na hladině spolehlivosti 95 %.

Výsledky

Práce zahrnovala 5 243 dětí mladších 15 let. Během šestiměsíčního sledovaného období bylo předepsáno celkem 10 710 předpisů. Demografická data sledovaného souboru jsou uvedena v tabulce 1. Z celkového počtu předpisů tvořily unlicensed předpisy 1,7 % a off-label předpisy 11,1 %. 55,5 % pacientů bylo ve věku šest let nebo starší. Procentuální zastoupení chlapců bylo významně vyšší než dívek (56,5 % vs. 43,5 %, $p < 0,001$). Počet předpisů byl také významně vyšší u chlapců než u dívek (57,8 % vs. 42,2 %, $p < 0,001$).

Během sledovaného období bylo zaznamenáno 178 unlicensed předpisů, z nichž 61,2 % (95% CI: 53,7–68,4) bylo u chlapců (1,8 % z celkového počtu předpisů u chlapců) a 38,8 % (95% CI: 31,6–46,3) u dívek (1,5 %

z celkového počtu předpisů u dívek). Podobný vzorec byl pozorován u off-label předpisů: byly významně častější u chlapců (60,6 %, 95% CI: 57,7–63,4) než u dívek (39,4 %, 95% CI: 36,6–42,3). Z celkového počtu předpisů tvořily off-label předpisy 11,7 % u chlapců a 10,4 % u dívek (Tab. 2).

Podíl unlicensed předpisů léčiv předepsaných dětem ve školním věku byl významně vyšší než v jakékoli jiné věkové skupině ($p < 0,001$). Konkrétně podíl unlicensed léků byl 2,8 % (95% CI: 2,2–3,5) u dětí ve školním věku (11–15 let), 1,6 % (95% CI: 1,2–2,1) u dětí mladšího školního věku (7–11 let) a méně než 1,5 % v ostatních věkových skupinách. Žádné unlicensed předpisy nebyly pozorovány u novorozenců. (Do souboru nicméně nebyly zahrnuty předpisy z Novorozeneckého oddělení FN Olomouc, protože ve FN Olomouc je toto oddělení samostatné. Nicméně i na Dětské klinice bývají vyšetřováni a hospitalizováni novorozenci.)

Nejvyšší podíl off-label předpisů byl zjištěn u kojenců, 19,6 % (95% CI: 16,6–22,9). Naopak nejnižší výskyt off-label léků byl pozorován u dětí ve školním věku (4,5 %, 95% CI: 3,8–5,3). V ostatních věkových skupinách přibližně 13 % předpisů tvořily off-label léky. Výskyt neregistrovaných a off-label předpisů v různých věkových kategoriích je uveden v Tabulce 2. Nejčastěji předepisované neregistrované a off-label léky jsou uvedeny

Tab. 1. Počet dětí a předpisů podle věku

Věkové kategorie	Věk	Pacienti	Předpisů na pacienta	Dívky	Předpisů u dívek	Chlapci	Předpisů u chlapců	Předpisů celkem
Novorozenci	0–28 dnů	25	2,13	15	31	10	19	50
Kojenci	29–364 dnů	350	1,76	144	239	206	364	603
Batolata	1–3 roky	747	1,85	308	546	439	828	1 374
Předškoláci	3–6 let	1 209	2,06	485	938	724	1 550	2 488
Časný školní věk	6–11 let	1 646	2,07	740	1 467	906	1 899	3 366
Školní věk	11–15 let	1 266	2,23	586	1 301	680	1 528	2 829
Celkem	0–15 let	5 243	2,05	2 278	4 522	2 965	6 188	10 710

Tab. 2. Počty unlicensed a off-label předpisů v jednotlivých věkových kategoriích

