



# **ANSELMUS COLLOQUIUM**

## **KINDEREN AAN DE PIL?**

farmacotherapie bij kinderen

Samenstellers

EMG van Bommel en AMI van Paassen

### ***Anselmus***

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

Bron: P van der Wielen. Pharm Weekbl 71: 715-718 (1934)

### ***De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium***

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

### ***Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:***

dr EMG van Bommel	GBP Consultancy bv
dr E-J van Hoogdalem	Johnson & Johnson Pharmaceutical R&D
drs KH Hoogendoorn	Crucell nv
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Centocor bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

### ***Kinderen aan de pil***

Farmacotherapie bij kinderen

Samenstellers: EMG van Bommel en AMI van Paassen

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2005)

Met lit. opg.

ISBN 90-73520-17-7

Vormgeving en druk: Febodruk BV, Enschede

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder.

Houten, oktober 2005

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

## INHOUDSOPGAVE

ALGEMENE INLEIDING: de meest voorkomende ziekten en voorgeschreven geneesmiddelen bij kinderen <b>dr RN Sukhai</b>	5
FARMACOLOGIE BIJ KINDEREN: het Calimero-effect <b>drs LM Hanff</b>	17
REGISTRATIE VAN KINDERGENEESMIDDELEN: de psychofarmaca belicht <b>dr CC Gispens-de Wied</b>	27
DOSEREN EN TOEDIENEN VAN GENEESMIDDELEN BIJ KINDEREN <b>dr CMA Rademaker</b>	39
PRAKTISCHE ASPECTEN VAN FARMACOTHERAPIE BIJ KINDEREN <b>dr J Burggraaf</b>	53
DE MOEDER EEN GENEESMIDDEL, DE ONGEBORENE EEN BIJWERKING <b>dr PWJ Peters</b>	63

## DR RN SUKHAI



Rám Sukhai werd in 1950 geboren te Paramaribo. Na een prachtige jeugd in het mooie Suriname bracht hij het laatste jaar van de HBS-B door in Utrecht, waarna hij zijn studie Geneeskunde (1968-1974) en opleiding tot kinderarts (Wilhelmina Kinderziekenhuis 1975-1979) in dezelfde stad volgde.

Na zijn subspecialisatie als kinderarts-nefroloog in het Sophia Kinderziekenhuis was hij aldaar in die functie werkzaam tot 1984. Vanaf 1984- 2000 was hij werkzaam als kinderarts en vanaf 1986 ook als opleider kindergeneeskunde in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam. Hij promoveerde in 1987 aan de Medische Faculteit Rotterdam op een nefro-urologisch onderwerp: 'Obstructieve uropathie bij kinderen: Voorspellende waarde van 99m Tc-DTPA renografische studies verricht tijdens maximale diurese'.

Vanaf juni 2000 is hij werkzaam als sectiehoofd van de Algemene Pediatrie in het Willem-Alexander Kinder-en Jeugdcentrum van het Leids Universitair Medisch Centrum en heeft naast klinische taken tevens als plaatsvervangend opleider een functie in de opleiding van arts-assistenten kindergeneeskunde. Hij heeft speciale belangstelling voor het geneesmiddelengebruik en -onderzoek bij kinderen, urineweginfecties en bedplassen.

**RN Sukhai**

## INLEIDING

In de afgelopen periode van 25 jaar heeft de kindergeneeskunde zich in een snel tempo ontwikkeld. Subspecialismen hebben een grote vlucht genomen en basaal wetenschappelijk onderzoek is goed van de grond gekomen.

In de zestiger jaren was het overlevingspercentage van kinderen met kanker rond 40% en momenteel bedraagt het 80-85%. Dit is vooral mogelijk gebleken dankzij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en het bundelen van ervaringen in programma's van behandeling van oncologische aandoeningen bij kinderen. De aandacht is in de afgelopen jaren op dit terrein gericht op enerzijds verbetering van de kwaliteit van leven en anderzijds het verhogen van de overlevingskansen van moeilijk behandelbare oncologische aandoeningen.

## ADOLESCENTEN

Twintig jaar geleden werden adolescenten met cystische fibrose niet ouder dan 20-25 jaar en was de kwaliteit van leven beduidend slechter dan nu. De huidige toegenomen kwaliteit van leven is mogelijk gemaakt door een snellere diagnose, meer 'agressieve' therapieën en aanvullende voorzieningen, zoals adequate behandeling met antibiotica, spraytherapie, en fysiotherapie. Vroeger overleden kinderen vanwege deze aandoening op jonge leeftijd, nu kunnen ze hun adolescentie en volwassenheid bereiken in relatief goede doen.

Een goed samenwerkingsverband tussen kinderartsen en specialisten die kinderen onder hun hoede hebben is van groot belang. Hier en daar in den lande begint deze vorm van samenwerking de juiste aandacht te krijgen in gezamenlijke activiteiten waarbij de adolescent zich verder goed kan ontplooiën en de medische, verpleegkundige en maatschappelijke zorg adequaat en op maat gesneden is. Vanzelfsprekend gaat dit niet vanzelf en moet een coördinerende rol voor de kinderarts of internist hierin duidelijk zijn opgenomen. Ook de apotheker heeft een rol bij de bereiding en aflevering van geneesmiddelen en vooral bij bewaking van de interacties van geneesmiddelen toegediend aan kinderen.

## NEONATEN

De ontwikkelingen op het gebied van de neonatologie zijn duizelingwekkend. Enige jaren geleden hadden pasgeborenen, die na een zwangerschapsduur van 30 weken ter wereld kwamen en aan respiratoire insufficiëntie leden, geen kans op overleving. De kans op overleving is sterk verbeterd dankzij het gebruik van 'surfactant', een oppervlaktespanningverlagend eiwit waardoor de longblaasjes niet collabereren, maar open blijven. Ook prenataal toegediende steroïden (dexamethason) worden toegepast bij de moeder bij dreigende premature geboorte van het kind. Dexamethason veroorzaakt een vlotte rijping van de longen met minder kans op ademhalingsproblemen na de geboorte. Daarnaast zijn er sterk verbeterde beademingstechnieken. Het sterftecijfer bij neonaten met respiratoire insufficiëntie is gedaald van 30 naar 10%.

Er is echter een duidelijke keerzijde van de medaille. Bij te vroeg geboren (na 25 weken zwangerschap) zijn de technieken van beademing sterk verbeterd en de overlevingspercentages toegenomen. Echter, navenant hieraan zijn ook de complicaties van de behandeling en vertraging van de ontwikkeling bij het kind toegenomen.

Voor klinieken is dit soms een reden om kinderen jonger dan 24-25 weken niet meer een intensieve behandeling te geven als het kind geen duidelijke 'overlevingsdrang' heeft.

In de jaren zeventig was het ondenkbaar dat pasgeborenen met een hypoplastisch linkerhart werden geopereerd. Hierbij is de linkerharthelft, die de grote bloedcirculatie van bloed voorziet, onderontwikkeld met als gevolg dat grote delen van het lichaam onvoldoende worden voorzien van zuurstof (onder andere nieren, darmen, en hersenen). Vroeger overleden deze baby's kort na de geboorte. Tegenwoordig worden zij met nieuwe technieken geopereerd (de zogenaamde Norwood 1 en 2 procedures, gevolgd door een Glenn- en naderhand een Fontan-operatie), met een kortetermijnoverlevingspercentage van 80-90%. Het langetermijnoverlevingspercentage is nog niet bekend.

Cardiotonica (zoals dopamine en dobutamine), bloeddrukregulerende geneesmiddelen (ACE-remmers, amlodipine en calciumblokkers), diuretica (furosemide, spironolacton), morfine en antibiotica (zoals cefalosporines, penicillines en de glycoside-antibiotica zoals vancomycine) vormen een vast onderdeel van de behandeling van de cardiochirurgische neonatale patiënt.

Overigens is er bij jonge kinderen nog onvoldoende bekend over de interacties tussen verschillende geneesmiddelen en over de klinische parameters die kunnen wijzen op mogelijke bijwerkingen van de combinatie van geneesmiddelen.

## DIAGNOSES VAN KINDERZIEKTEN DOOR HUISARTSEN

In een onlangs verschenen rapport over ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk, is een sectie geheel gewijd aan kinderen in de huisartsenpraktijk (van der Linden *et al*, 2005). Uit dit rapport blijkt onder andere dat kinderen zichzelf gezonder vinden dan volwassenen dat doen. In tabel 1 is dit geïllustreerd. In deze tabel is de frequentie weergegeven van de door kinderen aangegeven klachten over een periode van twaalf maanden. Dit onderzoek vond plaats in een 100-tal huisartsenpraktijken in ons land in de periode van mei 2000 tot april 2001.

**Tabel 1.** Frequentie van zelfgerapporteerde chronische aandoeningen in een periode van 12 maanden, onderverdeeld naar leeftijd en geslacht; in percentages (naar: vd Linden *et al*, 2005).

chronische aandoening	jonger dan 12 jaar			twaalf jaar of ouder		
	jongens	meisjes	totaal	jongens	meisjes	totaal
	n=969	n=896	n=1865	n=412	n=440	n=852
	%	%	%	%	%	%
migraine of regelmatig ernstige hoofdpijn	4.0	4.8	4.4	13.1	17.0	15.2
astma, chronische bronchitis, longemfyseem of CARA	12.4	10.2	11.4	7.5	7.3	7.4
chronisch eczeem	9.0	8.8	8.9	6.8	5.5	6.1
duizeligheid met vallen	nv	nv	nv	2.2	4.2	3.3
ernstige of aanhoudende rugaandoening incl. hernia	0.2	0.1	0.2	2.2	2.5	2.4
ernstige of aanhoudende nek-/schouderaandoening	nb	nb	nb	2.2	2.5	2.4
ernstige of aanhoudende elleboog-/pols-/hand-aandoening	0.6	0.1	0.4	1.5	1.4	1.4
suikerziekte	0.3	0.2	0.3	0.5	0.5	0.5
psoriasis	0.1	0.4	0.3	0.0	0.7	0.4
gewrichtsslijtage (artrose, slijtagereuma) van heupen of knieën	nv	nv	nv	0.5	0.2	0.4
ernstige hartaandoening	nv	nv	nv	0.3	0.2	0.2
chronische gewrichtsontsteking (ontstekingsreuma, chronische reuma, reumatoïde artritis)	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2

nv: niet voorgelegd aan kinderen jonger dan 12 jaar

nb: niet beantwoord door meer dan 50% van de kinderen jonger dan 12 jaar

**Tabel 2.** Top-20 van de éénjaarsincidentie van klachten en aandoeningen in de huisartspraktijk, bij kinderen jonger dan 18 jaar (n=79272; naar: vd Linden *et al*, 2005).

nr	ICPC*	omschrijving	n incidente episoden	éénjaarsincidentie per 1000 kinderen
1	R74	acute infectie bovenste luchtwegen	7517	94.8
2	H71	otitis media acuta / myringitis	4849	61.2
3	R05	hoesten	4076	51.4
4	S03	wratten	2733	34.5
5	R78	acute bronchitis / bronchiolitis	2109	26.6
6	S74	dermatomycose(n)	1982	25.0
7	S88	contacteczeem / ander eczeem	1817	22.9
8	D73	veronderstelde gastro-intestinale infectie	1664	21.0
9	S84	impetigo / impetiginisatie	1664	21.0
10	S18	scheurwond / snijwond	1663	21.0
11	F70	infectieuze conjunctivitis	1633	20.6
12	A03	koorts	1522	19.2
13	R76	acute tonsillitis / perotonsillair abces	1488	18.8
14	S87	constitutioneel eczeem	1305	16.5
15	A04	moeheid / zwakte	1178	14.9
16	U71	cystitis / urineweginfectie	1173	14.8
17	H72	otitis media met effusie	1125	14.2
18	A77	andre virusziekte(n)	1116	14.1
19	R96	astma	1073	13.5
20	L17	voet-/teensymptomen/-klachten	987	12.5

\*voor ICPC-coderingen, zie o.a. <http://www.hag.unimaas.nl/rnh/ICPC.html>

Tabel 2 toont de onderverdeling van de incidentie van klachten van ongeveer 80.000 kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar in dezelfde periode, ook in deze 100 huisartspraktijken. Een incidentie van een ziekte geeft aan hoeveel deze ziekte voor het eerst bij een groep personen in een bepaalde tijd (hier één jaar) optreedt. Het merendeel van de aandoeningen en klachten heeft betrekking op de bovenste en onderste luchtwegen, naast huidaandoeningen. De aandoeningen zijn gegroepeerd naar de classificatie volgens de ICPC (*International Classification of Primary Care*), die nader zijn te vinden op de opgegeven website.

## DOORVERWIJZING VAN KINDEREN NAAR DE SPECIALIST

De redenen voor verwijzing naar een discipline in de eerste lijn, dan wel naar een specialisme in de tweede lijn worden weergegeven in een top-10 van de indicaties voor verwijzing in tabel 3. Het betrof hier 11.345 verwijzingen van kinderen in de leeftijd jonger dan 18 jaar. De meest voorkomende verwijzing naar de eerstelijns-



**Tabel 3.** Top-10 van indicaties voor verwijzing van kinderen, per zorgchelon waarnaar is verwezen, in percentages (n = 11345 verwijzingen; naar: vd Linden et al, 2005).

<b>zorgchelon</b>	<b>ICPC*</b>	<b>omschrijving</b>	<b>%</b>
<b>eerstelijnszorg (n=2266)</b>			
1	P24	specifieke leerproblemen	10.5
2	L02	rugsymptomen / -klachten	6.1
3	L03	lage-rugpijn zonder uitstraling	5.7
4	L15	kniesymptomen / -klachten	4.5
5	L01	neksymptomen / -klachten	4.0
6	T10	achterblijven verwachte fysiologische ontwikkeling	3.7
7	L17	voet- / teensymptomen / -klachten	3.6
8	L97	chronische inwendige trauma knie	3.2
9	L85	verworven afwijking(en) wervelkolom	3.1
10	L77	verstuiking / distorsie enkel	3.1
<b>tweedelijnszorg (n=8695)</b>			
1	R90	hypertrofie / chronische infectie tonsillen / adenoid	4.2
2	N19	spraak- / fonatiestoornis	3.8
3	H72	otitis media met effusie	3.6
4	F05	andere virussymptomen / -klachten	3.3
5	P24	specifieke leerproblemen	3.2
6	F91	refractie-afwijking(en)	3.0
7	H02	gehoorklachten	2.6
8	H71	otitis media acuta / myringitis	2.2
9	S87	constitutioneel eczeem	1.9
10	R96	astma	1.6

\*voor ICPC-coderingen, zie o.a. <http://www.hag.unimaas.nl/rnh/ICPC.html>

zorg betreft een specifiek leerprobleem (10.5%), gevolgd door klachten van het bewegingsapparaat (6.1%).

Zoals uit tabel 4 kan worden afgeleid, vinden de meeste verwijzingen in de eerstelijnszorg plaats naar de disciplines die betrekking hebben op het bewegingsapparaat, terwijl in de tweedelijnszorg de KNO-arts, de kinderarts, en de oogarts (respectievelijk 21.9%, 21.2% en 12.1%) de lijst aanvoeren.

## DE ONTWIKKELING VAN GENEESMIDDELEN TEN BEHOEVE VAN KINDEREN

Heeft de ontwikkeling van geneesmiddelen gelijke tred gehouden met de behoefte van kinderen van alle leeftijden?

In tabel 5 worden de twintig meest aan kinderen voorgeschreven geneesmid-

delen opgesomd, met de bijbehorende ATC-codering. De ATC-codering (*Anatomical Therapeutic Chemical classification*) classificeert de geneesmiddelen naar het orgaan waar het middel op werkt, en naar hun chemische, farmacologische en therapeutische onderverdeling. De indicaties voor geneesmiddelen op niveau van het orgaansysteem zijn opgenomen in tabel 6. In deze tabel zijn ook de ICPC-groepscode op orgaanniveau toegevoegd, die al eerder in tabel 3 op één niveau lager zijn toegepast. Uit deze tabellen valt te zien dat tegen aandoeningen van de luchtwegen en van de huid de meeste voorschriften worden uitgeschreven (33.0 resp. 28.1 %).

De vraag is echter of deze ontwikkeling gelijke tred houdt met de behoefte aan nieuwe geneesmiddelen voor kinderen in *alle* leeftijdsklassen. Uit literatuuronderzoek blijkt dat weinig onderzoek is gedaan naar de relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek (kortweg PK/PD) bij jonge kinderen (Grieve *et al*, 2005).

**Tabel 4.** Top-10 van disciplines in de eerste lijn en specialisten in de tweede lijn waarnaar is verwezen, per zorgchelon, in percentages (n=11345 verwijzingen; naar: vd Linden *et al*, 2005).

