

Hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen: functies en toxiciteit

Willemien Lagas-de Graaf^{a*} en Yechiel Hekster^b

^a Ziekenhuisapotheker, Afdeling Klinische Farmacie, Tergooiziekenhuizen, Blaricum/Hilversum.

^b Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Afdeling Apotheek/Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

* Correspondentie: wlagas@tergooziekenhuizen.nl.

KERNPUNTEN

- Apothekers en artsen dienen op de hoogte te zijn van de mogelijke risico's van hulpstoffen in geneesmiddelen, vooral bij kinderen.
- Diverse regulerende instanties hebben richtlijnen gepubliceerd waarin grenzen worden gesteld aan het gebruik van hulpstoffen.
- Helaas lopen de richtlijnen uiteen wat betreft de maximaal toelaatbare hoeveelheden.

Inleiding

Om een werkzame stof als geneesmiddel aan een patiënt te kunnen toedienen, is het vaak noodzakelijk gebruik te maken van hulpstoffen – bijvoorbeeld als conserveermiddel of oplosmiddel – soms zelfs in hoge concentraties. Idealiter zijn hulpstoffen farmacologisch inactief, maar in de praktijk blijken toch ongewenste en soms schadelijke effecten te kunnen optreden. Het risico van schadelijke effecten is in het bijzonder een aandachtspunt bij het gebruik van hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen.

In dit artikel wordt beschreven welke hulpstoffen vaak gebruikt worden bij de formulering van geneesmiddelen, wat de potentiële risico's zijn en welke richtlijnen er zijn voor het gebruik van hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen. Tot slot worden enkele aanbevelingen gedaan hoe in de praktijk het optreden van toxiciteit door hulpstoffen is te voorkomen en eventueel te herkennen.

Functies van hulpstoffen

Hulpstoffen zijn in veel gevallen onmisbaar bij de bereiding van geneesmiddelen. De functie van een hulpstof kan zijn oplosmiddel, conserveermiddel, stabilisator, verdikkingsmiddel, vulmiddel of middel om de pH van een oplossing in te stellen. Verder worden hulpstoffen regelmatig toegepast om kleur, geur of smaak van een geneesmiddel te corrigeren, vooral in formuleringen voor oraal gebruik. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft ruim 770 stoffen goedgekeurd voor gebruik als inactieve ingrediënten in geneesmiddelen, hulpstoffen dus [1]. Frequent gebruikte stoffen zijn benzylalcohol en propyleenglycol. Benzylal-

ABSTRACT

Excipients in medicines for children: applications and toxicity

OBJECTIVE

To describe the potential risk of excipients in drugs, especially for paediatric use, and to mention relevant guidelines by regulatory agencies. Although often regarded as inert, exposure to excipients in drugs can be harmful.

DESIGN AND METHODS

A literature search was performed on excipients in drugs. Recent guidelines by different relevant agencies were compared.

RESULTS

Due to lack of knowledge of the toxicity of excipients in drugs, fatal accidents have occurred in the past, mainly in infants. Unfortunately, the usage of excipients for the production of drugs can not always be avoided. Several regulatory agencies, among which the European Medicines Agency (EMA) and the Dutch College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) have published guidelines on the maximum amount of excipients that should be used. However, the reported toxicity thresholds of excipients such as propylene glycol and benzyl alcohol vary, and the available guidelines are not consistent concerning the maximum acceptable amounts. In this article, we describe several ways to deal with the potential toxicity of excipients in drugs.

CONCLUSION

Especially children are at risk for toxicity due to excipients in drugs. Pharmacists and physicians should be aware of the potential toxicity of excipients. The risk of toxicity can then be limited. In case of unexpected complications, toxicity due to excipients should be considered as a possible cause.

Lagas-de Graaf W, Hekster Y. Hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen: functies en toxiciteit. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1105.

Een vergelijkbaar artikel van dezelfde auteurs werd gepubliceerd in Farmacotherapie bij Kinderen [Lagas-de Graaf W, Hekster YA. Hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen: functies en toxiciteit. Farmacotherapie bij kinderen. 2009;2:48-52].

cohol wordt ondermeer gebruikt als conserveermiddel in injectiepreparaten van lorazepam, dexamethason, diazepam, heparine, clindamycine, hydrocortison en clonazepam. Propyleenglycol fungeert ondermeer als conserveermiddel en/of oplosmiddel in injectiepreparaten van diazepam, diclofenac, lorazepam, digoxine, co-trimoxazol en fenobarbital.