Věkové kategorie	Unlicensed	Off-label	Pacienti s unlicensed předpisem	Pacienti s off-label předpisem	Unlicensed předpisy u dívek	Unlicensed předpisy u chlapců	Off-label předpisy u dívek	Off-label předpisy u chlapců	Předpisů celkem
Novorozenci	0	6	0	6	0	0	4	4	50
Kojenci	4	118	4	87	2	2	49	64	603
Batolata	18	176	14	141	3	15	66	105	1 374
Předškoláci	24	324	21	295	7	18	121	215	2 488
Časný školní věk	53	441	46	359	21	32	172	272	3 366
Školní věk	79	127	66	94	36	42	58	62	2 829
Celkem	178	1 192	151	982	69	109	470	722	10 710

v tabulkách 3 a 4. Nejčastěji předepisovanými neregistrovanými léčivy byly ramipril a aescin; mezi off-label léčivy byly nejčastěji předepisovány desloratadin a bronchodilatancia.

Diskuze

Práce provedená na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc hodnotila off-label a unlicensed předpis léčiv. Podobná studie, provedená v roce 2013 stejnými autory, ukázala, že počet off-label a unlicensed předpisů byl relativně nízký ve srovnání s jinými zeměmi. Jedním z důvodů je, že mnoho prací bylo provedeno na jednotkách intenzivní péče pro novorozence nebo na pohotovostních odděleních, kde se zdá, že podíl off-label předpisů je nejvyšší. Dalším důvodem může být nejasnost v definici a používání pojmů off-label a unlicensed (5, 6). Cílem naší práce bylo porovnat frekvenci těchto předpisů a zjistit, zda se jejich počet s odstupem času nějak změnil.

Závěr

V naší předchozí studii, provedené od ledna do června 2012, bylo zpracováno 8 559 předpisů pro 4 282 dětí. Off-label a unlicensed předpisy byly nalezeny v 9,01 % a 1,26 % všech předpisů. Unlicensed předpisy byly významně častější u chlapců (1,5 %) než u dívek (1,0 %). O sedm let později byla

Tab. 3. Léčiva nejčastěji předepsaná off-label způsobem

	Předpisů	Pacientů	Chlapců	Dívek
Desloratadin	385	365	221	144
Salbutamol	123	108	61	47
Flutikason furoát	90	81	57	24
Flutikason propionát, formoterol fumarát dihydrát	69	56	37	19
Amoxicillin + klavulanát	40	39	15	24
Salmeterol	36	28	11	17
Klaritromycin	36	32	20	12
Makrogol	24	24	16	8
Bilastin	22	18	9	9
Azelastin hydrochlorid, Flutikason propionát	21	21	15	6

Tab. 4. Léčiva nejčastěji předepsaná unlicensed způsobem

	Předpisů	Pacientů	Chlapců	Dívek
Ramipril	47	41	27	14
Aescin alpha	26	25	19	6
Flutikason + formoterol inh	10	7	5	2
Acetylsalicylová kyselina	9	6	2	8
Mesalazin	8	2	4	6
Kalcium + vitamin D	8	6	2	8
Cinchokain	7	7	3	4
Enoxaparin	6	6	4	2
Estradiol	6	6	0	6
Granisetron	5	4	3	1

provedena stejná studie ve stejných měsících, abychom mohli vyhodnotit, zda došlo k nějakým změnám. Ve studii z roku 2019 byl celkový počet předpisů a pacientů vyšší (18,8 % a 22,2 %), stejně jako počet off-label a unlicensed předpisů (11,1 % a 1,7 %). Jinými slovy počet off-label a unlicensed předpisů

naznačuje mezeru v registračních procesech a měl by poskytnout vodítko, které léky jsou kandidáty na změnu SPC. Navzdory četným iniciativám zaměřeným na podporu racionálního užívání léků u dětí zůstává prevalence off-label předpisů v ambulantní pediatričce praxi vysoká.

LITERATURA

1. Waller DG. Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? Br J Clin Pharmacol. 2007;64(1):1-2.
2. Hoppu K, et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world – What has happened and what has not? Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68:1-10.

3. Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. J Pharm Pharmacol. 2017;69(4):432-438.
4. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. Drug Metab Rev. 2016;48(1): 70-79.

5. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. Ital J Pediatr. 2014; 40:12.
6. Cuzzolin L, et al. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. Eur J Clin Pharmacol. 2016.