<b>zorgchelon</b>	<b>verwijsspecialisme of -discipline</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>eerstelijnszorg (n=2266)</b>			
1	fysiotherapie	1465	64.7
2	cesartherapie	185	8.2
3	mensendiecktherapie	141	6.2
4	podotherapie	121	5.3
5	RIAGG	111	4.9
6	diëtiste	84	3.7
7	psycholoog	56	2.5
8	eerstelijnspsycholoog	44	1.9
9	wijkverpleging	12	0.5
10	maarschappelijk werk	10	0.4
<b>tweedelijnszorg (n=8695)</b>			
1	keel-, neus- en oorheelkunde (KNO)	1907	21.9
2	kindergeneeskunde	1844	21.2
3	oogheelkunde	1052	12.1
4	chirurgie	852	9.8
5	dermatologie	764	8.8
6	logopedie	722	8.3
7	orthopedie	514	5.9
8	urologie	261	3.0
9	neurologie	149	1.7
10	psychiatrie	135	1.6

**Tabel 5.** De top-20 van aan kinderen voorgeschreven geneesmiddelen per groep, in percentages (n= 138382 voorschriften; naar: vd Linden *et al*, 2005).

nr	ATC*- geneesmiddelengroep		%
1	J01C	betalactam-antibiotica	8.9
2	R03A	tracheale sympathicomimetica	6.0
3	R03B	verneveling per inh bij astma / COPD	5.8
4	D07A	corticosteroiden, enkel	5.3
5	R06A	antihistaminica	5.0
6	G03A	anticonceptiva	5.0
7	R01A	decongestiva	4.8
8	D02A	emolliëntia	3.7
9	D01A	antimycotica, lokaal	3.4
10	D06A	antibiotica, lokaal	2.7
11	S01A	antibiotica, oog	2.5
12	A06A	laxantia	2.2
13	J01F	macroliden, e.a.	2.1
14	N02B	analgetica	2.1
15	M01A	NSAID's	1.8
16	D10A	acnepreparaten, lokaal	1.7
17	S02C	corticosteroiden / antimicrob	1.4
18	J07B	vaccins, viraal	1.3
19	D07X	corticosteroiden / overige	1.3
20	J07A	vaccins, bacterieel	1.3

\* ATC = Anatomical Therapeutical Chemical classification

Toch worden veel geneesmiddelen voorgeschreven aan zuigelingen en jonge kinderen van 2-5 jaar. Nog minder is bekend over langetermijneffecten op bijvoorbeeld de groei, van geneesmiddelen die langdurig bij kinderen worden gebruikt (Vroklage en Wit, 2002).

## WETGEVING VOOR GENEESMIDDELEN BIJ KINDEREN

In de wetgeving is sinds 1998–1999 de mogelijkheid opgenomen om fundamenteel (lees: niet-therapeutisch) onderzoek met geneesmiddelen bij kinderen te doen, mits wordt voldaan aan een aantal strikte voorwaarden. Het is echter niet aantrekkelijk voor farmaceutische industrieën om een labeling voor kinderen op te nemen, daar hier hogere kosten voor onderzoek mee zijn gemoeid en de doelgroep slechts een klein marktaandeel omvat.

De Food en Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten heeft sinds

1997 een aanpassing in de Drug Administration Act aangebracht (sectie 505A v/d FDAMA), waardoor een exclusiviteit van zes maanden wordt verleend aan de farmaceutische industrie als het gebruik van het geneesmiddel bij kinderen wordt onderzocht.

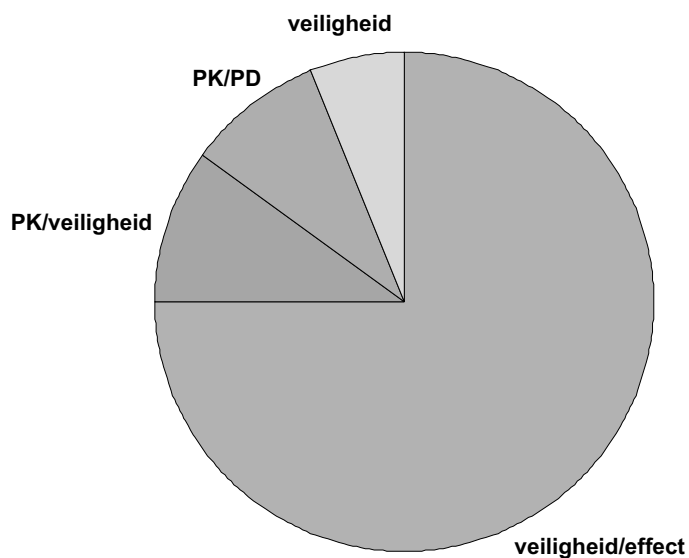
Deze regeling werkt nog weinig door en er dient er nog veel meer te gebeuren, zeker voor de groep van zuigelingen en jonge kinderen (Grieve *et al*, 2005) en zoals aangegeven in de figuren 1 en 2 (naar Boots *et al*, 2005). Uit figuur 1 blijkt overduidelijk dat geneesmiddelenonderzoek bij kinderen zich voornamelijk richt op de veiligheids- en effectcomponent (75%) omdat deze voornamelijk van belang is voor de registratie van het geneesmiddel. PK en PD aspecten krijgen ten onrechte minder aandacht. Figuur 2 toont aan dat pasgeborenen en zuigelingen duidelijk in de minderheid zijn als het gaat om deelname aan geneesmiddelenonderzoeken: zij maken samen nog geen kwart uit van het totaal aantal deelnemers aan dit soort onderzoeken.

Om werkelijk het geneesmiddelenonderzoek bij kinderen te stimuleren dienen overheden (in casu de Europese Unie), zelf een financiële bijdrage te leveren waardoor meer middelen ter beschikking komen om het onderzoek bij kinderen op een adequaat niveau te brengen.

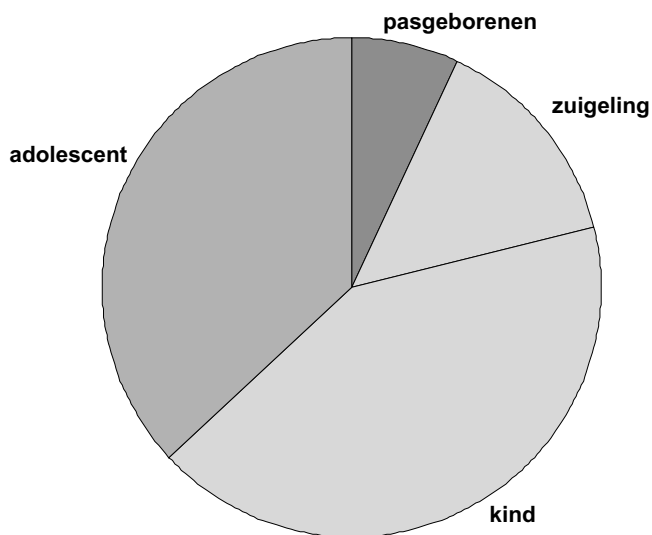
**Tabel 6.** Indicaties voor geneesmiddelen, op niveau van het orgaansysteem, in aflopende volgorde van frequentie (n = 138382 voorschriften; naar: vd Linden *et al*, 2005).

orgaansysteem	ICPC- hoofdstuk*	aantal voorschriften	% van alle voorschriften
algemeen, niet gespecificeerd	A	3557	3.6
bloed en bloedvormende organen	B	612	0.6
maagdarmsstelsel	D	5894	5.9
oog	F	3844	3.9
oor	H	7907	7.9
hartvaatstelsel	K	153	0.2
bewegingsapparaat	L	1879	1.9
zenuwstelsel	N	1641	1.6
psychische problemen	P	2552	2.6
ademhalingsstelsel	R	32962	33.0
huid en adnexa	S	28063	28.1
endocriene klieren / metabolisme / voeding	T	532	0.5
urinewegen	U	1975	2.0
zwangerschap / bevalling / anticonceptie	W	5287	5.3
geslachtsorganen vrouw	X	2582	2.6
geslachtsorganen man	Y	279	0.3
sociale problemen	Z	36	0.0

\*voor ICPC-coderingen, zie o.a. <http://www.hag.unimaas.nl/rnh/ICPC.html>



**Figuur 1.** Aandachtvelden bij het geneesmiddelenonderzoek bij kinderen, verdeeld over de gebieden van veiligheid en effect, PK en veiligheid, PK/PD en veiligheid apart (bron: eigen literatuuronderzoek aan de hand van de beschikbare data, en naar Boots et al, 2005).



**Figuur 2.** Doelgroep van geneesmiddelenonderzoek, verdeeld over adolescenten, kinderen, zuigelingen en pasgeborenen (bron: eigen literatuuronderzoek aan de hand van beschikbare data, en naar Boots et al, 2005).

## CONCLUSIES

Luchtweginfecties en huidaandoeningen zijn de meest voorkomende ziekten op de kinderleeftijd die gepresenteerd worden in de huisartsenpraktijk. Het geneesmiddelenonderzoek bij kinderen staat nog in de kinderschoenen, zeker met betrekking tot de jonge zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 2-5 jaar. PK/PD-onderzoek en zijn van belang vooral bij pasgeborenen en zuigelingen vanwege de verschillende rijpingsstadia van de organen en weefsels.

Er moet meer gebeuren om de financiële voorwaarden te scheppen het geneesmiddelenonderzoek bij kinderen op een adequaat niveau te brengen. Overheden en farmaceutische industrieën hebben daarin een belangrijke taak, waarbij de overheden een hoofdrol dienen te spelen.

## REFERENTIES

**Boots I *et al.*** Submitted 2005.

**Grieve J, Tordoff J, Reith D *et al.*** Effect of the paediatric exclusivity provision on children's access to medicines. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 730-735.

**Linden MW van der, Suijlenkom-Smit LWA van, Schellevis FG, Wouden JC van der (red).** Tweede nationale studie naar ziekten in de huisartsenpraktijk: Het kind in de huisartsenpraktijk, 2005. ISBN 90-74494-14-5.

**Vroklage LM, en Wit JM.** Gevolgen voor groei en ontwikkeling. *Pharm Weekbl* 2002; 137: 656-658.



DRS LM HANFF



Lidwien Hanff (1965) is als ziekenhuisapotheker werkzaam in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam. Zij heeft farmacie gestudeerd aan de Universiteit van Groningen. Hierna volgde zij de opleiding tot ziekenhuisapotheker in het Medisch Spectrum Twente. Sinds 1994 is zij werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, waar ze begon als ziekenhuisapotheker, verantwoordelijk voor logistiek en trials. Sinds 1999 is zij ziekenhuisapotheker-subafdelingshoofd van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam. In 2003 heeft ze stage gelopen in het Children's Hospital te Boston. Momenteel voert ze promotie-onderzoek uit op het gebied van de behandeling van pre-eclampsie, waar zowel naar maternale, foetale als neonatale aspecten gekeken wordt.



## INLEIDING

Kinderen zijn geen kleine volwassenen. Ook op het gebied van de farmacologie treden verschillen op tussen neonaten, kinderen en volwassenen. Daarnaast vormen binnen de groep van neonaten, de prematuur geboren babies een aparte groep, waarbij vaak nog erg weinig bekend is van de invloed van zwangerschapsduur op effecten van geneesmiddelen.

Het concept om een kinderdosis van een geneesmiddel te bepalen uitsluitend op basis van eenvoudige lineaire vergelijking, bijvoorbeeld de verhouding van het lichaamsgewicht ten opzichte van een volwassene ( $\text{dosis kind} = G/70\text{kg} * \text{dosis volwassene}$ ), doet in veel gevallen dan ook geen recht aan de specifieke dynamische veranderingen die optreden op het gebied van farmacokinetiek en farmacodynamiek bij een pasgeborene, kind of adolescent.

De laatste jaren zijn zeker op het gebied van de farmacokinetiek een toenemend aantal onderzoeken gedaan in de pediatrische populatie, waarmee meer bekend is geworden over de ontogenie (ontwikkeling binnen een individu) van processen als absorptie, distributie, metabolisme en klaring van geneesmiddelen. Op het gebied van de farmacodynamie is gestructureerd onderzoek veel minder voorhanden, en berust informatie veelal slechts op casuïstiek of dierexperimenteel onderzoek.

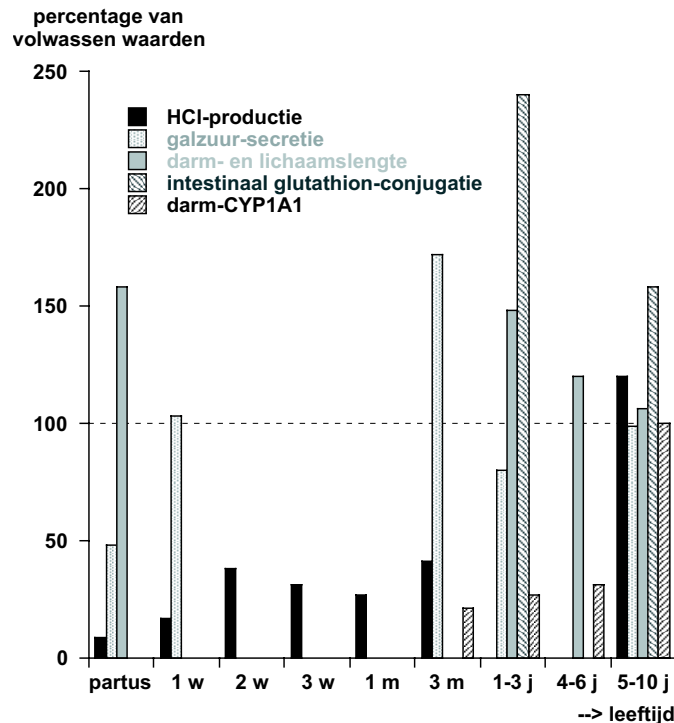
## FARMACOKINETIEK

### *Absorptie*

De meest gebruikte manier om geneesmiddelen aan kinderen toe te dienen is de extravasculaire route (oraal, rectaal, per inhalatie of lokaal). Leeftijdsafhankelijk ontwikkelingen bij processen die een rol spelen op het gebied van de absorptie na extravasculaire toediening, zullen van invloed zijn op het systemisch effect.

Na orale toediening van geneesmiddelen is met name bij neonaten bij veel geneesmiddelen de hoeveelheid die de circulatie bereikt, erg onvoorspelbaar.

Hoewel het intestinale oppervlak al vanaf geboorte, ook bij prematuren, groot genoeg geacht wordt voor geneesmiddelabsorptie, zijn andere factoren van invloed (zie figuur 1). De pH van de maag is in de neonatale periode relatief hoog vanwege



**Figuur 1.** Leeftijdsafhankelijke verandering in gastro-intestinale functies (naar Kearns *et al*, 2003).

een verminderde maagzuurproductie. Hierdoor zullen zuurgevoelige geneesmiddelen, zoals penicillines, bij deze kinderen een grotere biologische beschikbaarheid hebben ten opzichte van volwassenen, terwijl meer zwakke zuren zoals fenobarbital, oraal juist hoger gedoseerd moeten worden.

Tevens is de snelheid van absorptie en daarmee de  $t_{max}$  vertraagd en veelal ook sterk variabel ten gevolge van een langzamere maagpassage en verminderde intestinale motiliteit bij neonaten en jonge kinderen.

Op het gebied van in de maag- en darmwand aanwezige enzymen en transporters is minder bekend (zie figuur 1). Onderzoek waarbij een grote variatie in biologische beschikbaarheid van oraal toegediend midazolam aan prematuren werd aangetoond (de Wildt *et al*, 2002), wijst in de richting van een mogelijke leeftijdsafhankelijke ontwikkeling van intestinaal cytochroom P450.

Leeftijdsafhankelijke veranderingen kunnen ook optreden bij absorptieprocessen via andere extravasculaire routes. Rectaal toegediende geneesmiddelen zijn zeer bruikbare toedieningsvormen bij babies en jonge kinderen. Er is met name veel farmacokinetisch onderzoek gedaan naar rectaal paracetamol, waarbij ook onderzoek

bij prematuren is uitgevoerd (van Lingen *et al*, 1999). Hierbij werd aangetoond dat piekplasmaconcentraties wat later optraden bij prematuren ten opzichte van à term geboren neonaten, maar in vrijwel alle babies werden therapeutische plasmaspiegels bereikt met rectale toediening van paracetamol.

Onderzoek naar mogelijke invloed van ontogenie op inhalatie van geneesmiddelen, is schaars en richt zich meestal meer op invloeden van inhalatiesystemen of formuleringen dan op eventuele leeftijdsafhankelijke invloeden van longarchitectuur of longcapaciteit op geneesmiddeleffecten.

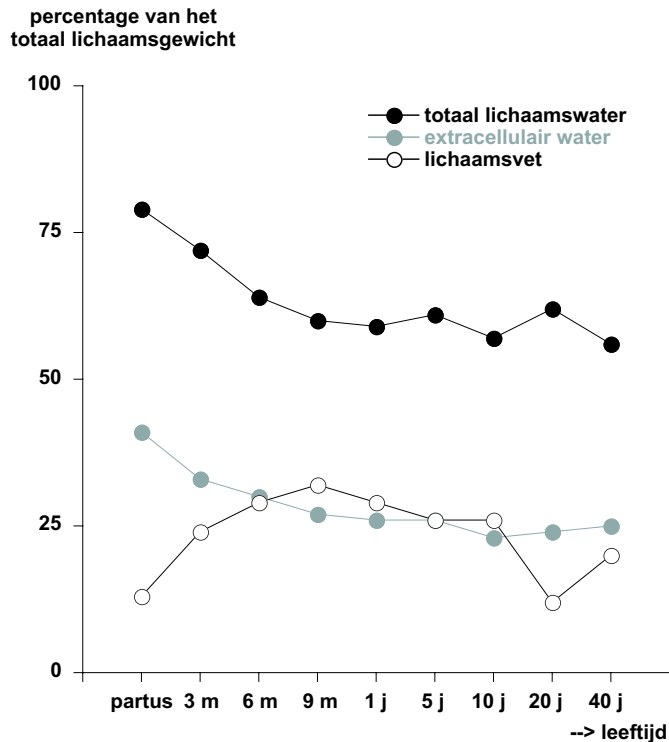
Bij toediening via de huid is de aanwezigheid van een dunner stratum corneum en daarmee een groter risico op accidenteel systemisch effect, eigenlijk alleen van belang bij zeer premature baby's. Bij cutane toediening is het belangrijker rekening te houden bij neonaten en jonge kinderen met een verhoogde ratio van het totaal lichaamsoppervlak ten opzichte van het lichaamsgewicht, om toxische effecten van bijvoorbeeld corticosteroiden te voorkomen.

