

Off-label-brug af psykofarmaka til børn og unge i Danmark

Anne Katrine Pagsberg^{1,2} & Per Hove Thomsen^{3,4}

STATUSARTIKEL

1) Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Forskningsenheden, Region Hovedstadens Psykiatri

2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

3) Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Aarhus Universitetshospital

4) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V05170355

Når et medicinsk produkt intentionelt anvendes til et medicinsk formål, som ikke er i overensstemmelse med den autoriserede produktinformation, kaldes det *off-label-brug* (Figur 1A). En ordination kan være *off-label* i forhold til alder, indikation, dosis, administrationsform eller behandlingsvarighed. *Off-label-brug* er legal – og nødvendig, når der ikke er andre behandlingsmuligheder. I givet fald sker ordinationen alene på lægens ansvar, ikke producentens (Figur 1B + C).

Både i Danmark og internationalt har psykofarmakoforbruget til børn og unge i en årrække været stigende [1]. Da kun få præparater er godkendt til patienter under 18 år, er *off-label-brug* af psykofarmaka til børn og unge en udbredt praksis [2]. Den manglende evidens for brug af præparater, der kun har godkendt indikation til voksne, betyder, at der mangler aldersspecifik information om effekt, bivirkninger, dosering, omsætning og interaktioner. Praksis er at ekstrapolere viden fra voksenstudier, selvom børn og unge farmakologisk set ikke blot er »små voksne« [3].

Off-label-brug til børn og unge rammer både børne- og ungdomspsykiatrien og pædiatrien [4] qua en generel mangel på randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) af medicin til børn. Ifølge European Medicines Agency (EMA) er *off-label-brug* af medicin til børn for

bundet med hyppigere og alvorligere bivirkninger end brug hos voksne (Figur 1D). Siden 2007 har man krævet, at nye ansøgninger om markedsføringstilladelse skal indeholde forskningsresultater, der er i overensstemmelse med en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan (PIP), som skal sikre tilvejebringelse af data, der muliggør stillingtagen til godkendelse af et lægemiddel til børn. Dette gælder også ny indikation, udformning eller administrationsvej for et allerede godkendt lægemiddel. Der kan ansøges om dispensation/udsættelse af PIP (Figur 1E).

FORBRUG AF PSYKOFARMAKA TIL BØRN OG UNGE I DANMARK

Udviklingen i forbruget af psykofarmaka blandt børn og unge i Danmark er vist i Figur 2. Forbruget af antipsykotika steg fra 2005 til 2010, hvorefter det stabiliseredes og derefter faldt. Forbruget af antidepressiva (primært serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)) fordobledes omtrent fra 2005 til 2010, men faldt derefter. Benzodiazepinforbruget var svagt faldende i perioden 2005-2016. Atomoxetinforbruget steg kraftigt fra 2005 (hvor det blev markedsført) til 2012, hvorefter det stabiliseredes. Centralstimulantiaforbruget steg fra 2005 til 2011, hvorefter det stabiliseredes. Melatonin har udvist en stigende forbrugsudvikling fra 2011 til 2016.

I et registerstudie (Den Nationale Receptdatabase) fandt man et stigende forbrug af SSRI til danske 5-17-årige børn i perioden 1995-2011 [5], og i et studie, hvor man sammenlignende børns SSRI-forbrug i Danmark, Tyskland, Holland, Storbritannien og USA (nationale/lokale registre, 2005-2012), fandt man størst stigning (61%) i Danmark [6]. I et dansk landsdækkende kohortestudie (2000-2013) fandt man en stigende incidens af diagnosticeret depression (Det Centrale Psykiatriske register) og første brug af antidepressiva (Den Nationale Receptdatabase) til de 10-49-årige i perioden 2000-2010 (begge dele især for 12-19-årige piger), fra 2010 faldt antidepressivaforbruget [7].