TABEL 1

Voorbeelden van vaak gebruikte hulpstoffen met hun symptomen en maximale doseringen

Hulpstof	Functie	Beschreven symptomen bij intoxicatie	Gepubliceerde maximale dagdosering bij kinderen
Aspartaam	zoetstof	hoofdpijn, convulsies	niet bekend
Benzalkoniumchloride	conserveermiddel	bronchospasmen	niet bekend
Benzylalcohol	conserveermiddel	metabole acidose, vasodilatatie, paralyse, epileptische aanvallen, ademhalingsdepressie en dood	FDA: 5 mg/kg EMA: bij neonaten gecontraïndiceerd; 4 weken-3 jaar: 90 mg/kg CBG: tot 3 jaar gecontraïndiceerd
Lactose	vulmiddel	diarree, buikkrampen, flatulentie	niet bekend
Propyleenglycol	conserveermiddel, oplosmiddel	hyperosmolaliteit, agitatie, hemolyse, metabole acidose, cardiale aritmieën, convulsies en coma	FDA: 25 mg/kg EMA: 200 mg/kg CBG: 200 mg/kg
Saccharine	zoetstof	pruritis, urticaria	niet bekend

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Toxiciteit van hulpstoffen

Kinderen lopen een relatief groot risico op toxische effecten door hulpstoffen in geneesmiddelen. Bij jonge kinderen verschilt de farmacokinetiek van veel hulpstoffen van die bij oudere kinderen en volwassenen: veel stoffen worden minder snel omgezet en uitgescheiden, met accumulatie als gevolg [2]. Vooral pasgeborenen, maar ook andere jonge kinderen lopen kans ernstige toxiciteit te ondervinden indien bij het gebruik van hulpstoffen onvoldoende rekening zou worden gehouden met de bijzondere risicofactoren in deze leeftijdsgroep.

De potentiële toxiciteit van hulpstoffen, vooral ook bij kinderen, is al lang bekend. Zo werd in 1937 in de Verenigde Staten het antibioticum sulfanilamide op de markt gebracht. De injectievloeistof met sulfanilamide bevatte 10% van het oplosmiddel ethyleenglycol. Spoedig bleek dat ethyleenglycol in deze concentratie toxisch was voor lever en nieren, met als gevolg het overlijden van ruim honderd patiënten, onder wie veel kinderen. Een ander drama vond plaats in 1982, eveneens in de Verenigde Staten. Twintig premature zuigelingen overleden nadat ze waren blootgesteld aan benzylalcohol in spoelvlloeistoffen en infuusvlloeistoffen. Hun nog onrijpe lever kon de metabooliet benzoëzuur onvoldoende omzetten in hippuurzuur, waardoor het toxische benzoëzuur in het lichaam accumuleerde. Het gevolg was een ernstig klinisch beeld bestaande uit een metabole acidose, progressieve encefalopathie, convulsies, intracraniale bloeding en ademhalingsdepressie [3]. Na deze fatale incidenten met ethyleenglycol en benzylalcohol kwam de toxiciteit van hulpstoffen bij kinderen langzamerhand meer in de belangstelling. De American Academy of Pediatrics (AAP) publiceerde in 1997 een overzicht van mogelijke schadelijke gevolgen van diverse hulpstoffen, waaronder bronchospasmen door benzalkoniumchloride, convulsies door aspartaam en lactaatacidose door propyleenglycol [1]. Recent beschreven Odekerken e.a. dat onvoldoende bekend is dat sorbitol, toegepast

in veel geneesmiddelen, maagdarmlachten kan veroorzaken [4]. Kinderen zijn meestal gevoeliger voor sorbitol dan volwassenen [5]. In tabel 1 staan van enkele veel gebruikte hulpstoffen welke symptomen zijn opgetreden ten gevolge van de hulpstof. Over de toxiciteit van propyleenglycol bestaat een uitgebreide literatuur. Onder normale omstandigheden wordt propyleenglycol gedeeltelijk (12-45%) door de nieren uitgescheiden, in onveranderde vorm. De resterende propyleenglycol wordt door het leverenzym alcoholdehydrogenase gemetaboliseerd tot lactaat. Vervolgens wordt het lactaat gemetaboliseerd tot pyruvaat en uiteindelijk ontstaan kooldioxide en water [6]. Bij volwassenen is de eliminatiehalfwaardetijd van propyleenglycol circa 2-5 uur [7, 8]. Bij premature zuigelingen is een gemiddelde halfwaardetijd van 19,3 uur gerapporteerd (10,8-30,5 uur) en bij een kind van acht maanden is een halfwaardetijd van bijna 17 uur beschreven [9, 10]. Als gevolg van de tragere eliminatie bij jonge kinderen is de blootstelling aan propyleenglycol veel groter dan bij volwassenen. Een te grote blootstelling aan propyleenglycol kan leiden tot hyperosmolaliteit, agitatie, hemolyse, metabole acidose, cardiale aritmieën, convulsies en coma. Het klinisch beeld van propyleenglycolintoxicatie lijkt op sepsis en *systemic inflammatory response syndrome*: lactaatacidose, hypotensie en orgaanfalen. Een intoxicatie met propyleenglycol kan levensbedreigend zijn [6]. Het is dan ook duidelijk dat men bij jonge kinderen zeer terughoudend moet zijn met de toepassing van geneesmiddelen die propyleenglycol bevatten.