## DISTRIBUTIE

Leeftijdsafhankelijke veranderingen in lichaamssamenstelling (vet/waterverdeling) kunnen de verdeling van geneesmiddelen in het lichaam beïnvloeden (zie figuur 2). Een neonaat en zeker een premature neonaat heeft gedurende de eerste levensmaanden een relatief verhoogd totaal lichaamswater en een relatief verhoogd extracellulair water ten opzichte van de verdeling bij een volwassene. Het gevolg hiervan is dat bij gelijke dosering op lichaamsgewicht een lagere plasmaspiegel van hydrofiele geneesmiddelen bij een neonaat ten opzichte van een volwassene optreedt (bijv. gentamicine).

Daarnaast spelen hoeveelheid van plasma-eiwitten en de bindingscapaciteit hieraan een rol bij de verdeling van geneesmiddelen: de totale hoeveelheid albumine bij een neonaat en jong kind is veelal verlaagd. Gekoppeld aan de aanwezigheid van foetaal albumine (met een lagere bindingsaffiniteit), kan dit resulteren in een (tijdelijke) verhoging van de vrije fractie van een geneesmiddel. Tevens kunnen geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding bilirubine van de bindingsplaats aan albumine verdringen (bijv. sulfamethoxazol, ceftriaxon) en daarmee een ongewenste verhoging van vrij bilirubine geven in de neonatale periode.

Over de ontogenie van P-glycoproteïne, een transporter die in staat is actief xenobiotica uit de cel te pompen, is helaas slechts weinig bekend bij de mens, maar beperkte data wijzen erop dat expressie van P-glycoproteïne in het centraal zenuw-



**Figuur 2.** Leeftijdsafhankelijke verandering in lichaamssamenstelling (naar Kearns *et al*, 2003).

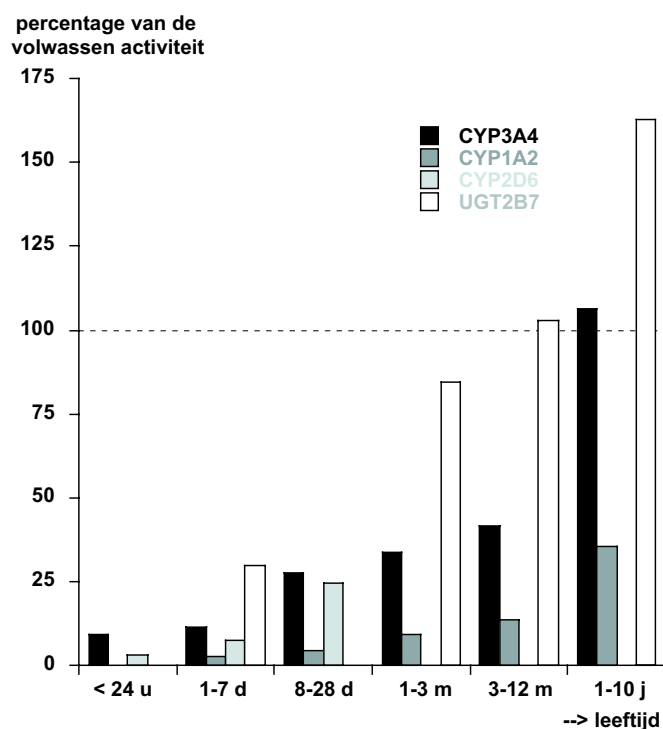
stelsel bij neonaten mogelijk lager is dan bij volwassenen. Hierdoor zou de permeabiliteit van het CZS voor lipofiele geneesmiddelen bij neonaten en jonge kinderen zijn toegenomen, met een bijbehorende kans op centrale bijwerkingen.

## METABOLISME

Geneesmiddelomzettingen in de lever vinden plaats door middel van fase-I-reacties, waarbij met name oxidatiereacties via cytochroom P450-enzymssystemen (CYP 450) optreden, en fase-II-reacties waarbij conjugatie aan een lichaamseigen stof plaatsvindt. Leeftijdsafhankelijke verschillen in deze processen zijn dermate groot dat toxiciteit kan optreden, indien bij bepalen van een dosis van een geneesmiddel geen rekening met deze verschillen wordt gehouden. Een voorbeeld uit eind 1950 is de toediening van chlooramfenicol aan neonaten, waarbij het 'grey

baby syndrome' ontstond, dat zich kenmerkte door optreden van braken, cyanose, cardiovasculaire collaps, ademhalingsproblemen en uiteindelijk overlijden van de neonat. Later bleek dat de onvolledige glucuronidering en verminderde renale eliminatie van chlooramfenicol verantwoordelijk was voor deze intoxicatieverschijnselen. Uit meer recente jaren kan cisapride worden genoemd als voorbeeld van een middel waarbij bij specifieke leeftijdsgroepen, zoals neonaten, hoge plasmaspiegels kunnen ontstaan ten gevolge van een nog slecht functionerend metabolisme en een daarmee gepaard gaande verhoogde kans op ritmestoornissen.

Fase-I-enzymen vertonen een zeer duidelijke leeftijdsafhankelijke verandering in expressie, die ook nog verschilt per subtype van het cytochroom P450. De foetale vorm van cytochroom P450 is CYP3A7, die vrij snel na geboorte vrijwel niet meer aantoonbaar is. De eerste CYP P450-enzymen die activiteit vertonen na geboorte zijn CYP2E1 en CYP2D6. Binnen 1 week na geboorte zijn CYP2C9 en 2C19 aantoonbaar, evenals 3A4. Na 1-3 maanden is CYP1A2 aantoonbaar (figuur 3).



**Figuur 3.** Leeftijdsafhankelijke verandering in de hepatische activiteit van enkele cytochroom P450-isovormen en één glucuronosyltransferase (UGT)-isovorm (naar Kearns et al, 2003).

Voor alle CYP-enzymen geldt dat de gedurende de eerste levensmaanden de activiteit duidelijk verminderd is, hetgeen gevolgen heeft voor het metabolisme van een groot aantal -in de neonatale periode- gebruikte geneesmiddelen.

Fenytoïne is een voorbeeld van een geneesmiddel dat gemetaboliseerd wordt via CYP2C9 (en 2C19), waarbij bij prematuren een halfwaardetijd van ongeveer 75 uur en bij à term geboren neonaten in de eerste levensweek een halfwaardetijd van ongeveer 20 uur wordt gevonden. Deze neemt vanaf de tweede levensweek af naar ongeveer 8 uur.

Van midazolam, als voorbeeld van een geneesmiddel dat via CYP3A4 (en CYP3A5) wordt gemetaboliseerd en veel wordt gebruikt op een neonatale IC, neemt de klaring gedurende de eerste levensmaanden toe van 1.2 tot 9 ml/min.kg. Coffeïne, een ander veel gebruikt middel binnen de neonatologie, wordt omgezet bij volwassenen via het CYP1A2. Omdat deze enzymen echter bij neonaten nog vrijwel niet functioneel zijn, wordt de klaring van coffeïne bij de neonaat volledig bepaald door de nierfunctie en kent coffeïne bij de neonaat een zeer lange halfwaardetijd.

Over de ontogenie van fase-II-conjugatiereacties is veel minder bekend dan van fase-I-omzettingen. Met name het metabolisme van paracetamol en morfine is onderzocht bij prematuren en neonaten. Voor paracetamol geldt dat glucuronidering (via UGT1A6, een isovorm van glucuronosyltransferase) in neonaten en jonge kinderen van ondergeschikt belang is ten opzichte van sulfateringsreactie. Dit zou kunnen betekenen dat hepatotoxiciteit van paracetamol bij overdosering bij jonge kinderen mogelijk minder uitgesproken is. Glucuronidering van morfine (via UGT2B7) is al aangetoond in prematuren vanaf 24 weken zwangerschapsduur, en de morfineklaring vertoont een duidelijke positieve correlatie met postconceptionele leeftijd.

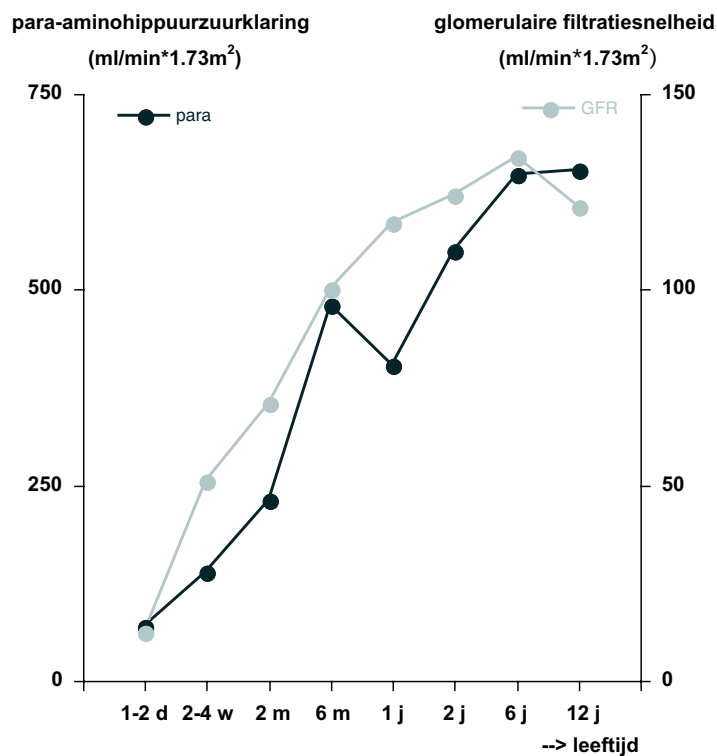
Na de neonatale periode geldt in het algemeen dat de klaring van hepatisch gemetaboliseerde geneesmiddelen bij kinderen jonger dan 10 jaar verhoogd is ten opzichte van volwassenen, waardoor een verhoging van de dosis nodig is. Een verklaring hiervoor is niet duidelijk, maar ligt mogelijk in leeftijdsafhankelijke ontwikkeling in CYP-activiteit.

Deze verhoogde leveractiviteit is wel als oorzaak genoemd voor het duidelijke verhoogd optreden van ernstige levertoxiciteit van valproïnezuur bij jonge kinderen, waarbij een toename in vorming van een hepatotoxische metaboliet verantwoordelijk wordt gehouden. Ook het verhoogd optreden van huidreacties bij lamotrigine bij jonge kinderen wordt in verband gebracht met een verhoogde productie van een toxische metaboliet.

## RENALE KLARING

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR -*glomerular filtration rate*) bij geboorte is sterk afhankelijk van zwangerschapsduur (zie figuur 4). Bij preterm geboren neonaten kan de GFR sterk verlaagd zijn ( $0.6-0.8 \text{ ml/min} \cdot 1.73\text{m}^2$ ) ten opzichte van een à term geboren neonat met een GFR van  $2-4 \text{ ml/min} \cdot 1.73\text{m}^2$ . Deze verlaagde GFR bij de geboorte is van grote invloed voor de dosering van renaal geklaarde geneesmiddelen, zoals veel antibiotica. De GFR stijgt snel na geboorte, hoewel de stijging bij een prematuur geboren neonat ook langzamer gaat. Daarnaast heeft co-administratie van nefrotoxische middelen, waaronder indomethacine, een additief negatief effect op renale klaring van middelen als tobramycine en gentamycine. Vanaf 8-12 maanden bereikt de GFR volwassen waarde.

De tubulaire secretie, weergegeven als de para-aminohippuurzuurklaring in figuur 4, vertoont ook een leeftijdsafhankelijke ontwikkeling, maar het netto effect op uitscheiding is gering vanwege hiermee parallel lopende tubulaire reabsorptie.



**Figuur 4.** Postnatale ontwikkeling van de nierfunctie. De klaring van para-aminohippuurzuur is een maat voor tubulaire secretie (naar Kearns et al, 2003).

## FARMACODYNAMIE

Over leeftijdsafhankelijke effecten op het gebied van receptordichtheid en bindingsaffiniteit van receptoren voor geneesmiddelen, is slechts weinig bekend. Veelal worden specifieke pediatrie veranderingen, die niet op farmacokinetische gronden verklaarbaar zijn, toegeschreven aan farmacodynamische verschillen. Voorbeelden van farmacodynamische verschillen in de pediatrie zijn een verlaagde behoefte aan cyclosporine als immunosuppressivum bij jonge kinderen, mogelijk ten gevolge van een nog onontwikkeld immuunsysteem en de andere gevoeligheid voor chemotherapeutica binnen de verschillende leeftijdscategorieën.

Daarnaast is zijn er veel voorbeelden van bijwerkingen van geneesmiddelen die specifiek zijn voor de pediatrie populatie. Bekend is bijvoorbeeld de verhoogde gevoeligheid voor extrapyramidale bijwerkingen bij kinderen bij gebruik van antipsychotica. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden uit een verhoogde dichtheid van cerebrale D2-receptoren. Andere voorbeelden van specifieke pediatrie bijwerkingen van geneesmiddelen zijn het optreden van onrustig, agressief gedrag na toediening van benzodiazepines bij kinderen, het optreden van psychische bijwerkingen na toediening van het anticholinergicum depropine of de verkleuring van de tandmatrix bij gebruik van tetracyclines.

## CONCLUSIE

Toename van de kennis over leeftijdsafhankelijke ontwikkelingen in farmacokinetiek en farmacodynamie is nodig om tot een effectief en veilig geneesmiddelgebruik bij kinderen te komen.

## LITERATUUR

**Johnson TN.** The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 2003; 192: 37-48.

**Kearns GL *et al.*** Developmental pharmacology- drug disposition, action, and therapy in infants and children. *NEJM* 2003; 349: 1157-67.

**Lingen van RA *et al.*** Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F59-63.

**Stephenson T.** How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 670-73.



**Strolin Benedetti M, en Baltes EL.** Drug metabolism and disposition in children. *Fundam & Clin Pharmacology* 2003; 17: 281-299.

**De Wildt SN *et al.*** Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 390-2.

## DR CC GISPEN-DE WIED



Christine Gispen-de Wied (1954) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Groningen. In 1991 promoveerde zij aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) op de rol van de hypothalamus in depressies. Vervolgens was zij tot 1998 assistent-hoogleraar aan hetzelfde centrum op de afdeling psychiatrie met het aandachtsgebied 'Neuro-endocrinologie en psychiatrische aandoeningen'

en speciaal schizofrenie. Zij begeleidde een aantal promovendi en heeft tientallen publicaties op haar naam, waaruit haar belangstelling blijkt voor de invloed van psychofarmaca op het gedrag in de brede zin. Tot op heden heeft zij een deeltijdaanstelling als senior wetenschapper bij het UMCU. Sinds 2002 is zij werkzaam bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in Den Haag en maakt namens het College deel uit van de 'Scientific Advice Working Party' van het Europees Geneesmiddelen Agentschap, de EMA, welke zich onder andere bezighoudt met het ontwikkelen van richtlijnen voor de toepassing van geneesmiddelen bij kinderen. Christine Gispen-de Wied is lid van een aantal (inter-)nationale verenigingen op het gebied van neuro-wetenschappen en is in 2005 geregistreerd als farmacoloog.

## CC Gispen-de Wied

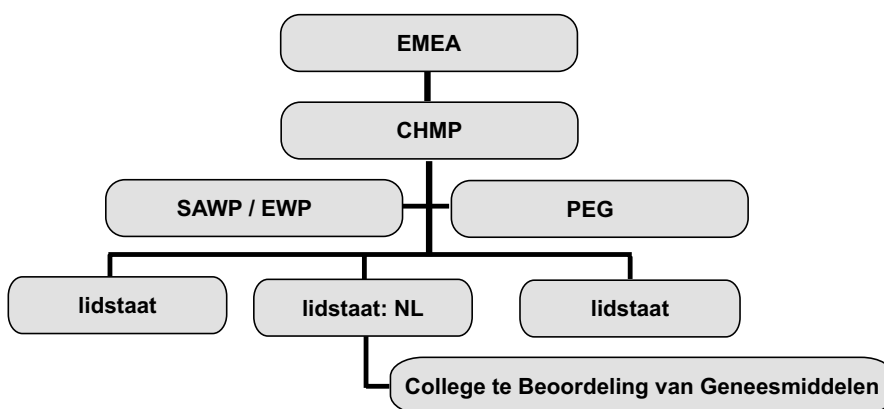
### INLEIDING

Voor de registratie van nieuwe geneesmiddelen is het gebruikelijk dat zij in eerste instantie onderzocht worden op werkzaamheid en schadelijkheid bij volwassenen, tenzij het indicatiegebied waarvoor zij bedoeld zijn alleen van toepassing is op kinderen. In dat geval zullen werkzaamheid en schadelijkheid direct bij het kind onderzocht moeten worden. In de meeste gevallen zal het echter gaan om een combinatie van onderzoek bij volwassenen en kinderen, op zodanige manier dat bij kinderen alleen echt noodzakelijke onderzoeken verricht hoeven te worden.

De beoordeling en registratie van nieuwe producten vindt in Nederland plaats door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). De fabrikant levert hiervoor een uitgebreid dossier aan waarin alle gegevens over de productie en kwaliteit van het product beschreven staan en waarin alle gegevens met betrekking tot preklinische toxiciteitsstudies en de klinische fase I-, II- en III-studies teruggevonden kunnen worden. Het dossier moet verder voldoen aan alle voorwaarden voor *'good pharmaceutical, laboratory en clinical practice'*.

Een product kan worden aangeboden voor registratie op de Nederlandse markt, maar ook voor registratie op de Europese markt. De meeste nieuwe producten worden vandaag de dag Europees geregistreerd. Hiervoor bestaat een Europees College, de 'Committee for Medicinal Products for Human Use', CHMP, waarin alle Europese lidstaten en dus ook het Nederlandse College vertegenwoordigd zijn. De CHMP zetelt in Londen en valt onder de Europese registratie-autoriteiten, de EMEA.