OFF-LABEL-BRUG AF PSYKOFARMAKA TIL BØRN OG UNGE I DANMARK

P.t. har 13 præparater en godkendt indikation til behandling af psykisk sygdom hos børn og unge i Dan-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Omfanget af forskning i lægemidler til børn og unge er begrænset. *Off-label-brug* er derfor et alvorligt problem, som krænker børns og unges ret til effektiv og sikker medicinsk behandling og lægger ansvaret for behandlingen på de ordinerende læger.
- ▶ I Danmark omfatter den estimerede gennemsnitlige *off-label-rate* 30-40% af ordinationerne i kliniske børne- og ungdomspsykiatriske populationer. De laveste rater gælder midler mod ADHD (2-3%) og de højeste gælder antipsykotika (96%) og melatonin (100%). Efter en periode med forbrugsstigning af alle psykofarmaka til børn og unge er forbruget af melatonin stadig stigende, mens forbruget af de øvrige psykofarmaka er stabiliseret eller faldende trods stigende patienttilgang i børne- og ungdomspsykiatrien.
- ▶ Trods regulatoriske initiativer fra de europæiske og nationale myndigheder er den psykofarmakologiske behandling af børn og unge udfordret af manglende evidens for effekt og sikkerhed. Dette rammer godt en tredjedel af de patienter, der er i medicamentel behandling i børne- og ungdomspsykiatrien.


FIGUR 1

Links til relevante regulatoriske forhold og guidelines af betydning for psykofarmakologisk behandling af børn og unge.

A	EMA, 2014	Guideline on good pharmacovigilance practices. Annex I - definitions, rev. 3	www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf
B	Sundhedsministeriet, 2016	Bekendtgørelse af lov om autorisation af sundhedspersoner og om sundhedsfaglig virksomhed	https://www.retsinformation.dk/Forms/r0710.aspx?id=183809
C	Danske Regioner	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin: anbefaling af anvendelse af lægemidler udenfor deres godkendte indikationer	www.ft.dk/samling/20121/almdel/suu/bilag/212/1240842.pdf
D	EMA, 2004	Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children	www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC50004021.pdf
E	EMA	Paediatric investigation plans	www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b
F	EMA, 2005	European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents	www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000882.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
G	FDA, 2004	FDA launches a multi-pronged strategy to strengthen safeguards for children treated with antidepressant medications	www.feingold.org/DOCS/fda-antidepressant-blackbox.pdf
H	Lægemiddelstyrelsen, 2016	Melatonin - Brugere mellem 0-17 år af lægemidler med melatonin	https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/udgivelser/2016/melatonin-brugere-mellem-0-17-aar-af-laegemidler-med-melatonin/
I	Lægemiddelstyrelsen, 2016	Melatonin: bivirkninger hos børn og unge - et litteraturstudie	https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/udgivelser/2016/melatonin-bivirkninger-hos-boern-og-unge-et-litteraturstudie/
J	Lægemiddelstyrelsen, 2016	Mulig utilsigtet påvirkning af kønsmodning - et litteraturstudie (melatonin)	https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/udgivelser/2016/mulig-utillsigtet-paavirkning-af-koensmodning-et-litteraturstudie/
K	Sundhedsstyrelsen, 2013	Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser	https://www.sst.dk/da/udgivelser/2013/vejledning-om-medikamentel-behandling-af-boern-og-unge-med-psykiske-lidelser
L	Danske Regioner	RADS: vejledninger, psykiatri	www.regioner.dk/radsk/behandlingsvejledninger/psykiatri
M	BUP-DK	Kliniske retningslinjer	www.bupnet.dk/kliniske-retningslinjer

BUP-DK = Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab i Danmark; EMA = European Medicines Agency; FDA = US Food and Drug Administration; RADS = Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin.

mark (**Tabel 1**) og *off-label*-forbruget er undersøgt i tre nyere danske studier.

I et longitudinelt registerstudie identificerede man via MEDSTAT alle recepter på sedativa og hypnotika (anatomisk terapeutisk kemisk klassifikationssystem (ATC) N05C) samt antidepressiva (ATC N06A), der var udstedt til børn og unge under 18 år i perioden 2006-2012 i Danmark. Der blev udstedt 186.831 recepter til 29.851 børn og unge, af disse ordinationer kunne 88% klassificeres som *off-label*-brug. I perioden steg *off-label*-raten af sedativa og hypnotika signifikant fra 40% til næsten 100%, hvilket blev forklaret med et markant øget antal recepter på melatonin (al brug til børn og unge er *off-label*). *Off-label*-raten for antidepressiva faldt i perioden [9].

