

Evidence-based farmacotherapie bij kinderen

Marten Heeringa

Van de geneesmiddelen die bij kinderen worden gebruikt, is ongeveer 70% niet geregistreerd of wordt *off-label* gebruikt; bij pasgeborenen is dit zelfs 80-90%. Kemper e.a. beschrijven de uitdagingen op het gebied van farmacotherapie bij kinderen, en de regulatoire en wettelijke maatregelen die moeten zorgen dat men ook kinderen *evidence-based* behandelt.

Dosis

De grootste uitdaging in de dagelijkse klinische praktijk betreft behandeling van pasgeborenen en jonge kinderen. Door het gebrek aan leeftijd- en formuleringsspecifiek onderzoek bij kinderen is men vaak afhankelijk van resultaten van onderzoek bij volwassenen, die veelal verschillen van uitkomsten bij kinderen. (Patho)-fysiologische verschillen kunnen leiden tot een verschillend farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel van een geneesmiddel. Een andere factor die kan leiden tot andere geneesmiddeleffecten, is de effectiviteit van de bloed-hersenbarrière, die toeneemt bij het ouder worden. Om in ieder geval de variabiliteit in voorschrijfgedrag te verkleinen en de beschikbare informatie zo goed mogelijk toe te passen, zijn nationale formulariumcommissies opgericht.

Formulering en toedieningsweg

Orale oplossingen/suspensies verdienen vaak de voorkeur bij pasgeborenen en jonge kinderen. Het is belangrijk dat volumes nauwkeurig kunnen worden toegediend en dat de formulering kindvriendelijk is en goed ruikt en smaakt. Omdat een kindvriendelijke formulering dikwijls ontbreekt, worden formuleringen aangepast of nieuw ontwikkeld in de openbare of ziekenhuisapothek. Dit heeft echter nadelen omdat actieve stof en hulpstoffen kunnen leiden tot bijwerkingen, veranderde absorptie en/of biologische beschikbaarheid, of andere symptomen.

Risico's van off-label-gebruik

Het *off-label*-gebruik van geneesmiddelen is aanzienlijk omvangrijker bij kinderen dan bij volwassenen, terwijl juist kinderen een kwetsbare groep vormen door de leeftijdsafhankelijke veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek. Zo is het risico op bijwerkingen bij *off-label*-gebruik bij kinderen hoger dan bij volwassenen. Desondanks is er niet altijd voldoende aandacht voor veiligheid van geneesmiddelen bij kinderen. Een recent literatuuroverzicht liet zien dat slechts een kleine minderheid van de gepubliceerde pediatrie onderzoeken een *safety monitoring committee* beschreef. Wat de klinische praktijk betreft, is het van groot belang dat bijwerkingen gemeld worden. In Nederland kan dit bij Lareb.

stand, waarbij de fabrikant een *Paediatric Investigation Plan* (PIP) moet schrijven voor ieder nieuw ontwikkeld geneesmiddel, met zes maanden patentverlenging als beloning. De VS heeft al sinds 1979 wet- en regelgeving op dit gebied. Van belang is dat dit pediatrie onderzoek ook gepubliceerd wordt. Doordat de wet- en regelgeving in de VS en de EU verschilt, is het voor farmaceutische bedrijven ingewikkeld om aan de eisen te voldoen; harmonisatie is dan ook gewenst.

Onderzoeksinfrastructuur en netwerken

Omdat onderzoeken bij kinderen complex zijn, zijn goed uitgeruste pediatrie onderzoeksnetwerken in het leven geroepen in het Verenigd Koninkrijk (Medicines for Children Research Network; MCRN), Nederland (MCRN), Duitsland (German Pediatric Research Network; PAED-net), Finland (Finnish Investigators Network for Pediatric Medicine; Finpedmed), Frankrijk (Réseau d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé; RIPPS) en België (Belgian Pediatric Drug Network; BPDN). De netwerken geven ondermeer advies inzake ontwerp, recrutering, gegevensverzameling en management van klinische onderzoeken bij kinderen.

Conclusie

In toenemende mate wordt men zich bewust van het belang van *evidence-based medicine* bij kinderen. Onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen bij kinderen is noodzakelijk en dit is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van artsen, apothekers, farmaceutische industrie en ouders. Publicatie van onderzoeksresultaten en opname in bestaande nationale formularia maakt het artsen en apothekers mogelijk deze hoognodige informatie te vertalen naar rationeel voorschrijfgedrag in de dagelijkse praktijk.

Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, van Rijn PC, van der Werff D, Lie-A-Huen L, Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(3):183-9.

Heeringa M. *Evidence-based farmacotherapie bij kinderen.* PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:e1108.

Regulatoire aspecten

Om de ontwikkeling van veilige en effectieve pediatrie geneesmiddelen te verbeteren en te versnellen zijn zowel in de Verenigde Staten als in de Europese Unie nieuwe wetten en regels ingevoerd. In de EU kwam in 2007 de *EU Paediatric Regulation* tot