De EMEA is de Europese variant van de Amerikaanse 'Food and Drug Administration', FDA, maar is in die zin anders, dat in Europa de EMEA niet het hele proces van productontwikkeling van begin tot eind begeleidt, dan wel controleert, maar veel meer adviseert via de zijlijn. De EMEA adviseert via een wetenschappelijke advies groep, SAWP (zie figuur 1), voorafgaand aan, of tijdens de productontwikkeling van een nieuw geneesmiddel of nieuwe indicatie van een bestaand geneesmiddel. Daarnaast zorgt zij voor het opstellen van richtlijnen (EWP, zie figuur 1), die er voor moeten zorgen dat alle stappen in de ontwikkeling van een product zo goed mogelijk worden uitgevoerd en een zo veilig mogelijk product op



**Figuur 1.** Organisatiestructuur van EMEA en de plaats van kindergeneesmiddelen. Plaats van de centrale EMEA en de lidstaten van de EU, waaronder Nederland.

EMEA: European Medicine Evaluation Agency; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; SAWP: Scientific Advice Working Party ; EWP: Efficacy Working Party; PEG: Paediatric Expert Group

de markt kan komen. De richtlijnen zijn talrijk en kunnen vanuit meerdere invalshoeken opgesteld zijn. Een uitgebreide toelichting kan men vinden op de website van de EMEA ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)), onder het kopje ‘Human Medicines’.

Het Europese beoordelingsproces is in zoverre uniek ten opzichte van de FDA, dat de culturele achtergrond van de verschillende lidstaten en hun tradities op het gebied van geneesmiddelenvoorziening noden tot het zoeken naar consensus. Dit betekent dat er vaak meer nuance is op het gebied van toelaatbaarheid van producten en hun indicatiestelling.

## DE ICH E11-RICHTLIJN

De meest algemene richtlijn voor productontwikkeling bij kinderen is op dit moment de ICH E11. De ICH (*International Conference of Harmonisation*) is een overeenkomst tussen Amerika, Japan en Europa, die vooral gericht is op de ontwikkeling van nieuwe producten, waarbij harmonisatie van klinische studies een belangrijke rol speelt. Op die manier wordt het gemakkelijker om internationaal onderzoeksgegevens te generaliseren. De ICH E11-richtlijn geeft aan wanneer studies nodig zijn voor veilig gebruik van een product bij kinderen, en om wat voor studies het moet gaan (zie tabel 1).

**Tabel 1.** De vijf hoofdpunten van de ICH E11-richtlijn (bron: CPMP/ICH/271 I/99)

1	noodzaak van kinderstudies	
2	'timing' in productontwikkeling	
3	type studies	
4	zinnvolle leeftijdscategorieën	te vroeg geboren ( $<36$ weken zwangerschap) pasgeborenen (0 - 27 dagen) zuigelingen en peuters (28 dagen - 23 maanden) kinderen (2 - 11 jaar) adolescenten (12 - 17 jaar)
5	ethische overwegingen	

## WANNEER ZIJN STUDIES BIJ KINDEREN NODIG?

Extrapolatie van data van volwassenen naar kinderen en van kinderen onderling uit verschillende leeftijdscategorieën is mogelijk wanneer de indicatie en het ziekteproces voor de verschillende groepen gelijk zijn, en het te verwachten valt dat de onderzoeksuitkomst ook hetzelfde zal zijn. Een voorbeeld is de ontwikkeling van antibiotica voor het bestrijden van bacteriële infecties. In dat geval kan vaak volstaan worden met PK en/of PK/PD-studies, waarbij het laatste vooral geldt wanneer de plasmaconcentratie bepalend is voor het effect. De veiligheid van een product zal in een dergelijk geval vaak nog wel uitgebreider bij kinderen onderzocht moeten worden vanwege de groei en ontwikkeling van kinderen. Veelal zullen deze onderzoeken na introductie van het geneesmiddel op de markt plaatsvinden. Extrapolatie van data van kinderen naar kinderen vraagt om een indeling in leeftijdscategorieën (zie tabel 1) die, hoewel enigszins arbitrair, gebaseerd is op specifieke eigenschappen van het kind in een bepaalde ontwikkelingsperiode. De ontwikkelingsperiode van een kind kan van invloed zijn op de werkzaamheid en schadelijkheid van een geneesmiddel. In de vroegste levensperiode (premature en à-terme pasgeborenen) gaat het meestal om de ontwikkeling van organen, vooral organen die bepalend zijn voor de kinetiek van een farmacon. Bij het iets oudere kind (peuters en kleuters) is het juist de snelle hersenontwikkeling, die van belang kan zijn wanneer het gaat om gebruik van psychotrope stoffen. Tijdens puberteit en adolescentie kunnen hormonale veranderingen niet alleen zorgen voor veranderingen in bepaalde ziekteprocessen, maar ook in de gevoeligheid voor medicijnen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan het veranderen van convulsiepatronen bij epilepsie of de frequentie van aanvallen bij migraine en de noodzaak om medicatie aan te passen.

Soms is extrapolatie van data van volwassene naar kind niet zonder meer mogelijk, bijvoorbeeld omdat het ziekteproces voor kinderen en volwassenen anders verloopt of omdat er met andere maten gemeten moet worden voor wat betreft uitkomst van onderzoek. In deze gevallen zullen, afhankelijk van de situatie, klinische studies nodig zijn in de betreffende doelgroep. Vaak is het zo dat, voordat hier mee begonnen wordt, er al veiligheidsgegevens beschikbaar zijn uit preklinisch onderzoek en fase I-studies bij volwassenen. Dit geldt bijvoorbeeld tijdens het ontwikkelen van vaccins. Echter, in het geval van aandoeningen die alleen en specifiek bij kinderen voorkomen, zoals *'inborn errors of metabolism'* of neonatale dyspneu, zal het hele ontwikkelingstraject van een product zich alleen binnen de doelgroep kunnen afspelen.

## SPECIFIEKE PRODUCTONTWIKKELING VOOR KINDEREN

Wat betreft de 'timing' van onderzoek bij kinderen in het proces van productontwikkeling, hangt het er van af in hoeverre men onderzoek bij volwassenen kan afwachten. Men wacht in het algemeen op de resultaten van fase I en II klinisch onderzoek. Wanneer een onderzoek de klinische fase III bereikt, komt onderzoek

**Tabel 2.** Klinische fasen in de productontwikkeling van een geneesmiddel (naar: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG en Limbird E (eds), 10e ed).

	bij wie?	waarom?	
<b>fase I</b>	onderzoek bij: <ul style="list-style-type: none"> <li>· gezonde vrijwilligers</li> <li>· speciale populaties (nier- en leverinsufficiëntie)</li> </ul>	onderzoeken van: <ul style="list-style-type: none"> <li>· veiligheid</li> <li>· biologische effecten</li> <li>· metabolisme, kinetica, drug interacties</li> </ul>	<b>volwassenen</b>
<b>fase II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· geselecteerde patiënten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· therapeutische werkzaamheid</li> <li>· dosering</li> <li>· kinetica, metabolisme</li> </ul>	
<b>fase III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· grote groepen geselecteerde patiënten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· veiligheid en werkzaamheid</li> </ul>	<b>volwassenen kinderen</b>
	<b>post-marketing</b>		
<b>fase IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· patiënten uit de dagelijkse praktijk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· bijwerkingen</li> <li>· gebruikerspatronen</li> <li>· eventuele extra indicaties</li> </ul>	

bij kinderen in beeld (zie tabel 2). Firma's worden gevraagd een ontwikkelingsplan voor de toepassing bij kinderen te overleggen ten tijde van de registratie van hun product voor volwassenen. Voorwaarde is wel dat de indicatie niet zodanig is dat kinderen schade zouden kunnen ondervinden van het feit dat het middel voor hen later op de markt komt. Het merendeel van de producten wordt op deze manier ontwikkeld. Denk hierbij aan middelen voor epilepsie, reuma, astma, infecties, pijn, etc.

## ETHISCHE OVERWEGINGEN BIJ ONDERZOEK BIJ KINDEREN

Als er klinische studies bij kinderen worden verricht, dan zullen ethische aspecten een grotere rol spelen dan in het geval van studies bij volwassenen. Over het algemeen zullen ethische toetsingscommissies zich bezig houden met de manier waarop studies bij kinderen toelaatbaar zijn, maar ook de ICH E11 beschrijft waar men rekening mee moet houden met als voorbeelden:

- goede informatie aan kind en ouders,
- het vermijden van onnodige pijn wanneer het gaat om het gebruik van invasieve middelen,
- het inzetten van hoogwaardig onderzoekspersoneel.

Naast de ICH E11-richtlijn, zijn er enkele richtlijnen voor diverse indicatiegebieden die aangepast zijn voor onderzoek bij kinderen. Zo bestaat er in het kader van de richtlijn voor anti-kankermiddelen bij volwassenen, een addendum voor de kinderoncologie (EMA/CPMP/EWP/569/02). Hierin wordt bijvoorbeeld ingegaan op het feit dat studies bij kinderen in principe altijd gericht moeten zijn op het toetsen van therapeutische werkzaamheid van een product vanaf fase I en dus niet alleen op toxiciteit, zoals gebruikelijk in fase I-onderzoek. In andere richtlijnen zoals die voor epilepsie, pijn, astma en depressie worden aanbevelingen gedaan voor studies bij kinderen.

Ondanks de ICH E11, is het tot op heden vaak zo dat, na registratie van een geneesmiddel, gebruik bij kinderen plaats vindt op basis van extrapolatie van data van volwassenen met een aangepaste dosering, al dan niet met behulp van aanvullende PK/PD-gegevens. Er is dus vaak sprake van 'off-label use' bij kinderen, dit wil zeggen gebruik van een geneesmiddel zonder dat het voor hen geregistreerd is. Nieuwe Europese regelgeving ten aanzien van geneesmiddelenvoorziening moet hierin verandering brengen.

## DE NIEUWE EUROPESE WET

Met de komst van de nieuwe Europese wet op de geneesmiddelenvoorziening, zal in het voorjaar van 2006 vanuit de Europese Commissie, een nieuwe regelgeving ten aanzien van het ontwikkelen van geneesmiddelen voor kinderen van kracht worden. Het stimuleren van onderzoek bij kinderen komt voort uit de gedachte dat 'kinderen recht hebben op het gebruik van medicijnen die ook daadwerkelijk getoetst zijn op werkzaamheid en schadelijkheid bij hen'. Kinderen worden dus niet beschouwd als 'kleine varianten' van volwassenen.

De farmaceutische industrie wordt geacht bij het ontwikkelen van nieuwe producten een ontwikkelingsplan voor kinderen te hebben. Het initiëren van onderzoek bij kinderen wordt 'beloond' met een patentverlenging van het product met 6 maanden. Deze bonus wordt ook toegekend als het onderzoek niet tot een specifieke indicatie voor kinderen leidt, maar slechts relevante informatie oplevert voor de algemene product informatie (SmPC). In Amerika bestaat een dergelijke wetgeving al sinds 1997. Hier zit echter een addertje onder het gras. De Amerikaanse '*Paediatric Rule*' zegt '... *supply data on effects of new drugs in children "if meaningful" ...*'. De Europese regelgeving zegt in vergelijkbare termen '.....zorg dat kinderen alleen dan deelnemen aan onderzoek wanneer *evidence based* productontwikkeling voor hen "zinvol" is.....'.

Hoewel het stimuleren van geneesmiddelenonderzoek bij kinderen een goed initiatief genoemd mag worden, brengt het belonen van het doen van dergelijk onderzoek met zich mee dat een term als 'mits zinvol' voor meerdere uitleg vatbaar kan zijn en oneigenlijk onderzoek in de hand kan werken. Vooral op het gebied van de kinder- en jeugdpsychiatrie, waar van oudsher geen traditie bestaat in het gebruik van farmaca, kan men zich op een hellend vlak begeven.

## WAARBORGING VAN VEILIGHEID

De Europese registratie-autoriteiten hebben in het kader van de nieuwe regelgeving een aantal initiatieven genomen om de kwaliteit van geneesmiddelenonderzoek bij kinderen zo goed mogelijk te waarborgen en de risico's zoveel mogelijk te beperken. Een '*Paediatric Expert Group*', PEG, (zie figuur 1) is op CHMP/EMEA-niveau ingesteld met als doel zich bezig te houden met wetenschappelijke adviesaanvragen, het verzamelen en beoordelen van gegevens uit geneesmiddelenonderzoek bij kinderen van bestaande producten en het beoordelen van productontwikkelingsplannen. Vooral het verzamelen en beoordelen van gegevens uit geneesmiddelenonderzoek van bestaande producten, die niet eerder voor registratie aangeboden



werden, is een initiatief dat de productinformatie van deze middelen enorm ten goede zal komen. Alle lidstaten zijn hierbij betrokken en nemen een deel van de door de PEG geprioriteerde producten voor hun rekening.

## PSYCHOFARMACA VOOR KINDEREN

Binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie is er van oudsher geen gewoonte om psychofarmaca veelvuldig te gebruiken. Evenmin is er van de kant van de farmaceutische industrie veel belangstelling geweest voor productontwikkeling op dit gebied. Met de komst van de nieuwe wetgeving valt echter te verwachten dat het gebruik van psychofarmaca bij kinderen en adolescenten zal toenemen, veelal op basis van extrapolatie van de diagnose van de volwassene naar het kind. Het gebruik van de tweede generatie antidepressiva, de serotonineheropnameremmers (SSRI's) heeft ons echter geleerd, dat een psychiatrische diagnose waarschijnlijk niet zonder meer te extrapoleren is van volwassene naar het kind en omgekeerd. Dit alleen al vanwege het feit dat de psychiatrie voor diagnoses afhankelijk is van observatie en interview en niet kan steunen op wetenschappelijk onderbouwde ziektebeelden met een duidelijk pathofysiologisch substraat en/of de beschikbaarheid van biologische markers. Traditioneel gezien heeft de volwassenenpsychiatrie voornamelijk te maken met het voorkomen van psychotische stoornissen, stemmingsstoornissen en angst. Daarentegen wordt de kinderpsychiatrie gedomineerd door behandeling van ontwikkelings- en gedragsstoornissen. In de adolescentie kristalliseren de kinderpsychiatrische stoornissen zich vaak uit. Sommige stoornissen verdwijnen (zoals ADHD, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), andere komen juist op: in de adolescentie manifesteren zich vaak de eerste symptomen van schizofrenie, een bipolaire stoornis of manifeste depressie. De adolescentie is in die zin een typische overgangsfase.

Antidepressiva, anxiolytica, noch antipsychotica zijn geregistreerd voor gebruik bij kinderen, behalve in een enkel geval voor obsessief compulsieve stoornissen (fluvoxamine). Methylphenidaat en atomoxetine hebben een indicatie voor de behandeling van ADHD.

Het herkennen van een depressie bij kinderen is moeilijk. Een kind zal zich anders uiten dan een volwassene en zal niet zo gauw zeggen dat het zich 'depressief' voelt. Veeleer zal er sprake zijn van gedragsproblemen en problemen op school. Angst als co-morbiditeit komt heel veel voor. Toch wordt aangenomen dat kinderen wel degelijk aan depressies kunnen lijden. De komst van de 'veiliger' antidepressiva zoals de SSRI's halverwege de jaren 80, heeft ertoe geleid dat kinderen met mondjesmaat met psychofarmaca behandeld gingen worden en ook de diagnos-

tiek beter werd. Als gevolg hiervan is de richtlijn voor het doen van onderzoek bij depressies aangepast met een paragraaf ten behoeve van de noodzaak van aparte klinische studies bij kinderen.

Echter, vorig jaar kwamen vanuit Engeland de eerste geluiden dat SSRI's 'gevaarlijk' zouden zijn voor kinderen. Uit gegevens van klinische studies die in eerste instantie niet aangeboden waren voor registratie, en die uitgevoerd waren bij depressieve kinderen en adolescenten, bleek dat de effectiviteit van SSRI's bij kinderen en adolescenten gering was, terwijl er een duidelijk signaal was dat deze producten in bepaalde gevallen agitatie en suïcidale gedachten teweeg konden brengen. Dit heeft ertoe geleid dat op registratieniveau duidelijke waarschuwingen zijn uitgegaan voor het gebruik van SSRI's bij kinderen en adolescenten.

Gezien het feit dat de diagnose van een depressie bij het kind moeilijk is, kan men zich afvragen of de studies, waaruit deze enigszins negatieve berichtgeving is voortgekomen, optimaal waren. In elk geval zal het ertoe leiden dat het voor de farmaceutische industrie niet aantrekkelijk is om nieuwe studies te starten. Dit is zeker te betreuren in het licht van de nieuwe initiatieven die er genomen zijn om geneesmiddelenontwikkeling bij kinderen juist te stimuleren. Het geeft echter ook aan hoe zorgvuldig men om dient te gaan met het inschatten van 'zinnig' onderzoek zodat kinderen niet onnodig blootgesteld worden aan farmaca.

De laatste tijd verschijnen er steeds meer publicaties in de wetenschappelijke literatuur, die het voorkomen van volwassen-diagnoses als schizofrenie en bipolaire stoornissen beschrijven bij het steeds jonger wordende kind. Vaak worden zij beschreven als 'verborgen' diagnoses in het kader van ADHD en/of gedragsstoornissen. Hoewel kinderen psychotisch kunnen zijn en schizofrenie op kinderleeftijd een zeer zeldzame aandoening is (1:40.000), kan men zich afvragen hoe valide de extrapolatie van een volwassendiagnose hier is. De richtlijnen voor schizofrenie en bipolaire stoornissen geven stellen dat '.....deze stoornissen in principe niet bij kinderen voorkomen en.....aparte studies bij hen niet nodig zijn...'. Het includeren van adolescenten (vanaf een jaar of 15) in studies met volwassenen wordt wel aanbevolen.