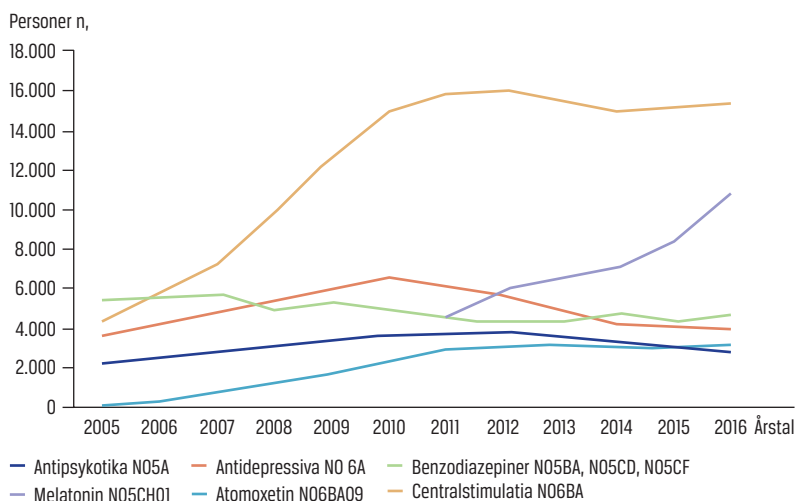
I et tværnsnitsstudie udført den 1. november 2014 via elektronisk medicineringsmodul inkluderede man alle patienter (ambulante og indlagte), der var i alderen 0-17 år, tilknyttet Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstaden, og var i psykofarmakologisk behandling (63% af alle patienter). Studiet omfattede præparater fra ATC-grupperne N05 (psykoleptika = antipsykotika, anxiolytika, hypnotika/sedativa), N06A (antidepressiva) og N06B (psykostimulantia). Der var 5.555 ordinationer fordelt på 2.932 patienter. 69% var drenge. Den gennemsnitlige alder var 14 år for

piger og 13 år for drenge (spændvidde for alle: 3-17 år). 32% af alle ordinationer var *off-label*, og 42% af patienterne havde fået mindst en *off-label*-ordination. ADHD-midler var de hyppigst ordinerede (3.595 ordinationer = 65%) og *off-label*-raten var lavest (3%), dernæst kom melatonin (905 ordinationer = 16%) med en *off-label*-rate på 100%, antipsykotika (546 ordinationer = 10%) med en *off-label*-rate på 96%, antidepressiva (458 ordinationer = 8%) med en *off-label*-rate på 51% og til sidst benzodiazepiner (51 ordinationer = 1%) med en *off-label*-rate på 73%. Den mest almindelige årsag til, at en ordination blev karakteriseret som *off-label*, var en lavere patientalder, end den registrerede indikation omfattede (72%) [8].

I et lignende tværnsnitsstudie, der blev udført den 1. januar 2014 vha. journalgennemgang, inkluderede man alle patienter, der var tilknyttet to ambulatorier i Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Midtjylland, og var i psykofarmakologisk behandling med præparater fra ATC-grupperne N05, N06A og N06B (identisk med studiet fra Region Hovedstaden). Der var 615 ordinationer fordelt på 503 patienter. 80% var drenge. Den gennemsnitlige alder var 11 år for piger og 12 år for drenge (spændvidde for alle: 7-17 år). 28% af ordinationerne var *off-label* fordelt på 30% af de undersøgte patienter. ADHD-midler blev hyppigst ordineret

 **FIGUR 2**

Antal 0-17-årige, der indløste mindst en recept på antipsykotika, antidepressiva, benzodiazepiner, melatonin, ADHD-midler (atomoxetin og centralstimulantia) i 2005-2016 i Danmark^a.



a) Antipsykotika er primært af typen andengenerationsantipsykotika, og antidepressiva er primært af typen selektive serotoningenoptagelseshæmmere. Anatomisk terapeutisk kemisk klassifikationssystem (ATC)-koden for centralstimulantia omfatter også amfetamin og modafinil, men der har ikke været salg af disse i perioden. Alle tal er fra MEDSTAT, dog stammer melatoninindata fra Lægemiddelstyrelsens rapport, hvor man kun siden 2011 har kunnet opgøre både markedsført og magistret fremstillet melatonin.