Limieten

Vanwege de kans op toxiciteit zouden we het gebruik van hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen bij voorkeur helemaal willen vermijden. Helaas is dat niet altijd haalbaar omdat er soms geen alternatieven zijn. Het is daarom wenselijk in de praktijk te beschikken over richtlijnen voor doseringen die als

veilig kunnen worden aangemerkt. De AAP, de FDA, de European Medicines Agency (EMA) en het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) hebben beleidsdocumenten gepubliceerd over het gebruik van hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen. Helaas lopen de richtlijnen van deze verschillende organisaties nogal uiteen, zoals we zullen toelichten voor benzylalcohol en propyleenglycol. Voor andere hulpstoffen is onvoldoende bekend wat acceptabele maximale hoeveelheden zijn.

Volgens de AAP is bij de gerapporteerde gevallen van fatale benzylalcoholintoxicatie bij pasgeborenen sprake geweest van blootstelling aan grote hoeveelheden benzylalcohol ($99\text{--}234\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). De AAP stelt vast dat het effect van kleinere hoeveelheden benzylalcohol onvoldoende is onderzocht [3]. Toch is men van mening dat lage doseringen benzylalcohol (circa $0,1\text{--}5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) zoals aanwezig in een aantal geneesmiddelen, veilig zouden zijn voor pasgeborenen. Met betrekking tot propyleenglycol noemt de AAP geen acceptabele dosis. De FDA noemt als aanvaardbare dosis voor propyleenglycol $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ [11]. Het CBG meent dat er geen deugdelijke onderbouwing is voor deze grenswaarde [11]. De door de FDA aanbevolen maximale hoeveelheid benzylalcohol is $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ [12]. Het EMA heeft in 2003 de richtlijn *Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use* opgesteld [13]. Deze richtlijn bevat waarschuwingen met betrekking tot de aanwezigheid van bepaalde hulpstoffen in geneesmiddelen en bevat tevens een lijst van hulpstoffen die, indien aanwezig, op de verpakking van het product vermeld dienen te worden. Van een aantal hulpstoffen – waaronder propyleenglycol en benzylalcohol – worden drempelwaarden genoemd, uitgedrukt als een maximale dagelijkse dosis. Voor propyleenglycol is dit 400 mg/kg voor volwassenen en 200 mg/kg voor kinderen, zowel oraal als parenteraal. Benzylalcohol parenteraal is volgens de EMA-richtlijn bij pasgeborenen gecontraïndiceerd, zelfs in geringe doseringen. Bij kinderen van 4 weken tot 3 jaar oud mag niet meer benzylalcohol worden gegeven dan $90\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, maar zelfs bij blootstelling aan lagere doseringen wordt gewaarschuwd voor mogelijke toxische en allergische reacties bij deze patiëntengroep. Andere recente relevante documenten van het EMA waarin farmaceutisch-technologische eisen rondom kindergeneesmiddelen worden beschreven zijn het *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population* [14] en de *Concept paper on the development of a quality guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* [15]. Het CBG neemt de grenswaarden voor propyleenglycol over van het EMA, en niet de lagere grenswaarde van de FDA. Voor benzylalcohol gaat het CBG echter een stap verder dan het EMA en het CBG acht het gebruik van benzylalcohol in parenteralia niet alleen gecontraïndiceerd bij pasgeborenen maar bij alle kinderen tot 3 jaar, ongeacht de hoeveelheid benzylalcohol. Het doel is een beleid vast te leggen waarbij het gebruik van benzylalcohol wordt vermeden tenzij het absoluut noodzakelijk en te verantwoorden is. De diverse richtlijnen lopen dus uiteen wat betreft de maximaal toelaatbare hoeveelheden hulpstoffen, hetgeen wel verklaarbaar is gezien het grotendeels ontbreken van concrete informatie.