Antipsychotica zijn werkzaam tegen psychose en agressie. Deze stoffen bezitten echter bijwerkingen zoals gewichtstoename en hyperprolactinaemie en, in het geval van de typische antipsychotica, extrapyramidale stoornissen en tardieve dyskinesie. De laatste worden als zeer hinderlijk ervaren, de eersten, gewichtstoename en hyperprolactinaemie vormen een risico voor het ontwikkelen van diabetes en osteoporose en een vertraagde puberteit. Hoewel dit soort bijwerkingen bij volwassenen min of meer op de koop toe worden genomen omdat de aandoeningen waarvoor zij gebruikt worden ernstig zijn, kan men zich afvragen of het wenselijk is dit soort

farmaca te toetsen bij kinderen waar de diagnose niet zo duidelijk is. De veiligheid zal voorop moeten staan als werkzaamheid of indicatie onzeker is.

Als men een vergelijking zou maken met het gebruik van psychotrope stoffen bij kinderen met epilepsie, dan zou een werkzaamheid/schadelijkheids-balans er anders uit zien. Antiepileptica zorgen voor een reductie van convulsies, die op zichzelf schadelijk zijn voor het brein. Een zekere mate van 'schadelijkheid' van dit soort producten zelf moet dan opwegen tegen de werkzaamheid. Evenzo geldt dit voor het gebruik van cytostatica bij kinderen met oncologische aandoeningen: de ernst en levensbedreiging van de ziekte laat zal ook hier een zekere mate van schadelijkheid toe moeten laten. Het spreekt voor zich dat de afweging voor elke indicatie een andere kan zijn.

Vanuit preklinisch onderzoek is nog maar weinig bekend over de werking van psychofarmaca op het zich ontwikkelend brein, laat staan over wat relevant zou kunnen zijn voor de geneesmiddelenregistratie. In de regel wordt een farmacon in dieren onderzocht op (geno)toxiciteit, teratogeniteit en invloed op fertiliteit en worden groei en ontwikkeling van het dier in de onderzoeken meegenomen. Onderzoek op het gebied van effecten van psychofarmaca op (neuro)cognitieve functies, interactie met hormonale veranderingen, alsook hersenmorfologie wordt nog nauwelijks uitgevoerd of zijn weinig specifiek.

Psychofarmaca zullen in de regel altijd effect sorteren op cognitieve functies, maar of het hier gaat om tijdelijke, reversibele, dan wel om langdurige of irreversibele veranderingen is onbekend. Humane studies op dit gebied zijn beperkt, evenals de bruikbaarheid van data voor de geneesmiddelenregistratie. Het moge duidelijk zijn dat investering op dit gebied onderdeel zou moeten zijn van alle initiatieven die er op dit moment zijn om geneesmiddelenonderzoek bij kinderen te stimuleren en veilig gebruik te waarborgen.

## CONCLUSIE

Het initiatief om geneesmiddelenonderzoek bij kinderen te stimuleren, is toe te juichen. Op het gebied van de kinder- en jeugdpsychiatrie bestaat het gevaar dat men zich op een hellend vlak zou kunnen begeven omdat diagnostiek moeilijk is en extrapolatie van de volwassene naar het kind en omgekeerd, vaak niet opgaat. Vooralnog zijn er geen richtlijnen voor de toepassing van geneesmiddelen bij psychiatrische stoornissen bij kinderen. Richtlijnen voor volwassenen, zoals die voor depressie en angststoornissen, voorzien in aanbevelingen. Sommige richtlijnen zijn duidelijk in hun uitspraak dat onderzoek bij kinderen niet noodzakelijk is, omdat de aandoening niet bij kinderen voorkomt. In hoeverre verschuivingen op dit gebied

gaan plaats vinden ten behoeve van geneesmiddelenonderzoek, zal de toekomst leren. Vooralsnog nemen de registratie-autoriteiten hierin een afwachtende houding aan. Richtlijnen voor preklinische juveniele toxiciteit zijn in ontwikkeling. Het grensgebied tussen de kinder-, jeugd- en volwassenenpsychiatrie en het gebruik van psychofarmaca kan als voorbeeld dienen om de discussie aan te gaan ten aanzien van *'nice, needed and unwanted to know'* voor kinderen. Hier ligt een unieke kans voor universiteit, farmaceutische industrie, registratie-autoriteiten en kliniek om te investeren in onderzoek naar de effecten van farmaca op het zich ontwikkelende kind, het valideren van meetinstrumenten en het implementeren hiervan in richtlijnen die de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen ook op dit terrein ten goede komen.

## REFERENTIES en AANBEVOLEN LITERATUUR

**Bierderman J.** Pediatric bipolar disorder coming of age (editorial). *Biol Psychiatry* 2003; 53: 931-934.

**Harrington R, en Myatt T.** Is preadolescent mania the same condition as adult mania? A British perspective. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 961-969.

**Carlezon W, en Konradi C.** Understanding the neurobiological consequences of early exposure to psychotropic drugs: linking behavior with molecules. *Neuropharmacology* 2004; 47: 47-60.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (4th Ed) American Psychiatric Association (1994).

**www.emea.eu.int.** Human Medicines Guidance Documents Efficacy or ICH:

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children (CPMP/EWP/462/95)

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (CPMP/ICH/2711/99)

Note for Guidance on Evaluation of Anticancer medicinal Product in Man: Addendum om Paediatric Oncology (EMEA/CPMP/EWP/569/02)

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma (CPMP/EWP/2922/01)

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders (CPMP/EWP/566/98 rev 1)

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Nociceptive Pain (CPMP/EWP/612/00)

**Timini S.** Rethinking Childhood Depression. *BMJ* 2004; 329: 1394-1396.

- Toren P, Ratner S, Laor N, en Weizman A.** Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents. *Drug Safety* 2004; 14: 1135-1156.
- Wohlfarth T, van Zwieten BJ, Lekkerkerker F, Gispens-de Wied CC, Ruis J, Elferink AJA, en Storosum JG.** Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten en het risico van suicide: zijn er verschillen tussen de diverse antidepressiva? *Maandblad Geestelijke Volksgezondheid* 2005; 60: 289-298.
- Wohlfarth T, Lekkerkerker F, van Zwieten B, Gispens-de Wied CC, en Kahn R.** Antidepressiva-gebruik bij kinderen. *De Psychiater* 2005; 4: 33.
- Wohlfarth T, Lekkerkerker F, en van Zwieten B.** Use of selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression. *Lancet* 2004; 364: 659-660.
- Whittington C *et al.*** Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published data. *Lancet* 2004; 363: 1341-1345.

DR CMA RADEMAKER



Karin Rademaker (1956) volgde de studie Farmacie aan de Rijksuniversiteit te Groningen. Na de opleiding tot ziekenhuisapotheker in het Academisch Ziekenhuis Utrecht was zij als onderzoeker verbonden aan het Eijkman-Winkler Instituut voor Medische Microbiologie in Utrecht. Na haar promotie op het onderwerp 'Enterovirulent Escherichia coli: detection by hybridization with DNA probes' werd

zij werkzaam als ziekenhuisapotheker in het Wilhelmina Kinderziekenhuis van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Zij is in het bezit van de aantekening Klinisch Farmacoloog in de sectie Ziekenhuisfarmacie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie. Zij is lid van de stuurgroep Weesgeneesmiddelen. Haar speciale belangstelling gaat uit naar de kinderfarmacie en infectieziekten.

**CMA Rademaker**

### INLEIDING

Geneesmiddelgebruik bij kinderen staat volop in de aandacht. Van een deel van de geneesmiddelen die aan kinderen worden toegediend, is wetenschappelijk onvoldoende onderzocht of ze wel veilig en effectief zijn. Een tweede probleem is dat er vaak geen geschikte kinderformuleringen voorhanden zijn (Nunn en Williams, 2005). Dit gebrek aan kennis en praktische toedieningsvormen staat artsen en apothekers in toenemende mate tegen, zo blijkt uit de vele artikelen over deze kwestie in de medische vakbladen. Menig auteur komt met oplossingen, suggesties en zelfs met een nationaal plan van aanpak. Zowel in de Verenigde Staten als in Europa worden van overheidswege wetten en richtlijnen uitgevaardigd om fabrikanten te stimuleren geneesmiddelen voor kinderen te ontwikkelen. Op korte termijn is echter niet te verwachten dat er veel zal veranderen.

Hoe ziet de huidige praktijk eruit? Dit artikel beschrijft het doseren en toedienen van geneesmiddelen aan kinderen. Het laat zien dat van 'ongecontroleerd experimenteren' zoals soms in de media wordt gesuggereerd, geen sprake is. Praktijkervaring opdoen, waaronder een nauwkeurige observatie van het kind, het delen van kennis, en het opstellen en navolgen van behandelingsrichtlijnen in lijn met de professionele standaard vormen de best mogelijke behandeling van kinderen. Deze benadering is in veruit de meeste gevallen zeer verantwoord.

### DOSEREN BIJ KINDEREN

#### *Leeftijdscategorieën*

De periode tussen de geboorte en het bereiken van de volwassenheid kenmerkt zich door groei en ontwikkeling. Dit betekent dat voor het doseren bij kinderen diverse leeftijdscategorieën moeten worden onderscheiden. Tabel 1 geeft een algemeen aanvaarde leeftijdsclassificatie van kinderen op basis van biologische ontwikkelingen (Horikx, 2004). In een ideale situatie zijn van een geneesmiddel voor elke leeftijdscategorie apart onderzoeksgegevens bekend en is per categorie een veilige en effectieve dosis vastgesteld. Voor veel antimicrobiële middelen is dit het geval. Ook voor vele anti-epileptica, inotrope middelen, astmamedicatie en bijvoorbeeld

**Tabel 1.** Classificatie naar leeftijd (naar Horikx, 2004)

<b>classificatie</b>	<b>leeftijdsgroep</b>	<b>biologische ontwikkeling</b>
neonaat	0-28 dagen	relatief grote lichaamsoppervlakte andere water-ververhouding bloedhersenbarrière nog niet volledig
ontwikkeld		lever in ontwikkeling nier in ontwikkeling lage maagledigingssnelheid
zuigeling	28 dagen – 2 jaar	ontwikkeling immuunstelsel ontwikkeling zenuwstelsel nier bijna volgroeid lever bijna volgroeid
kind	2 jaar – 12 jaar	psychomotorische ontwikkeling** start pubertijd
adolescent	12 jaar – 16/18 jaar*	neurocognitieve ontwikkeling** snelle groei hormonale veranderingen

\*FDA 16 jaar, EMEA 18 jaar

\*\*overlapping meerdere leeftijdsgroepen

voor paracetamol en morfine, de meest gebruikte pijnstillers in de pediatrie, zijn veilige doseringen gedurende de hele kinderleeftijd bekend. Jarenlange goede ervaring kan ook een van de criteria zijn om een betrouwbare dosis vast te stellen. Furosemide en spironolacton, beide toegepast in de kindercardiologie, zijn hier voorbeelden van.

Met betrekking tot de beschikbaarheid van kindvriendelijke toedieningsvormen is het minder goed gesteld. Hierover volgt meer in het vervolg van dit artikel.

#### **Bronnen voor informatie**

Naast de gangbare handboeken en websites zijn er specifieke bronnen voorhanden voor informatie over kinderdoseringen. Voorbeelden hiervan zijn het *Pediatric Dosage Handbook* uit de Verenigde Staten en het Britse landelijke formularium gepubliceerd door de UK Royal College of Pediatrics (Takemoto *et al*, 2004; Anonymys, 2003). In Nederland is consensus over behandeling van infectieziekten bij kinderen (Anonymus, 2001). Het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht heeft een geneesmiddelenformularium voor kinderen samengesteld.



### *Schaal van Denekamp*

Indien (nog) geen farmacokinetische gegevens voorhanden zijn, kan men doseren op lichaamsoppervlak of metabool gewicht MW (MW = 'metabolic weight' = lichaamsgewicht<sup>0,75</sup>) (Lave *et al*, 1999). Men compenseert hiermee voor de hoge metabole klaring bij kinderen. Zoals bekend is de doseringsschaal van Denekamp een veelgebruikt hulpmiddel voor die gevallen waarin geen kinderdosering bekend is. De schaal gaat uit van een lineaire relatie tussen lichaamsoppervlak en dosering. De kinderdosering wordt uitgedrukt in een percentage van de dosering voor volwassenen en kan bepaald worden door de verhouding tussen het lichaamsoppervlak van het kind en dat van een referentievolwassene uit te rekenen. Kort geleden is de Denekampschaal aangepast met recente groeicijfers, waarbij een scheiding is aangebracht voor jongens en meisjes (Schirm *et al*, 2003). Er is een aparte gebruiksaanwijzing voor kinderen met normale en afwijkende proporties. Deze benadering heeft enkele beperkingen, waarmee men rekening moet houden. De leverfunctie is nog niet volledig ontwikkeld bij geboorte. Vooral in het eerste levensjaar vinden grote veranderingen plaats in levermetabolisme. Ieder leverenzym ontwikkelt zich in zijn eigen tempo. Doseren op basis van lichaamsoppervlak leidt daardoor bij kinderen jonger dan 0.5 -1 jaar mogelijk tot overdoseringen. De nieren functioneren vrijwel onmiddellijk na geboorte, hoewel de klaring bij prematuren verminderd is. Nierklaring volgt geen lineaire relatie met de lichaamsoppervlakte, waardoor de lichaamsoppervlakte geen goede maat is om een dosis vast te stellen van geneesmiddelen die uitsluitend via de nier worden geklaard. Veranderingen in de biologische beschikbaarheid op zeer jonge leeftijd houden geen tred met lichaamsoppervlak. Hiervoor dient apart te worden gecorrigeerd. In de praktijk wordt de schaal ook gebruikt om op basis van de leeftijd (geboortedatum) een schatting van het lichaamsgewicht te krijgen.

### *Doseren in acute situaties*

De meeste geneesmiddelen worden gedoseerd per kilogram lichaamsgewicht. In acute situaties is het vaak niet mogelijk om een kind te wegen. Als oplossing voor dit probleem is een aantal methoden ontwikkeld om een gewichtsschatting te maken. Als de leeftijd bekend is, kan het gewicht worden geschat met de volgende formule:

$$\text{gewicht (kg)} = 8 + (2.5 \times \text{leeftijd in jaren})$$

Deze formule geldt voor de leeftijd van 1 tot 10 jaar.

Als alternatief kan gebruik gemaakt worden van het PRIL-lint. Dit lint, het *Pediatrisch Resuscitatie en Interventie Lint*, wordt naast het kind gelegd, waarbij het gewicht en de dosering van acute medicatie van het lint kunnen worden afgelezen. Met behulp van dit lint kan men ook de passende maat bepalen van een endotrache-

ale tube, maagsonde of blaaskatheter.

## TOEDIENINGSVORMEN VOOR KINDEREN

De toedieningsvorm wordt gekozen op basis van de leeftijd en de onderliggende ziekte. In de acute situatie waarbij pijn en angst aanwezig zijn en het kind weerstand biedt, is een vaste orale vorm ongeschikt vanwege het risico van stikken of aspireren. Een vloeibare orale vorm wordt gemakkelijk uitgespuugd. Veel kinderen braken als ze acuut ziek zijn, zodat rectale of parenterale toedieningswegen noodzakelijk zijn.

Kinderen met chronische medicatie hebben er baat bij als ze zo min mogelijk worden geconfronteerd met de smaak van een geneesmiddel. Op jonge leeftijd vanaf 3-5 jaar worden de eerste pogingen gedaan om hen te leren een vaste vorm in te nemen.

Belangrijke overwegingen om een toedieningsvorm voor een kind te kiezen zijn:

- kindvriendelijke toedieningswijze in relatie tot de leeftijdscategorie
- betrouwbare (reproduceerbare) toediening
- zo laag mogelijke doseerfrequentie
- minimale gevolgen voor lifestyle
- afwezigheid van toxische hulpstoffen
- stabiele en eenvoudige bereiding
- redelijke kosten

Of de toediening van een geneesmiddel aan een kind succesvol zal verlopen, hangt ook af van de pedagogische handigheid van de ouders of verzorgers. Uiteraard worden tijdens de ziekenhuisopname de ouders geïnstrueerd door de verpleegkundigen. Er wordt naar gestreefd om binnen en buiten het ziekenhuis eenzelfde farmaceutische toedieningsvorm te kiezen, waarin het geneesmiddel in dezelfde sterkte wordt verwerkt.

### *Orale toedieningsvormen*

Met betrekking tot de orale toedieningsvorm is er keuze tussen vast of vloeibaar. In de praktijk worden beide toegepast. Indien er een commerciële drank beschikbaar is, heeft dit de voorkeur, zeker voor kinderen die nog geen vaste vormen kunnen innemen. Tabletjes verdienen de voorkeur voor oudere kinderen mits deze in de beoogde sterkte of met deelstreep verkrijgbaar zijn en de kinderen deze kunnen slikken. Als dit niet het geval is, valt de keuze voor het bereiden van een drank of capsule. In het algemeen valt de keuze op een drank indien er een voorschrift bekend is voor een stabiele en heldere oplossing, bij voorkeur een gevalideerd en

gestandaardiseerd FNA-product. Voor veel geneesmiddelen die op kindermaat moeten worden gemaakt, is dit niet het geval. Een ad-hoc bereiding van capsules wordt gezien als een goed alternatief. In de kinderfarmacie wordt lactose als vulmiddel gebruikt. De reden hiervan is dat bij toediening aan jonge kinderen die geen capsules kunnen slikken, de capsules voorafgaande aan de toediening opengemaakt worden waarna de inhoud wordt gemengd met wat vloeistof. In tegenstelling tot microcristallijn cellulose, lost lactose hierin gemakkelijk op. Adsorptie van sterk werkzame stoffen aan het vulmiddel wordt tevens vermeden (bijv. corticosteroiden, hormonen).