(73%), og 2% af disse ordinationer var *off-label*. Blandt ordinationer på de øvrige lægemidler var 96% *off-label*. Melatonin var næsthøjest anvendt (17% af alle ordinationer) [10].

FORBRUG OG OFF-LABEL-BRUG AF PSYKOFARMAKA TIL BØRN OG UNGE - PERSPEKTIVER

I Danmark har der været en stigning i forbruget af psykofarmaka til børn og unge fra 2005 til 2010-2012, hvorefter det enten faldt igen (antipsykotika, antidepressiva) eller stabiliseredes (centralstimulantia og atomoxetin). Benzodiazepinforbruget var svagt faldende, mens melatoninforbruget fortsat er stigende. Inden for perioden er incidensen af diagnosticeret psykiatrisk sygdom hos børn og unge i Danmark steget [11-16].

Off-label-studierne viste for det landsdækkende registerstudies vedkommende en gennemsnitlig *off-label*-rate på 88% for ordination af sedativa, hypnotika og antidepressiva til børn og unge i perioden 2006-2012. Dette stemmer godt overens med tallene fra Region Hovedstadens kliniske studie, hvor man fandt *off-label*-rater på melatonin på 100%, antidepressiva 51% og benzodiazepiner 73% i 2014. Den lave *off-label*-rate for midler mod ADHD og de høje *off-label*-rater for de øvrige psykofarmaka sås i både Region Hovedstaden og Region Midtjylland og hænger naturligt sammen med godkendelsesstatus.

Brug af psykofarmaka til børn og unge, herunder

off-label-brug, er et emne, der ikke blot optager børne- og ungdomspsykiatrien, men i høj grad også har myndighedernes, mediernes og patienter/pårørendes bevågenhed. Ordinationspraksis påvirkes fra flere sider. F.eks. kom der en »*black-box warning*« fra US Food and Drug Administration (FDA) i 2004 og fra EMA i 2005 (Figur 1F + G), hvor man indikerede en øget risiko for suicidale tanker og adfærd hos børn og unge, der blev behandlet med antidepressiva. Herefter faldt forbruget af antidepressiva til børn og unge i flere lande (i Danmark først fra 2010). Kombinationen af en periode med stigende forbrug og resultater fra flere metaanalyser har foranlediget en livlig debat om brugen af antidepressiva til børn og unge. I en Cochranemetaanalyse fra 2016 af 11 placebokontrollerede RCT'er (n = 2.184) fandt man en større risiko for suicidal adfærd (dog ingen suicidier) hos børn og unge, der havde depression, obsessiv-kompulsiv tilstand eller angst og var i SSRI-behandling (fluoxetin, paroxetin eller sertraline) end hos børn og unge, der fik placebo [17]. I en netværksmetaanalyse fra 2016 af 34 RCT'er med fokus på børn og unge, der havde depression (n = 5.260) og blev behandlet med antidepressiva, fandt man blandt 14 forskellige antidepressiva kun evidens for øget suicidalitet for venlafaxin (ingen registreret indikation til børn og unge) [18]. Senest har man i en dansk metaanalyse (som dog ikke omfattede børn) sat spørgsmålstegn ved effekten af SSRI til behandling af depression [19]. Danske studier af indberettede bivirkninger hos børn, der var behandlet med aripiprazol eller quetiapin, har også givet anledning til medieomtale [20, 21].