In de praktijk

In de praktijk is weinig aandacht geweest voor de toxiciteit van hulpstoffen en de bekendheid onder artsen en apothekers met deze problematiek is beperkt. Welke mogelijkheden zijn er nu om op een verantwoorde manier om te gaan met de mogelijke toxiciteit van hulpstoffen? De volgende opties kunnen worden overwogen als een toelaatbare dosis dreigt te worden overschreden.

Allereerst kan worden uitgeweken naar een andere formulering van de voorgeschreven werkzame stof. Voorts kan worden gekozen voor een verwante werkzame stof, waarbij geen gebruik hoeft te worden gemaakt van potentieel toxische hulpstoffen. Ten slotte kan het onvermijdelijk zijn het risico van toxiciteit van een hulpstof te accepteren. Van elke optie zal een voorbeeld worden gegeven.

Een voorbeeld van de eerste optie betreft parenteraal co-trimoxazol. Bij een hoge dosering co-trimoxazol, zoals wordt toegepast bij *Pneumocystis carinii*-pneumonie of andere ernstige infecties, wordt bij kinderen te veel propyleenglycol toegediend indien wordt gebruikgemaakt van het in Nederland gangbare product Bactrimel. Dit probleem kan worden voorkomen door het importeren van Rokiprim, een trimethoprim-sulfametrolpreparaat zonder propyleenglycol, dat geproduceerd wordt in Oostenrijk. Zoals dit voorbeeld laat zien, kan het nuttig zijn buiten de Nederlandse grenzen te zoeken naar een geschikt alternatief.

De vervanging van lorazepam door midazolam is een voorbeeld van de tweede optie: toepassing van een verwante werkzame stof. De lorazepaminjectievloeistof bevat zowel benzylalcohol als propyleenglycol, midazolam bevat geen van beide hulpstoffen. Moeilijker is het geval van het antiretrovirale middel amprenavir (Agenerase), geformuleerd als drank (15 mg/ml). Deze drank bevat 550 mg/ml propyleenglycol. Bij een normale therapeutische dosering amprenavir (driemaal daags 17 mg/kg) krijgt een patiënt ruim $1800\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ propyleenglycol, ver boven de limieten. Om deze reden raadt de fabrikant gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar af, evenals bij zwangere vrouwen en bij patiënten met lever- en nieraandoeningen. Afhankelijk van de klinische situatie van de patiënt zal moeten worden overwogen of het te verwachten therapeutisch effect van de werkzame stof opweegt tegen het risico van intoxicatie door propyleenglycol.

Het gebruik van hulpstoffen in preparaten voor intrathecale toediening is aan specifieke beperkingen onderworpen. Ethanol, benzylalcohol en propyleenglycol hebben neurolytische eigenschappen en mogen dus niet worden gebruikt in deze preparaten. Ook een anti-oxidans als natriumedetaat wordt bij voorkeur vermeden [16], hetgeen van belang is bij de bereiding van prednisolon-bevattende preparaten voor intrathecale toediening. Prednisolonpoeder voor oplossing voor injectie van Centrafarm bevat namelijk natriumedetaat, terwijl prednisolon van ACE Pharmaceuticals (Di-Adreson-F) geen hulpstoffen bevat en dus de voorkeur heeft voor intrathecale toediening. Dit is met name relevant bij de behandeling van hematologische maligniteiten op de kinderleeftijd, waarbij veel medicatie intrathecally toegediend wordt.

Verschiedende generieke preparaten bevatten vaak verschillende hulpstoffen, waardoor de voorkeur naar een specifiek middel kan

uitgaan. Substitutie is in dergelijke gevallen ongewenst. Het is ook om deze reden belangrijk dat apothekers kennis hebben van de aanwezigheid en toxiciteit van hulpstoffen in geneesmiddelen. Om artsen en apothekers behulpzaam te zijn bij de toepassing van hulpstoffen in geneesmiddelen heeft het CBG een overzicht gepubliceerd van propyleenglycol-bevattende parenteralia en benzylalcohol-bevattende producten [6]. Daarnaast wordt de productinformatie van benzylalcohol-bevattende producten in de komende tijd door het CBG gecontroleerd op de aanwezigheid van een contra-indicatie bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen onder 3 jaar.