Tot begin 2003 werd de LNA-suspensiebasis gebruikt voor de bereiding van kinderformuleringen. Dit werd in de hand gewerkt door de vraag van de artsen, patiënten en hun ouders naar een drank in plaats van een tablet of een capsule. In maart 2003 is deze suspensiebasis komen te vervallen met de publicatie van de LNA-mededeling: ‘Suspensiebasis vervallen: meer gevaren dan gemak’. Bij FNA-preparatencontroles bleek dat veel preparaten met de suspensiebasis van slechte farmaceutische kwaliteit waren. Er bestaat volgens het LNA geen universele suspensiebasis waarin alle mogelijke stoffen kunnen worden verwerkt. Elke suspensie moet daarom apart worden geformuleerd. De verenigbaarheid, homogeniteit en opschudbaarheid tijdens bewaring moeten worden gecontroleerd volgens de vernieuwde LNA-procedure ‘Suspensie voor oraal gebruik, ontwerp samenstelling’. De suspensiebasis wordt nog wel gebruikt in een aantal gestandaardiseerde voorschriften, zoals Nitrofurantoïnesuspensie FNA. In vier LNA-procedures ‘Aanpassing vaste orale vorm naar vloeibaar’ zijn de mogelijkheden vastgelegd om een betrouwbare vloeibare vorm te bereiden.

**Tabel 2.** Smaaktype en smaakcorrigen van voorkeur (naar: [www.emea.eu.int/whatsnewp.htm](http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm))

<b>smaaktype</b>	<b>aroma ter maskering van slechte smaak</b>
zuur	kers, citroen, limoen, mandarijn, sinaasappel, aardbei
basisch	banaan, caramel, kers, drop, passievrucht, perzik
bitter	kers, chocolade, grapefruit, drop, aardbei, perzik, framboos
zout	caramel, grapefruit, citroen, sinaasappel, vanille
zoet	banaan, caramel, room, chocolade, druif, vanille

**Tabel 3.** Voorkeur van smaakcorrigen versus ziekte in Europa (naar: [www.emea.eu.int/whatsnewp.htm](http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm))

<b>aandoening</b>	<b>smaakaroma</b>
pijn, koorts, allergie, infectie	kers, aardbei, banaan, caramel
vitaminedeficiëntie	zwarte bes, citroen, limoen, mandarijn, sinaasappel
spijsvertering	citroen, limoen, sinaasappel, pepermunt

Over smaak valt niet te twisten, en dit geldt ook in de kinderfarmacie. Men denkt dat bij kinderen meer dan bij volwassenen, naast de smaak, ook de geur en het uiterlijk van de farmaceutische vorm een bijdrage leveren aan het succes. Marktonderzoek heeft effectieve standaardcombinaties van smaak- en hulpstoffen opgeleverd, waarbij geografische verschillen aan het licht kwamen. De EMEA heeft onlangs een rapport over kinderformuleringen geproduceerd, met de bedoeling om de farmaceutische industrie te stimuleren. Het aspect smaak is uitgebreid beschreven. Tabel 2 geeft tips voor geslaagde smaakcorrectie. Tabel 3 geeft de voorkeur voor een smaakcorrectie weer in relatie met de ziekte van het kind.

#### *Rectale toedieningsvormen*

De acceptatie van zetpillen en klysma's is land- en cultuurgebonden. In Nederland zijn paracetamolzetpillen voor kinderen nog steeds erg populair. In de Verenigde Staten zijn commerciële dranken met ibuprofen marktleiders. Omdat dit kindvriendelijke formuleringen zijn met bruikbare doseerpipetjes, ligt het in de lijn van de verwachting dat deze ook hier opgang zullen maken.

#### *Applicatie op de huid*

Bij de geboorte heeft de huid een dikte van ongeveer 60% vergeleken met de huiddikte bij volwassenen. Op een leeftijd van 3-5 maanden bereikt de dikte van het stratum corneum volwassen waarden, maar de perfusie en hydratatie van de epidermis is op kinderleeftijd groter. Het belangrijke verschil is gelegen in het relatieve grote oppervlak in verhouding tot het gewicht van het kind. Tabel 4 laat zien dat dit voor een zuigeling een factor 2 bedraagt. Om systemische absorptie van bijvoorbeeld corticosteroiden te beperken is restrictief smeren op een zo klein mogelijk gebied het advies.

#### *Inhalatie*

Inhalatie is dé wijze van toedienen van geneesmiddelen bij astma gedurende de gehele kinderleeftijd. Systemische orale vormen van bronchusverwijders (bèta-mimetica en anticholinergica) zijn obsoleet. Uitzonderingen vormen de orale corticosteroiden die kortdurend bij exacerbaties kunnen worden ingezet en de leukotrieenreceptorantagonist montelukast dat als anti-inflammatoir onderhoudsmiddel meer recent in Nederland op de markt is gekomen.

Voor kinderen jonger dan 4 jaar wordt een dosis-aërosol met voorzetkamer en kapje gebruikt. Het is belangrijk dat het kapje goed past, er zijn verschillende maten beschikbaar.

**Tabel 4.** Correlatie tussen de verhouding lichaamsoppervlakte / lichaamsgewicht versus leeftijd  
(naar: [www.emea.eu.int/whatsnewp.htm](http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm))

leeftijd	gewicht (kg)	oppervlakte (m <sup>2</sup> )	oppervlakte/gewicht (m <sup>2</sup> /kg)	vergelijking met volwassene (= 1)
neonaat	3.4	0.21	0.0617	2.4
6 maanden	7.5	0.35	0.0467	1.8
1 jaar	9.3	0.41	0.0441	1.7
4 jaar	15.5	0.65	0.0419	1.6
10 jaar	30.5	1.05	0.0344	1.3
volwassene	70	1.81	0.0259	1.0

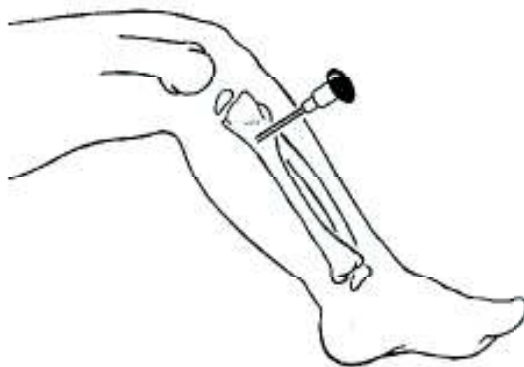
Plastic voorzetskamers (Babyhaler<sup>®</sup>, Volumatic<sup>®</sup> en Airochamber<sup>®</sup>) moeten wekelijks worden gereinigd met een zeepsopje en aan de lucht worden gedroogd (antistatisch effect van zeepfilm), bij de metalen Nebuhaler<sup>®</sup> hoeft dat niet. Op een leeftijd van 3-4 jaar kan het kapje meestal vervangen worden door een voorzetskamer met mondstuk. Voor oudere minderbegaafde kinderen is de Airochamber<sup>®</sup> ook met groot masker beschikbaar. Vanaf 7-8 jaar komt de droogpoederinhalator (DPI) in aanmerking. Voordeel is dat deze gemakkelijker mee te nemen is naar school en sportactiviteit, wat de therapietrouw verhoogt. Nadeel is dat goede deeltjesdepositie in de lagere luchtwegen bij een DPI flowafhankelijk is en van de patiënt meer coördinatie vraagt. De depositie van het medicament bij zowel dosisaërosolen als droogpoederinhalatoren wordt sterk bepaald door het gebruik. Voor jong en oud geldt dan ook dat instructie en regelmatige controle van de inhalatietechniek noodzakelijk zijn. Tijdens een ernstige exacerbatie dienen alle kinderen die benauwd zijn, een dosisaërosol met voorzetskamer te gebruiken in verband met de verminderde inspiratoire flow. In geval van een ernstige astma-aanval heeft vernevelen alleen additionele waarde vanwege de mogelijkheid om dit met zuurstof te doen.

#### *Intraveneuze toedieningsweg*

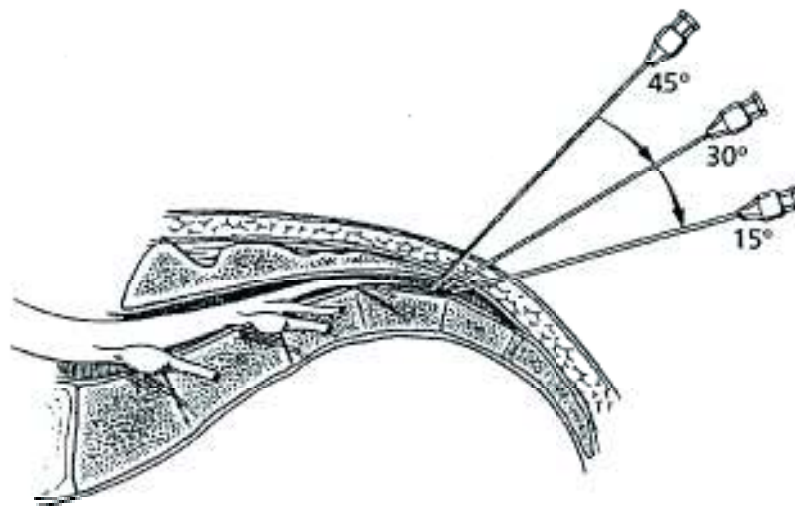
Een intraveneuze katheter in een perifere bloedvat is vaak slechts enkele dagen intact. Afhankelijk van de aard en duur van de medicatie zal een centraal veneuze katheter (CVC) worden aangebracht. In de kindergeneeskunde wordt veel gebruik gemaakt van de dubbellumen-CVC. De uiteinden van de beide lumina zijn aan de tip enkele millimeters van elkaar geplaatst. Voordeel is dat (onverenigbare) geneesmiddelen gescheiden van elkaar in de bloedbaan komen en verdund worden zodat een chemische reactie niet optreedt. Daarnaast zijn wordt de zeer dunne soepele Silastic<sup>®</sup>-CVC veel toegepast. Deze wordt percutaan in een perifere vene gestoken en opgevoerd totdat de tip in het rechter atrium of de vena cava superior ligt. De centraal veneuze Silastic<sup>®</sup>-katheter wordt in de neonatologie ook voor het inlopen

van parenterale voeding gebruikt. De Port-a-Cath® is een CVC waarvan het distale deel in een centrale vene wordt geplaatst en het proximale deel een subcutaan reservoir vormt. De katheters kunnen tijdelijk afgesloten worden. Om doorgankelijkheid te behouden worden er, afhankelijk van het gebruik, bijvoorbeeld dagelijks of wekelijks, verschillende concentraties heparine-oplossingen achtergelaten (heparineslotjes).

In het ziekenhuis wordt de meeste intraveneuze medicatie toegediend met een spuitpomp. Het blijkt dat de patiënt lang niet altijd krijgt toegediend wat op een spuitpomp is ingesteld. Drukveranderingen blijken hiervoor verantwoordelijk te zijn. Telkens als een instelling in het infusiesysteem wijzigt, zal de druk in het hele systeem een nieuw evenwicht moeten vinden. Het advies is om geen snelle en langzame infusen op één lumen te combineren, voor kritische langzame infusen een kleine spuit te gebruiken en deze het dichtst bij de patiënt aan te sluiten. Bij kinderen worden vaak hele lange katheters gebruikt, tot wel negen meter lengte, om zodoende wat bewegingsvrijheid en speelruimte te creëren. Indien men hier niet op bedacht is bij het aansluiten van geneesmiddelen, kan het uren duren voordat de patiënt zijn essentiële medicatie krijgt.



**Figuur 1.** Intra-ossale naald in de tibia.



**Figuur 2.** Plaatsen van een caudaal (epiduraal) blok.

#### *Intra-ossale naald*

Wanneer het in acute situaties niet lukt om snel genoeg, dat wil zeggen binnen 90 seconden, een intraveneuze toegangsweg te krijgen, dient men een intra-ossale naald (botschroef) in te brengen (figuur 1). Dit is bij kinderen een eenvoudige, zekere en veilige intraveneuze toegangsweg. Deze wordt geplaatst in het beenmerg van het tibiaplateau op voorwaarde dat dit been niet gefractureerd is. De ruimte in het beenmerg van pijpbeenderen bij kinderen is zeer vaatrijk en goed doorbloed en functioneert als een veneuze plexus die niet kan collaberen, in tegenstelling tot het veneuze vaatbed. Deze route is geschikt voor snelle toediening van infusievloeistoffen, geneesmiddelen en bloedtransfusies. Tevens kan beenmergaspiraats worden verkregen ter bepaling van bloedgroep, hemoglobine, electrolyten, glucose en de veneuze pH. Bij jonge kinderen tot een leeftijd van circa 7 jaar is het niet moeilijk om de naald door de cortex te boren en is dit een zeer bruikbare toedieningsroute in acute situaties.

#### *Caudaal blok*

De caudale ruimte bevindt zich rondom het onderste uiteinde van het ruggenmerg en bevat de hieruit ontspringende zenuwwortels. Deze ruimte is bij kleine kinderen relatief groot en goed bereikbaar in vergelijking met oudere kinderen en volwassenen (figuur 2). De caudale ruimte ligt buiten de dura en is het onderste deel van de epidurale ruimte gelegen in de staart van het centrale zenuwstelsel. Het caudale blok is een breed geaccepteerde vorm van pijnbestrijding bij kinderen. Het blok

wordt onder algehele anesthesie uitgevoerd op de operatiekamer bijvoorbeeld bij liesbreuken en circumcisies. Bij operaties hoger in de buik of in de thorax is het bij jonge kinderen van 3-4 kg mogelijk om een katheter vanuit caudaal een niveau hoger op te voeren. Meestal geeft men een eenmalig caudaal blok. Indien nodig laat men de katheter na de OK nog enkele dagen in situ voor postoperatieve pijnbestrijding. Dit gebeurt in het Wilhelmina Kinderziekenhuis met een combinatie van sufentanil en bupivacaïne. Het caudale blok zorgt voor een goede operatieconditie, goede analgesie en een snel postoperatief herstel waarbij complicaties door hoge doseringen opiaten kunnen worden vermeden.

## VALKUILEN

### *Fouten in kinderdoseringen*

Recent onderzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg aan gegevens van 500.000 patiënten toont aan dat het verkeerd voorschrijven en toedienen van geneesmiddelen een groot probleem vormt voor de volksgezondheid. Uit het inspectierapport blijkt dat bijna een kwart van de medicatiefouten in ziekenhuizen de dosering betreft. In het Wilhelmina Kinderziekenhuis vindt registratie plaats van alle interventies die vanuit de apotheek richting artsen worden gedaan naar aanleiding van het voorschrijven. Het percentage foutieve doseringen is hoger dan bovengenoemd getal uit het inspectierapport. Het voorschrijven aan kinderen is complexer en daardoor foutgevoeliger vergeleken met volwassenen. Daarbij is de groep patiënten kwetsbaarder. De Inspectie voor de Gezondheidszorg is van mening dat de doseringscontrole een kerntaak van de apotheker is.

### *Off-label*

Off-labelgebruik komt in de pediatrie veel voor en is in het Pharmaceutisch Weekblad met veel nuance geanalyseerd (Beijer, 2003; Horikx, 2004). Groot verschil is of de toepassing de standaard is geworden of niet. Bij kinderen met minder frequent voorkomende ziekten worden soms geneesmiddelen voorgesteld waarover in die situatie bijzonder weinig bekend is (één case-report, één abstract, persoonlijke communicatie tijdens congresbezoek). In de apotheek van een kinderziekenhuis is dit geen uitzondering. De therapie wordt vaak voortgezet in de thuissituatie en de openbaar apotheker wordt er dan ook mee geconfronteerd. De apotheker heeft een rol als medebehandelaar vanwege zijn expertise met betrekking tot de farmacokinetiek en -dynamiek enerzijds, en met betrekking tot de farmaceutisch technische aspecten van de formulering anderzijds. Met zijn klinische en toxicologische kennis geeft hij adviezen over een juiste toepassing en kan er een inschatting van de



risico's worden gemaakt. Zeker indien een dergelijke situatie leidt tot een geneesmiddelbereiding in de apotheek, is het een vereiste dat de apotheker de oorspronkelijke publicatie heeft kunnen bestuderen. In kritische situaties is het uit oogpunt van zorgvuldigheid mijns inziens een noodzaak om een tevens een collega-apotheker te consulteren.

#### *Therapietrouw*

De therapietrouw is het best bij een eenvoudig doseringsschema. Onderzoek laat zien dat er een negatief verband bestaat tussen doseerfrequentie en therapietrouw. Eenmaal-, tweemaal-, driemaal- en viermaaldaagse regimes leverden een therapietrouw op van resp. 73%, 70%, 50% en 42% (Greenberg, 1984). Als het maar enigszins mogelijk is, geeft men aan kinderen een tweemaaldaagse dosering, of minder. Bij falende behandelingen dient men na te gaan of het kind de medicatie wel inneemt. De adolescenten vormen een aparte groep. Zij worden wel gekarakteriseerd als 'nonusers of prescribed drugs and users of nonprescribed drugs'.

#### *Etikettering*

In het Pharmaceutisch Weekblad is een artikel gewijd aan de etikettering van magistraal bereide producten (Croonen, 2004). Aanleiding hiervoor was dat apothekers van kinderziekenhuizen foute doseringen signaleerden omdat de voorschrijvers de etiketten van de meegenomen thuismedicatie verkeerd interpreteerden. De problemen ontstaan als op de etiketten de keerdosis niet is vermeld, maar moet worden uitgerekend. De oplossing wordt gevormd door handmatig een vrije tekstregel op het etiket toe te voegen, met daarop de juiste keerdosis. Het artikel leverde verschillende reacties op. Terecht werd opgemerkt dat het patiëntendossier de basis moet zijn van een voorschrift in een ziekenhuis en niet een etiket. Hier staat tegenover dat elk etiket goed leesbare, eenduidige informatie moet geven en niet mag leiden tot fouten. Instemmende reacties waren in de meerderheid, men zag genoeg reden voor een extra handeling om de dosis per keer als vrije tekst op het etiket te vermelden.