Det stigende forbrug af melatonin til børn og unge er også set i andre lande, f.eks. Norge [22]. I USA er melatonin klassificeret som kosttilskud, sælges i håndkøb og er ikke godkendt som lægemiddel af FDA. Lægemiddelstyrelsen har reageret på forbrugsmønstret i Danmark og udsendte i 2016 tre rapporter, som dels forholdt sig til forbrugsstigningen (Figur 1H), dels belyste bivirkningsrisikoen (Figur 1I), herunder en mulig utilsigtet påvirkning af kønsmodningen (Figur 1J). Det blev konkluderet, at: 1) trods et stigende antal 0-17-årige melatoninbrugere var antallet af bivirkningsindberetninger stabilt og lavt, 2) i den eksisterende litteratur indikeres det, at melatoninbehandling har milde og typisk forbigående bivirkninger hos børn og unge (men der mangler systematiske og længerevarende studier), og 3) ud fra de gennemgåede studier kunne man ikke afklare, om børns pubertetsudvikling påvirkes af melatoninbehandling. EMA har godkendt en PIP for Circadin, hvor man skal undersøge lægemidlets sikkerhed og virkning med henblik på evt. godkendelse til behandling af søvnløshed hos børn.

I et dansk studie fra 2013 fandt man ikke tegn på, at EMA's regulatoriske initiativer påvirkede lægernes ordinationsvaner, og kun få af de præparater, der blev an-

vendt *off-label* havde en PIP [23]. Formentlig skyldes de uændrede vaner, at der ikke er relevante registrerede lægemidler til rådighed, og at man derfor er nødt til at ordinere *off-label*. Dette underbygges af de danske *off-label*-studier, hvor der i høj grad blev ordineret *on-label* på et område som ADHD-behandling, hvor der er tilgængelige godkendte lægemidler til en bred aldersgruppe. Dette belyses også af et studie, hvor man syv år efter The EU paediatric regulation fortsat fandt stor diskrepans mellem terapeutiske pædiatriske behov og antallet af PIP. De fleste PIP var knyttet til markedsføring af nye produkter, mens der manglede PIP på produkter med udløbet patent (som ofte anvendes *off-label*) [24].

Udfordringerne ved *off-label*-brug til børn og unge er usikkerhed om gavnlige og skadelige effekter, interaktioner og dosering. Såvel effekter som bivirkningsmønstre kan variere, og ekstrapolering fra voksendoser

med vægtjusteret dosering til børn er ikke altid korrekt, idet faktorer som alder, centralnervesystemets og andre organers udvikling, sygdom, komedicerings og genetisk variation bidrager til varierende lægemiddelsætning [3].

Børn har ret til effektiv og sikker behandling på linje med voksne. Der er brug for mere psykofarmakologisk forskning af høj kvalitet, dvs. placebokontrollerede og komparative RCT'er. F.eks. bør det stigende forbrug af melatonin, hvor der fortsat mangler resultater fra pædiatriske registreringsstudier og fra systematisk bivirkningsmonitorering både ved korttidsbehandling og især længerevarende behandling, give anledning til initiering af de nødvendige forskningsaktiviteter. Medicinalindustriens bidrag på området afspejler naturligt de kommercielle interesser, dvs. at der primært leveres placebokontrollerede forsøg med medicin til behand-

TABEL 1

On-label-status af psykofarmaka godkendt af EMA og/eller Lægemiddelstyrelsen til pædiatrisk brug. Til sammenligning er *on-label*-status fra FDA angivet (efter [8]).