Het kan voorkomen dat bij een kind wordt gebruikgemaakt van meerdere propyleenglycol-bevattende producten die gelijktijdig nodig zijn bij de behandeling. Wij adviseren dan te controleren of de totale hoeveelheid toe te dienen propyleenglycol niet meer is dan 200 mg·kg⁻¹·d⁻¹. Ook kan overwogen worden de osmotische effecten van propyleenglycol te meten aan de hand van de osmol-gap. Een verschil tussen de gemeten en de berekende plasma-osmolaliteit doet vermoeden dat er een osmotisch actieve verbinding, zoals propyleenglycol, in het lichaam aanwezig is. Uit onderzoek is het zinvol gebleken patiënten die ten minste 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ lorazepam intraveneus (met propyleenglycol) krijgen, met de osmol-gap te screenen op propyleenglycoltoxiciteit [17]. Voor de arts is van belang te denken aan een mogelijke intoxicatie door een hulpstof bij een onverklaarbare anion-gap, metabole acidose, hyperosmolaliteit of andere onverklaarde klinische symptomen.

Conclusie

De toepassing van hulpstoffen is veelal onvermijdelijk voor de formulering van een werkzame stof tot een bruikbaar geneesmiddel. Hulpstoffen kunnen echter schadelijke effecten hebben, in het bijzonder bij jonge kinderen. Zowel apothekers als artsen dienen zich daarvan bewust te zijn. Fabrikanten van geneesmiddelen zijn tegenwoordig verplicht de aanwezigheid van hulpstoffen te vermelden in hun productinformatie. Richtlijnen van regulerende instanties zoals FDA, EMA en CBG over toelaatbare doseringen zijn nuttig om de risico's te minimaliseren, maar zijn bij gebrek aan voldoende informatie niet altijd *evidence-based*.

In geval van onbegrepen klinische verschijnselen bij patiënten die geneesmiddelen krijgen toegediend, blijft het dan ook van belang mogelijke toxische effecten van hulpstoffen in de differentiaal-diagnose op te nemen, met name bij zuigelingen en jonge kinderen.

LITERATUUR

- 1 "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics*. 1997;99(2):268-78.
- 2 Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Amler SW, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-67.
- 3 Gershnik J, Boecler B, Ensley H, et al. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med*. 1982;307(22):1384-8.
- 4 Odekerken-Rombouts Y, van Riet-Nales D. Sorbitol onderbelicht als oorzaak diarree. Sorbitol meest voorkomende polyol in geneesmiddelen. *Pharm Weekbl*. 2009;144(37):22-7.
- 5 van Riet-Nales D, Rademaker K, Schobben F. Geneesmiddelen voor kinderen: niet alleen de juiste dosis, ook het ontwerp telt. *Farmacother Kind*. 2010;1:46-51.
- 6 Allergie-informatie. Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddelen/allergie-informatie/default.htm. Geraadpleegd november 2009.
- 7 Yu DK, Elmquist WF, Sawchuk RJ. Pharmacokinetics of propylene glycol in humans during multiple dosing regimens. *J Pharm Sci*. 1985;74(8):876-9.
- 8 Demey HE, Daelemans RA, Verpooten GA, et al. Propylene glycol-induced side effects during intravenous nitroglycerin therapy. *Intensive Care Med*. 1988;14(3):221-6.
- 9 Glasgow AM, Boeckx RL, Miller MK, et al. Hyperosmolality in small infants due to propylene glycol. *Pediatrics*. 1983;72(3):353-5.
- 10 Fligner CL, Jack R, Twiggs GA, Raisys VA. Hyperosmolality induced by propylene glycol. A complication of silver sulfadiazine therapy. *JAMA*. 1985;253(11):1606-9.
- 11 van der Laan JW, de Waal EJ, Peters-Volleberg GWM. Toxicologische evaluatie van propyleenglycol als oplosmiddel in hoestmiddelen. *Pharm Weekbl*. 1994;129(27):687-8.
- 12 Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):256-9.
- 13 Draft guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. London: European Medicines Agency; 2006. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003380.pdf.
- 14 Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. London: European Medicines Agency; 2006. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.
- 15 Concept paper on the development of a quality guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. London: European Medicines Agency; 2008. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003499.pdf.
- 16 Bakker EN, van Loenen AC, Wagemans MFM, et al. Epidurale en intrathecale toediening van geneesmiddelen. *Pharm Weekbl*. 1995;130(43):1175-9.
- 17 Yahwak JA, Riker RR, Fraser GL, Subak-Sharpe S. Determination of a lorazepam dose threshold for using the osmol gap to monitor for propylene glycol toxicity. *Pharmacotherapy*. 2008;28(8):984-91.