## PRIORITEITEN VOOR DE TOEKOMST

Uit alle aandacht zowel in de vakbladen als in de media, in nationaal en in internationaal verband kan men afleiden dat de tijd rijp is voor extra investeringen. Ten eerste: er dient een betere beschikbaarheid te komen van de *bestaande* kindvriendelijke formuleringen. Op dit moment is het helaas zo dat er kinderformuleringen zijn die niet in ons land in de handel worden gebracht, ondanks het feit

dat ze wél bij het CBG (of Europees) geregistreerd zijn. Voorbeelden hiervan zijn onder andere de parenterale toedieningsvorm van paracetamol (Perfalgan® 500 mg flacon) en linezolid-drink (Zyvoxid®). Daarnaast zouden kinderformuleringen die in een ander Europees land wel geregistreerd zijn, maar hier niet, gemakkelijker beschikbaar moeten zijn. Dit betekent dat ze niet alleen verkrijgbaar zijn, maar ook in de thuissituatie vergoed worden (Dalacin®-drank, Floxapen®-drank, Lasix®-drank, Theralene®-druppels, Viskeen®-druppels).

Veel geneesmiddelen zijn om bedrijfseconomische redenen uit de handel genomen. Een deel betreft kinderformuleringen, of preparaten die bijna uitsluitend in de kindergeneeskunde gebruikt worden. Een voorbeeld waarvan we de komende tijd veel last zullen ondervinden is de combinatie Mixtard® 10/90 en 20/80. Deze ontwikkelingen zouden een halt toegeroepen moeten worden.

Omeprazol wordt in de vorm van Losec®-MUPS veel in de pediatrie toegepast. Er zijn enkele studies gepubliceerd en men vindt discussies op internet over de juiste dosering bij zuigelingen. Nu de opvolger esomeprazol omeprazol heeft verdrongen wordt Losec®-MUPS niet meer vergoed. Er zijn daarentegen voorlopig nog geen studies met esomeprazol bij kinderen afgerond.

Ten tweede: nieuwe kinderformuleringen die met voorrang ontwikkeld zouden moeten worden, zijn de orale cytostatica die onder andere gebruikt worden bij de behandeling van leukemie bij kinderen. Het is urgent dat stoffen met niveau-2-label landelijk of zelfs op Europees niveau beschikbaar komen op gevalideerde wijze in kindvriendelijke vorm. Dit geldt ook voor methotrexaat: 70% van alle kinderen met juveniele chronische artritis stoppen met deze therapie omdat ze klachten van misselijkheid en intolerantie ontwikkelen.

Voor geen enkel antihypertensivum is een vloeibare of andere geschikte kindervorm beschikbaar. Dit geldt overigens voor bijna alle middelen werkzaam op de tractus circulatorius zoals captopril, spironolacton, diuretica, bètablokkers, enz. Van de NSAID's is alleen ibuprofen in drankvorm verkrijgbaar. Bij kinderreuma wordt bij aanvang van de behandeling gestart met een sterk antiflogistisch middel. Geen van de preparaten is kindvriendelijk. Ook voor potente stoffen zoals orale corticosteroiden is dringend behoefte aan pediatrie formuleringen.

Tot slot: in 2002 heeft het College voor Zorgverzekeringen een rapport uitgebracht aan de minister van VWS met als titel 'Geneesmiddelen bij kinderen: knelpunten en oplossingen'. Een eerste aanbeveling was het oprichten van een Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen. Het centrum kreeg zowel beleidsmatig als inhoudelijk taken toebedeeld. Het verzamelen van kennis en ervaring en het breed toegankelijk maken ervan zou een belangrijke vooruitgang betekenen. Tot nu

toe is nog niets van de aanbevelingen van het rapport concreet geworden. Het is de hoogste tijd dat woorden worden omgezet in daden.

## REFERENTIES

**Anonymus.** Blauwdruk Pediatrische Antimicrobiële Therapie. Sectie Pediatrische Infectieziekten onder auspiciën van de NVK en VIZ, 2001.

**Anonymus.** Royal College of Paediatrics and Child Health. Medicines for Children. 2<sup>nd</sup> ed. Hobbs, Southampton, England, 2003.

**Beijer HJM.** Multidimensionele verwarring niet snel op te lossen. Pharm Weekbl 2003; 138: 1716-21.

**Croonen H.** Etikettering magistrale bereiding verwarrend. Pharm Weekbl 2004; 139: 1097-1099.

**Greenberg RN.** Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. Clin Ther 1984; 6: 592-9.

**Horikx A.** Kinderen van de rekening. Pharm Weekbl 2004; 139: 915-7.

**Lave T, Coassolo C, Reigner B.** Prediction of hepatic metabolic clearance based on interspecies allometric scaling techniques and *in vitro* - *in vivo* correlations. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 211-31.

**Nunn T, Williams J.** Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 674-6.

**Schirm E, Buuren S van, Tobi H.** Aangepaste Denenkampschaal voor dosering bij kinderen. Recente groeicijfers, en voor jongens en meisjes apart. Pharm Weekbl 2003; 138: 831-2.

**Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric dosage handbook. 11<sup>th</sup> ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, 2004.

**<http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm>.** Reflection paper on formulations of choice for the paediatric population.

DR J BURGGRAAF



Koos Burggraaf studeerde farmacie, biofarmaceutische wetenschappen en geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Het artsexamen (cum laude) werd afgelegd in 1990, en in 1997 volgde registratie als klinisch farmacoloog. In 1998 promoveerde hij op het proefschrift 'Liver blood flow in clinical pharmacology – assessment with echo-Doppler'. Sinds 1997 is hij nauw betrokken bij pediatrich klinisch farmacologisch onderzoek onder andere als bestuurs-

lid van het Pediatrich Pharmacologie Netwerk (PPN).

Hij is werkzaam als directeur cardiovasculaire en endocriene ziekten op het Centre for Human Drug Research (dat de vakgroep klinische farmacologie van de Universiteit Leiden omvat) en heeft een aanstelling als stafid op het Centrum Intensive Care van het Leids Universitair Medisch Centrum.

## INLEIDING

In dit hoofdstuk wordt een aantal casus gepresenteerd ter illustratie van de weerbarstige praktijk van het farmacotherapeutisch handelen bij kinderen. Het bespreken van praktijkgevallen leent zich niet goed om in een algemeen verhaal samengevat te worden. Daarom wordt hier een aantal aspecten toegelicht, waarbij naar algemene literatuur wordt verwezen.

De rode draad die door de presentatie loopt is de vraag hoe aan kinderen en adolescenten de best mogelijke farmacotherapie gegeven kan worden. Daarvoor moet aan tenminste twee randvoorwaarden worden voldaan. De eerste voorwaarde is dat er altijd moet worden gekozen voor die benadering die het best wordt ondersteund door gedegen wetenschappelijk onderzoek ('evidence-based medicine'). De tweede voorwaarde is dat de patiënt zich houdt aan het therapieplan dat met de behandelaar(s) is overeengekomen.

Natuurlijk wordt het succes van farmacotherapeutisch ingrijpen bepaald door vele factoren. Zo is het vanzelfsprekend dat de behandeling zal falen bij een onjuiste diagnose of een onjuist ingestelde therapie. Om de kans op dit soort falen zo gering mogelijk te maken, wordt hoe langer hoe meer gewerkt volgens diagnose- en behandelprotocollen. Impliciet wordt er daarbij vanuit gegaan dat op deze manier de best mogelijke zorg wordt verleend aan de patiënt, omdat deze protocollen gebaseerd zijn op het beste (beschikbare) wetenschappelijke bewijs ('evidentie'). Voor de farmacotherapie bij kinderen is dit vaak echter een moeilijke opgave. Immers, als de meest basale informatie voor veel geneesmiddelen ontbreekt, valt het fundament weg voor op evidentie gebaseerde therapie. Veel vaker zal het dan ook zo zijn dat farmacotherapie bij kinderen op ervaring en empirie gebaseerd is. Met name op het gebied van complexe ziekten blijken er grote verschillen te zijn. Om dit te illustreren wordt een aantal voorbeelden gegeven.

### *Voorbeeld 1: hypercholesterolemie*

Het eerste voorbeeld betreft familiale hypercholesterolemie (FH). Het behoeft geen betoog dat een verhoogd (LDL -*low density lipoproteins*) cholesterol geassocieerd is met een verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Er is dan ook een wereldwijde consensus dat het verlagen van (LDL) cholesterol bij patiënten met FH een belangrijk therapeutisch doel is. Momenteel is de meest geëigende therapie om

cholesteroldaling te bewerkstelligen, gebaseerd op het gebruik van hydroxymethylglutaryl-CoA-reductaseremmers (statines).

#### CASUS I

Een vader (A; 35 jaar) bezoekt het spreekuur van de huisarts om zijn cholesterolgehalte te laten controleren. In zijn familie komen veel cardiovasculaire ziekten voor omdat er sprake is van familiale hypercholesterolemie. Zijn vader kreeg op 50-jarige leeftijd een groot myocardinfarct en zijn grootvader is op 52-jarige leeftijd overleden. Meneer A en zijn 2 jaar oudere broer (B; 37 jaar) gebruiken nu sinds enige jaren simvastatine en daarmee zijn de cholesterolconcentraties genormaliseerd. Meneer A vertelt dat zijn broer B onlangs vertelde dat bij diens 12-jarige zoon ook een hoog cholesterol werd gevonden tijdens een experiment 'Wetenschap op de middelbare school'. Meneer B is met die zoon bij de kinderarts in een Universitair Medisch Centrum geweest en de jongen ondergaat nu voor een half jaar een (proef)behandeling met simvastatine. Toen meneer A dat hoorde, heeft hij een gratis cholesteroltestje laten doen bij zijn zoon van 13 jaar en zijn dochter van 11 jaar. Nu blijkt dat het cholesterol van zijn dochter wel hoog is en hij wil graag behandeling.

Het is echter onduidelijk of, en zo ja, op welke leeftijd kinderen met FH behandeld moeten worden. Statines zijn als klasse uitgebreid onderzocht in studies in de pediatrie waarbij kinderen in de leeftijd van 4-18 jaar deelnamen. In eerste instantie onderzocht men in die experimenten de effecten op het cholesterol op korte termijn. Maar inmiddels zijn er gegevens over experimenten, waarin de kinderen gedurende langere termijn werden gevolgd en waarin ook surrogaatmaten voor de progressie van atherosclerose (zoals flow-mediated dilation (FMD) of de media-intimidikte van de arteria carotis) werden gemeten (Wiegman *et al*, 2004; Hedman *et al*, 2005). In de samenvatting van deze studies komt naar voren dat de therapie goed werd verdragen. De therapie is zowel biochemisch (een cholesterolverlaging van ~25%) als functioneel (herstel van de endotheelfunctie of geen progressie van atherosclerose) redelijk effectief en er zijn geen nadelige effecten gezien op groei en (puberteits)rijping. Deze gegevens zouden kunnen leiden tot de veronderstelling dat therapie met statines voor kinderen met FH de aangewezen weg is. Echter, beide geciteerde studies concluderen dat er meer gegevens nodig zijn over de veiligheid en effectiviteit van de statinetherapie. Een interessante bevinding in dit verband is dat 'therapie' met het essentiële vetzuur docosahexaeenzuur (DHA, een  $\omega$ -3 vetzuur) bij kinderen met FH, ook leidt tot een verbetering van FMD ondanks een stijging van het cholesterol (Engler *et al*, 2004). Het valt dus alleszins te verdedigen dat therapie voor statines voorlopig gereserveerd moet worden voor patiënten die de puberteit al achter de rug hebben (Tonstad, 2003;

Gotto Jr, 2004).

### *Voorbeeld 2: depressie*

Het tweede voorbeeld is de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten. Ook dit voorbeeld kan gebruikt worden om het ontbreken van een algemeen geaccepteerde standaard voor farmacotherapie bij kinderen en de daarmee gepaard gaande problemen te illustreren.

#### CASUS 2

Een 15-jarige jongen (3e klas VWO) met een blanco voorgeschiedenis bezoekt het spreekuur van zijn huisarts omdat hij moe is en zegt bang te zijn de ziekte van Pfeiffer te hebben opgelopen. Tijdens het consult wordt duidelijk dat er iets anders aan de hand is: hij vraagt langs z'n neus weg hoe de huisarts over 'blowen' denkt. Tijdens het gesprek wordt duidelijk dat de jongen zich ongelukkig voelt en zeker weet dat zijn ouders niet van hem houden. Na een onschuldig ongelukje waarbij de jongen zijn duim bezeert, komt hij weer in beeld bij de huisarts. Bij het verwijderen van de hechtingen aan de duim valt op dat de jongen zich abnormaal gedraagt. Hij is erg nerveus, gaat vreemd om met het onschuldige letsel aan de duim, maar ontkent dat er iets anders aan de hand is. Ongeveer een week later wordt de huisarts door de ouders gebeld omdat de zoon zo raar doet: hij lijkt angstig en verward, heeft een vreemde beleving van de gewonde hand en is bang dat hij 'gek' wordt. De door de huisarts ingeschakelde RIAGG-psychiater concludeert dat de jongen geen depressie/psychose heeft, maar een persoonlijkheidsstoornis en de gevolgen ondervindt van cannabisgebruik. Er volgt een verwijzing naar het CAD, maar daar is het snel afgelopen: de jongen kiest niet expliciet om te stoppen met het cannabisgebruik. Op dit moment komen de jongen en zijn ouders opnieuw naar het spreekuur. De jongen blijkt sedert 2 maanden niet meer naar school te gaan en is 4 kg afgevallen. Hij heeft gevoelens van schuld (gezinssituatie) en 'waardeloosheid' en verder vertelt hij dat hij erg somber en angstig is. De huisarts overweegt de diagnose depressie en overlegt met de pedagoog en de kinderpyschiatr over de diagnose en behandeling. Is er plaats voor medicamenteuze therapie?

Hoewel er geen consensus is over de incidentie van depressie bij kinderen (naar schatting 3% bij kinderen en 10% bij adolescenten), is het zonder twijfel een belangrijk probleem. Immers, het leed dat wordt veroorzaakt door een depressie voor een kind en zijn omgeving is enorm, en suïcide (o.a. ten gevolge van een depressie) is een belangrijke doodsoorzaak bij kinderen. Hoewel ondubbelzinnige criteria voor de diagnose beschikbaar zijn (zoals te vinden in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)), blijkt dat het in de praktijk vaak lastig is

om de diagnose te stellen. Een mogelijk nog groter probleem is echter de (farmacologische) behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten. Eerst was er consensus over het feit dat farmacotherapie geen rol had in de behandeling omdat de beschikbare tricyclische antidepressiva een twijfelachtige werkzaamheid en zeer vervelende bijwerkingen hadden. Dat werd gevolgd door een zeker enthousiasme voor het gebruik van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's). De hoop dat met deze klasse van geneesmiddelen eindelijk een goede behandeling mogelijk werd, verdween snel toen bleek dat na gebruik van SSRI's een hogere frequentie van suïcides werd waargenomen (zie bijv. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01124.html>). Dit heeft er zelfs toe geleid dat door sommige behandelers het gebruik van SSRI's bij kinderen nu wordt gezien als een kunstfout (Treffers en Rinne-Albers, 2005).

De vraag is echter of deze inschatting correct is. Analyse van de gegevens en van de evaluaties door registratie-autoriteiten geven een genuanceerder beeld ([www.fda.gov](http://www.fda.gov); Scahill *et al*, 2005; March *et al*, 2004; Wagner, 2005). Verder blijft natuurlijk de vraag of het *a priori* niet te verwachten was dat SSRI's bij kinderen dezelfde bijwerkingen zouden optreden die we allang kenden van de behandeling met (klassieke) antidepressiva bij volwassen patiënten.

## THERAPIETROUW

Een andere belangrijke factor voor succesvolle farmacotherapie wordt onder andere bepaald door de mate waarin de patiënt zich houdt aan het voorgestelde behandelplan (therapietrouw / compliance / adherence).

Het is bekend dat de mate van terapietrouw nogal varieert bij zowel volwassen als pediatrische patiënten (Matsui, 1997; Winnick *et al*, 2005; Osterberg en Blaschke, 2001).

Bij de bespreking van dit onderwerp is er een aantal kanttekeningen te maken. Allereerst is er een opvallend gebrek aan uniformiteit in de gehanteerde definitie van terapietrouw in de literatuur. Dit kan uiteen lopen van 'het niet-innemen van één pil op de juiste tijd' tot 'het missen van meer dan 20% van de afgesproken polikliniekbezoeken'.

Zelfs als de definitie voor terapietrouw wordt beperkt tot 'het volgens instructie innemen van voorgeschreven medicijnen', blijkt dat er geen standaard is om dit vast te stellen. Ondanks deze bevindingen is het opvallend dat er sinds de rapportages over de terapietrouw bij kinderen uit de jaren 1960-1970 en heden geen grote verschillen lijken te zijn in de mate van terapietrouw. Het ontbreekt overigens aan ideale methoden om terapietrouw te meten.