	EMA og/eller Lægemiddelstyrelsen			FDA	
	alder, år	indikation (ICD-10-diagnose)	anbefalet dosis og maks. behandlingsvarighed	alder, år	indikation
<i>Antipsykotika</i>					
Aripiprazol	≥ 13	Manisk episode (F30.X, F31.0-2, F31.6)	10 mg/dag Maks. 12 uger	≥ 10	Bipolar lidelse, manisk eller blandet episode
	≥ 15	Skizofreni (F20)	Maks. 30 mg/dag	≥ 6	Irritabilitet ved autismespektrumforstyrrelser
Risperidon	≥ 5	Adfærdsforstyrrelse og tilstedeværelse af intellektuel dysfunktion eller mental retardering (F7X, F84.4, R41.8)	≤ 50 kg: 0,75 mg/dag > 50 kg: 1.5 mg/dag Maks. 6 uger	≥ 5	Irritabilitet ved autistisk forstyrrelse
				≥ 10	Bipolar lidelse
				≥ 12	Skizofreni
Paliperidon	≥ 15	Skizofreni (F20)	≤ 51 kg: maks. 6 mg/dag > 51 kg: maks. 12 mg/dag	≥ 12	Skizofreni
Ziprasidon	≥ 10	Bipolar lidelse, manisk eller blandet episode (F30X, F31.0-2, F31.6)	< 45 kg: maks. 80 mg/dag > 45 kg: maks. 160 mg/dag	-	Ikke godkendt til pædiatrisk brug
<i>Benzodiazepin</i>					
Diazepam	≥ 1	Angst og uro, spastiske tilstande (korttidsbehandling)	> 12 mdr.: maks. 6 mg/dag > 3 år: maks. 12 mg/dag korttidsbehandling	-	Ikke godkendt til pædiatrisk brug
<i>Antidepressiva</i>					
Sertralin	≥ 6	OCD (F42.X)	Maks. 200 mg/dag	≥ 6	OCD
Fluoxetin	≥ 8	Moderat til svær depressiv episode (F31.1-3, F33.1-3)	Maks. 20 mg/dag	≥ 8	Major depression
Fluvoxamin	≥ 8	OCD F42.X	Maks. 200 mg/dag	≥ 8	OCD
Imipramin	Børn	Moderat-svær depressiv episode (F32.1-3, F33.1-3)	Maks. 5 mg/kg/dag	-	Ikke godkendt til pædiatrisk brug
<i>Midler mod ADHD</i>					
Methylphenidat	≥ 6	ADHD (F90.X, F98.8)	Maks. 2,1 mg/kg/dag eller 90 mg/dag	≥ 6	ADHD
Lisdexamfetamin	≥ 6	ADHD (F90.X, F98.8)	Maks. 70 mg/dag	≥ 6	ADHD
Dexamfetamin	≥ 6	ADHD (F90.X, F98.8)	Maks. 40 mg/dag	≥ 6	ADHD
Atomoxetin	≥ 6	ADHD (F90.X, F98.8)	≤ 70 kg: 1,8/mg/dag > 70 kg: maks. 100 mg/dag	≥ 6	ADHD

EMA = European Medicines Agency; FDA = US Food and Drug Administration.

ling af f.eks. ADHD, mens der er mindre incitament til forskning på de øvrige terapiområder. Traditionelle RCT'er er ressourcekrævende, men ikke raketvidenskab, og trods den store samfundsmæssige betydning er der begrænset interesse fra fonde til at støtte psyko-farmakologisk effektforskning hos børn, hvilket også afspejles i, at der til dato kun er udført to RCT'er af psyko-farmaka i dansk børne- og ungdomspsykiatri [25, 26] (begge finansieret uafhængigt af industrien). Fremtidig forskning bør i højere grad støttes af europæiske og statslige myndigheder. Man kan også overveje et samarbejde mellem industri og praksis, noget som slet ikke foregår i dansk børne- og ungdomspsykiatri.

Indberetningspligten af bivirkninger kan skærpes, så den omfatter *off-label*-brug hos børn og unge, og man kan opfordre til øget brugerindberetning samt evt. oprette lokale bivirkningsdatabaser. Det er vigtigt at fastholde og indskærpe Sundhedsstyrelsens retningslinjer (Figur 1K), hvor det angives, at al psyko-farmaka-behandling af børn og unge sker under ansvar af speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri, og at følge de nationale guidelines for behandlingsstrategier på området, f.eks. retningslinjerne fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (Figur 1L) og kliniske retningslinjer (Figur 1M). Parallelt er det vigtigt at videreudvikle ikkefarmakologiske behandlingsmetoder i børne- og ungdomspsykiatrien og foretage præventive interventioner, som sigter mod at gribe ind over for tidlige symptomer hos børn og unge, inden en egentlig psykiatrisk sygdom er manifesteret.

SUMMARY

Anne Katrine Pagsberg & Per Hove Thomsen:

Off-label prescription of psychopharmacological drugs for children and adolescents

Ugeskr Læger 2017;179:V05170355

Despite regulatory initiatives, psychopharmacological treatment of adolescents is challenged by missing trial data on efficacy and safety. In Denmark, an estimated mean off-label prescription rate of 30-40% in clinical child- and adolescent mental health services has been found in recent studies. The lowest rates were found for drugs treating ADHD (2-3%), and the highest for antipsychotics (96%) and melatonin (100%). The use of melatonin is growing, while the use of other psychopharmacological drugs appears to be stabilizing or decreasing, in spite of an increased number of adolescents treated in Danish mental health services.

KORRESPONDANCE: Anne Katrine Pagsberg.

E-mail: Anne.Katrine.Pagsberg@region.hk

ANTAGET: 21. juni 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. august 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Julie Brauner, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg, takkes for forlæg til Figur 1. Christina Hedegård Bruhn, Lægemedelstyrelsen, Enhed for Lægemedelovervågning og Medicinsk Udstyr, takkes for forbrugsoversigt til Figur 2.

LITTERATUR

- Steinhausen HC. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24:635-40.
- Persico AM, Arango C, Buitelaar JK et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1513-31.
- de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child* 2014 99:1137-42.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82.
- Pottegard A, Zoega H, Hallas J et al. Use of SSRIs among Danish children: a nationwide study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:1211-8.
- Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M et al. Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:411-9.
- Skovlund CW, Kessing LV, Mørch LS et al. Increase in depression diagnoses and prescribed antidepressants among young girls. *Nord J Psychiatry* 31. mar 2017 (epub ahead of print).
- Brauner JV, Johansen LM, Roesbjerg T et al. Off-label prescription of psychopharmacological drugs in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:500-7.
- Nielsen ES, Rasmussen L, Hellfritsch M et al. Trends in off-label prescribing of sedatives, hypnotics and antidepressants among children and adolescents – a Danish, nationwide register-based study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:360-7.
- Nielsen ES, Hellfritsch M, Sørensen MJ et al. Off-label prescribing of psychotropic drugs in a Danish child and adolescent psychiatric outpatient clinic. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:25-31.
- Jensen CM, Steinhausen HC, Lauritsen MB. Time trends over 16 years in incidence-rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data. *J Autism Dev Disord* 2014;44:1808-18.
- Steinhausen HC, Jensen CM. Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int J Eat Disord* 2015;48:845-50.
- Mohr JC, Steinhausen HC. Time trends in incidence rates of diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder across 16 years in a nationwide Danish registry study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e334-e341.
- Jensen CM, Steinhausen HC. Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed bipolar and depressive disorders across 16 years in Danish psychiatric hospitals: a nationwide study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e1570-e1575.
- Kuhl JO, Laursen TM, Thorup A et al. The incidence of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in Denmark in the period 2000-2012. *Schizophr Res* 2016;176:533-9.
- Okkels N, Vernal DL, Jensen SO et al. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:62-8.
- Sharma T, Guski LS, Freund N et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 2016;352:i65.
- Cipriani A, Zhou X, Del GC et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-90.
- Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2017;17:58.
- Jakobsen KD, Bruhn CH, Pagsberg AK et al. Neurological, metabolic, and psychiatric adverse events in children and adolescents treated with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:496-9.
- Jakobsen KD, Wallach-Kildemoes H, Bruhn CH et al. Adverse events in children and adolescents treated with quetiapine: an analysis of adverse drug reaction reports from the Danish Medicines Agency database. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32:103-6.
- Hartz I, Handal M, Tverdal A et al. Paediatric off-label use of melatonin – a register linkage study between the Norwegian prescription database and patient register. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:267-73.
- Haslund-Krog S, Mathiasen R, Christensen HR et al. The impact of legislation on drug substances used off-label in paediatric wards – a nationwide study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:445-52.
- Wimmer S, Rascher W, McCarthy S et al. The EU paediatric regulation: still a large discrepancy between therapeutic needs and approved paediatric investigation plans. *Paediatr Drugs* 2014;16:397-406.
- Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first episode psychosis: the double-blind randomised Tolerability and Efficacy of Antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry* 2017;8:605-18.
- Thomsen PH, Torp NC, Dahl K et al. The Nordic long-term OCD treatment study (NordLOTS): rationale, design, and methods. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2013;7:41.