### Voorbeeld 3: therapietrouw bij antibioticakuur

#### CASUS 3

Voor de tweede maal komt een moeder met haar dochtertje van 5 jaar op het spreekuur van de huisarts. Het kind heeft keelpijn en koorts en is niet lekker. Bij het eerste bezoek (5 dagen geleden) was er gedurende één dag sprake van keelpijn en koorts en is met de moeder overlegd dat de meest waarschijnlijke oorzaak een virale infectie is en dat behandeling met paracetamol voldoende is. Ook wordt afgesproken dat als de klachten na een dag of vier niet over zijn, er altijd opnieuw kan worden gekeken. De moeder accepteert de uitleg, maar het is wel duidelijk dat ze liever een antibioticum voor het kind had gekregen, vooral omdat het gezin over een week met vakantie gaat. Het is nu de 5e dag na het eerste bezoek en bij onderzoek is er een felrode keel en mogelijk wat exsudaat op de tonsillen - een 'ernstige keelontsteking'. Er wordt behandeling voorgesteld met een zevendaagse kuur feneticilline (3 dd). De moeder merkt op dat ze dat wel lastig vindt: over 3 dagen gaan ze immers met vakantie en hoe moet het dan met die medicijnen op reis? Ze wilde eigenlijk al eerder een antibioticum en nu dit weer. Het kan toch ook anders; ze heeft op internet gezien dat er tegenwoordig van die handige driedaagse kuurtjes zijn waarbij je maar één keer per dag een antibioticum hoeft in te nemen. Waarom kan dat nu niet worden voorgeschreven?

Zelfs als de definitie voor therapietrouw wordt beperkt tot 'het volgens instructie innemen van voorgeschreven medicijnen', blijkt dat er geen standaard is om dit vast te stellen. Ondanks deze bevindingen is het opvallend dat er sinds de rapportages over de therapietrouw bij kinderen uit de jaren 1960-1970 en heden geen grote verschillen lijken te zijn in de mate van therapietrouw. Het ontbreekt overigens aan ideale methoden om therapietrouw te meten.

Dat het ontbreken van therapietrouw enorme consequenties heeft, is al vaak benadrukt. Zo is het zonder twijfel dat geringe therapietrouw leidt tot een toegenomen morbiditeit (exacerbaties van de aandoening, complicaties), maar mogelijk ook tot een hogere mortaliteit. Overigens zijn er binnen de pediatrie aanzienlijke verschillen. Zo is de deelname aan de immunisatieprogramma's voor pasgeborenen 85-95%, terwijl de compliance voor adolescenten slechts 5-15% bedraagt (Winnick *et al*, 2005). Net als het geval is voor de situatie bij volwassen patiënten, zijn er ook voor de pediatrie verschillende factoren aan te geven die een belangrijke invloed hebben op de therapietrouw. Onder de belangrijkste factoren die bepalen of en hoe patiënten zich zullen houden aan het therapieplan, zijn de sociale en economische omstandigheden van de patiënt, het begrip dat de patiënt heeft van (voor) de aandoening en de behandeling en de mate waarin er aandacht wordt besteed om dit begrip in het dokter-patiënt contact te optimaliseren,

de verdraagbaarheid van de medicatie en de bijwerkingen van de therapie. Voor de pediatrie populatie is het in de meeste gevallen van belang te bedenken dat waar in het bovenstaande ‘patiënt’ staat, dit te vervangen is door ‘patiënt-ouder(s)’. Naast dit alles is ook de relatie tussen het kind en de ouder(s) een belangrijke factor voor een therapeutisch succes.

#### *Voorbeeld 4: therapietrouw bij ADHD*

##### CASUS 4

Een patiënt wordt in de laatste klas van de basisschool onderzocht door een kinderarts in verband met achterblijvende schoolprestaties, onoplettendheid, vervelend gedrag op school en hyperactiviteit. Hij is verder altijd gezond geweest en komt uit een harmonieus gezin. Na uitgebreid onderzoek wordt uiteindelijk de diagnose gesteld *attention-deficit hyperactivity disorder* (ADHD). Om hem te helpen, worden een programma opgesteld waarin de patiënt, zijn ouders, de leerkrachten en een hulpverlener deelnemen; bovendien krijgt hij methylfenidaat voorgeschreven. Met dit programma gaat het goed: de schoolprestaties en het gedrag verbeteren en er zijn geen bijwerkingen van de medicatie.

Als de patiënt 15 jaar oud is vertelt hij zijn ouders en de kinderarts dat hij de medicatie al een aantal weken heeft gestopt en er nu definitief mee wil stoppen. Hij zegt ‘ik voel me goed zonder pillen, ik heb het niet nodig en er is dus geen reden om het verder te gebruiken’. In het gesprek wordt verder duidelijk dat het niet gaat om bijwerkingen van de medicatie, hij ontkent gebruik van alcohol/drugs en naar zijn overtuiging zijn de schoolprestaties niet achteruit gegaan. Zijn ouders hebben de indruk dat zijn cijfers misschien iets lager zijn, dat hij minder zin in zijn huiswerk heeft, en mogelijk sneller afgeleid is dan een paar weken geleden. Zij willen dan ook dat de medicatie wordt voortgezet. Als kinderarts probeert de patiënt te overtuigen, is dat tevergeefs.

*naar Stein et al, 1999*

Er zijn ook andere factoren die specifiek gebonden zijn aan de leeftijd van kinderen en die bepalen of ze wel of niet willen meewerken aan de voorgestelde behandeling. Illustraties van deze factoren zijn in de literatuur gerapporteerd. Het zijn bijna klassieke voorbeelden geworden: een adolescent die na niet-volledig succesvolle chemotherapie voor leukemie een beenmergtransplantatie weigert (Stein *et al*, 1998) en een middelbare scholier die op eigen initiatief stopt met de voorgeschreven medicatie voor de behandeling van ADHD (Stein *et al*, 1999). Vooral de beslissingen genomen door de behandelaars van de laatstgenoemde casus heeft veel kritiek opgeleverd waarbij met name de autonomie van het kind werd benadrukt (Cohen *et al*, 2002).

Ook de recente publicaties over therapietrouw (en de consequenties bij het ontbre-

ken ervan) bij kinderen die een transplantatie ondergaan hebben, heeft informatie opgeleverd over de belangrijkste redenen van het ontbreken van therapietrouw (Shemesh *et al*, 2004). Uit deze publicaties werd duidelijk dat ‘vergeten’ eenvoudigweg de belangrijkste reden was voor het niet-innemen van medicatie (in de geciteerde studie was dit in 46% van de gevallen!). In dezelfde studie kon in meer dan 40% van de gevallen zowel door de ouders als door de jeugdige patiënt een reden worden bedacht voor het afwijken van het therapievoorschrift. Uit de meest recente publicaties komt ook het beeld naar voren dat technische maatregelen (formulering, doseringsfrequentie, etc.) waarschijnlijk een veel minder grote rol spelen in het vergroten van de therapietrouw dan aanvankelijk werd gedacht. Het is zeer waarschijnlijk dat de contacten tussen de patiënt en de hulpverleners veel belangrijker zijn. De vraag is of in de Nederlandse situatie waar de apotheker zich meer en meer profileert als medebehandelaar geen unieke kansen biedt om de therapietrouw te vergroten. Dat zal waarschijnlijk wel tot consequentie hebben dat in de opleiding tot apotheker veel meer aandacht zal moeten worden besteed aan een actieve rol van de apotheker in de omgang met de patiënt.

## CONCLUSIE

Er is grote behoefte aan het ontwikkelen van consensus (richtlijnen) voor de farmacotherapie bij kinderen. Alhoewel er geen algemene regels te geven zijn die gebruikt kunnen worden om optimale doseringsstrategieën te bedenken die een maximale therapietrouw te bevorderen, is het waarschijnlijk dat farmaceutisch-technische maatregelen kunnen helpen omdat ieder geneesmiddel zijn eigen combinatie van dosering-optimale therapietrouw heeft (Urquhart, 1996). Maatregelen van meer algemene aard, zoals voldoende aandacht en adequate instructies voor de patiënt, zullen echter waarschijnlijk een groter positief effect op de therapietrouw kunnen hebben (zie bijvoorbeeld Lemanek *et al*, 2001; Osterberg en Blaschke, 2005).

## REFERENTIES

- Cohen D *et al.*** A boy who stops taking stimulants for ‘ADHD’: commentaries on a pediatrics case study. *Ethical Hum Sci Serv* 2002; 4: 189-209.
- Engler MM *et al.*** Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 672-679.
- Gotto AM, Jr.** Targeting high-risk young patients for statin therapy. *JAMA* 2004; 292: 377-378.
- Hedman M *et al.*** Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1942-1952.
- Lemanek KL *et al.*** Empirically supported treatments in pediatric psychology: regimen adherence. *J Pediatr Psychol* 2001; 26:253-275.
- March J *et al.*** Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:807-820.
- Matsui DM.** Drug compliance in pediatrics. Clinical and research issues. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1-14.
- Osterberg L en Blaschke T.** Adherence to medication. *NEJM* 2005; 353: 487-497.
- Scahill L *et al.*** The use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents with major depression. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2005; 18:86-89.
- Shemesh E *et al.*** Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics* 2004; 113: 825-832.
- Stein MT *et al.*** Decision making about medical care in an adolescent with a life-threatening illness. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19: 355-358.
- Stein MT *et al.*** An adolescent who abruptly stops his medication for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20:106-110.
- Tonstad S.** Children and statins. *Acta Paediatr.* 2003; 92:1001-1002.
- Treffers PD en Rinne-Albers MA.** [Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) are not indicated for children and adolescents with depression]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 1314-1317.
- Urquhart J.** How much compliance is enough? *Pharm Res* 1996; 13: 10-11.
- Wagner KD.** Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2005; 29: 819-826.
- Wiegman A *et al.*** Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331-337.
- Winnick S *et al.*** How do you improve compliance? *Pediatrics* 2005; 115: e718-e724.
- <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01124.html>



## DR PWJ PETERS



Paul Peters (Nijmegen, 1942) studeerde af aan de Faculteit voor Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht in 1971.

Naast dierenarts is hij experimenteel patholoog en ontwikkelingstoxicoloog. Hij promoveerde aan de medische faculteit van de Universiteit Utrecht in 1981.

Vanaf 1971 werkte hij in de Unit Teratologie, Endocrinologie en Perinatale Screening van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en het Milieu in Bilthoven. Gedurende deze periode was hij 4 jaar 'Director of the International Centre for Birth Defects' in Rome en was hij 3 jaar werkzaam als nationaal expert op het gebied van 'Zeldzame Ziekten' bij de Europese Commissie in Luxemburg. Hij was gedurende 12 jaar bijzonder hoogleraar Teratologie (preventie niet-erfelijke aangeboren afwijkingen) aan de medische faculteit van de Universiteit Utrecht tot 1 juli 2001. Sinds 2000 was hij aangesteld bij het Staatstoezicht op de Volksgezondheid als Hoofdinspecteur Levensmiddelen en Genotmiddelen van de Voedsel en Waren Autoriteit in Den Haag; hij pensioneerde per 1 januari 2005.

Hij is nu weer teratoloog en ontwikkelingstoxicoloog van de Afdeling Obstetrie van de Divisie Perinatologie en Gynaecologie van het Universitair Medisch Centrum van de Universiteit Utrecht.

Hij heeft ongeveer 100 wetenschappelijke publicaties en 2 documentaire films op zijn naam.

**PWJ Peters**

## INLEIDING

Voorschrijven en het geven van informatie over het gebruik van geneesmiddelen in de zwangerschap is nog steeds een probleem. Van de meeste geneesmiddelen staat immers de veiligheid voor de zwangerschap en de ongeborene niet vast. Dit leidt tot onzekerheid en geeft zowel voor artsen als voor apothekers aanleiding tot een onjuiste risicoperceptie, die veelal veroorzaakt wordt door een verkeerde en onvolledige risico-informatie in de bijsluiter of in publicaties.

Geneesmiddelen kunnen nodig zijn in de zwangerschap. Waar deze van therapeutisch nut zijn voor de moeder levert de gewenste farmacologische werking bij de patiënt per definitie een ongewenste (bij)werking op voor de ongeborene. Van diverse geneesmiddelen is een effect op het embryo en de foetus bekend. Deze teratogeniteit uit zich in sterfte, vorm- en/of functiestoornis. Het wordt vermoed, dat in Nederland 2% van de pasgeborenen ontwikkelingsstoornissen vertonen en dat dit percentage op vijfjarige leeftijd stijgt tot 8%. Deze stijging vindt met name plaats omdat functionele stoornissen pas later merkbaar worden. Omdat we van ruim tweederde van de aangeboren afwijkingen geen duidelijk idee hebben wat de exacte oorzaak is - en het merendeel van de rest waarschijnlijk een genetische of chromosomale basis heeft - kunnen er relatief weinig ontwikkelingsstoornissen exclusief aan geneesmiddelen worden toegeschreven. Dat verhindert een concrete aanpak van primaire preventie van aangeboren afwijkingen op dit terrein. Overigens kunnen effecten van geneesmiddelen in samenwerking met andere factoren de verklaring geven voor het eerder genoemde overgrote deel van de ontwikkelingsstoornissen. Gezien de hoge frequentie van het geneesmiddelengebruik in de zwangerschap en de relatief lage prevalentie van aangeboren afwijkingen moet er sprake zijn van een tijdelijk effect met gelukkig een aanzienlijke reversibiliteit. Desondanks blijft het dus zaak per geneesmiddel geïnformeerd te zijn over het gevaar en de risico's bij voorschrijven en gebruik vóór en tijdens de zwangerschap.

## ONTWIKKELINGSSTADIA

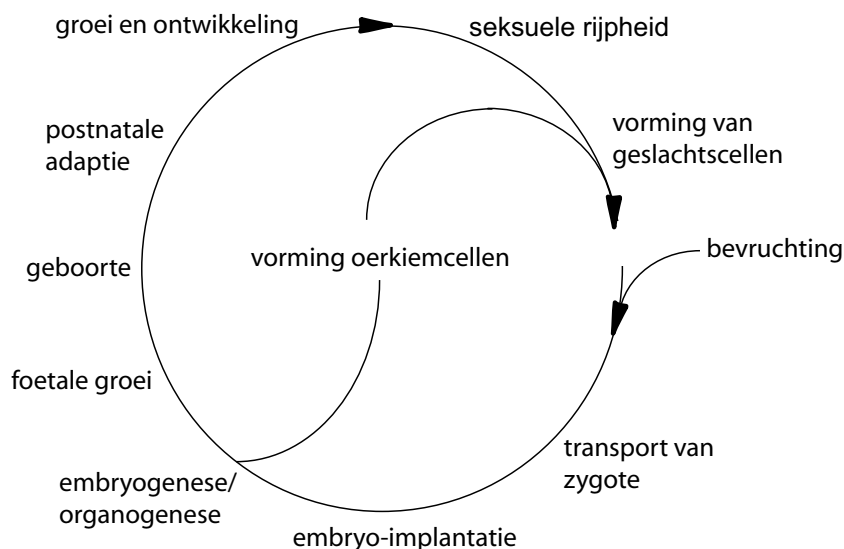
De verschillende stadia van de voortplanting (figuur 1) vormen samen een continu

proces. Deze stadia geven een bepaalde ontwikkelingsperiode weer, ieder met een eigen specifieke gevoeligheid voor een stof. *Oerkiemcellen* zijn al ongeveer een maand na de eerste dag van de laatste menstruatie in het embryo aanwezig.

De oerkiemcellen ontstaan in de dooierzak buiten het embryo en migreren naar de gonaden. Deze oerkiemcellen differentiëren in kiemcellen, later in eicelvormende cellen, en nog tijdens de foetale fase in eicellen. Dit betekent dat een vrouw die bijvoorbeeld twee maanden zwanger is van een dochter, al voor de helft grootmoeder is! Deze eicellen bevinden zich in een rustfase van de reductiedeling (*meiose*), die na de puberteit kort voor de ovulatie wordt voortgezet en pas is voltooid na de bevruchting met de uitstoting van het zogenaamde poollichaampje. Kortom, de vrouwelijke kiemcellen zijn in de prenatale periode gevormd: er worden na de geboorte geen *kiemcellen* meer aangelegd. De ongeveer 400 eicellen die in een vrouwenleven ovuleren, hebben een levensduur van ver voor de geboorte tot de puberteit, of tot de laatste ovulatie plaatsvindt.

De embryonale zaadvormende kiemcellen nemen langzaam in aantal toe en tot de geboorte vindt geen reductiedeling plaats. Deze meiose vangt pas aan in de puberteit.

Op de *bevruchting* van de eicel door een van de spermatozoa, volgt het stadium van celdeling en transport van de blastocyste naar de door hormonen voorbereide baarmoeder. Na de innesteling wordt een tweelagige embryonale plaat gevormd en begint de *embryogenese*. De volgende zeven weken beslaan een periode waarin nauwkeurig op elkaar afgestemde celdelingen plaatsvinden; dit betreft de fase van



**Figuur 1.** Verschillende stadia in de voortplantingscyclus



proliferatie, migratie, celassociatie, differentiatie en geprogrammeerde celdood.

Deze fase dient ertoe om weefsels en organen te vormen volgens de genetische programmering. Deze periode van *organogenese* wordt gekenmerkt door snelle celdelingen en is de specifiek gevoelige periode voor het ontstaan van zichtbare ontwikkelingsstoornissen. In de latere fase van de organogenese zien we complexe processen optreden van celmigratie, patroonvorming en ingroei van de ene gedifferentieerde celgroep in de andere. Tenslotte vindt er een morfologische en functionele ontwikkeling plaats op verschillende momenten van de zeven maanden durende periode van *foetogenese*, die zich wat betreft bepaalde organen uitstrekt tot na de geboorte. Postnatale aanpassing kenmerkt de overgang van het intra-uteriene naar het extra-uteriene leven met aanzienlijke veranderingen in bijvoorbeeld het circulatiesysteem en de fysiologie van de ademhaling. Na de puberteit is de cyclus weer gesloten.

## PRINCIPES

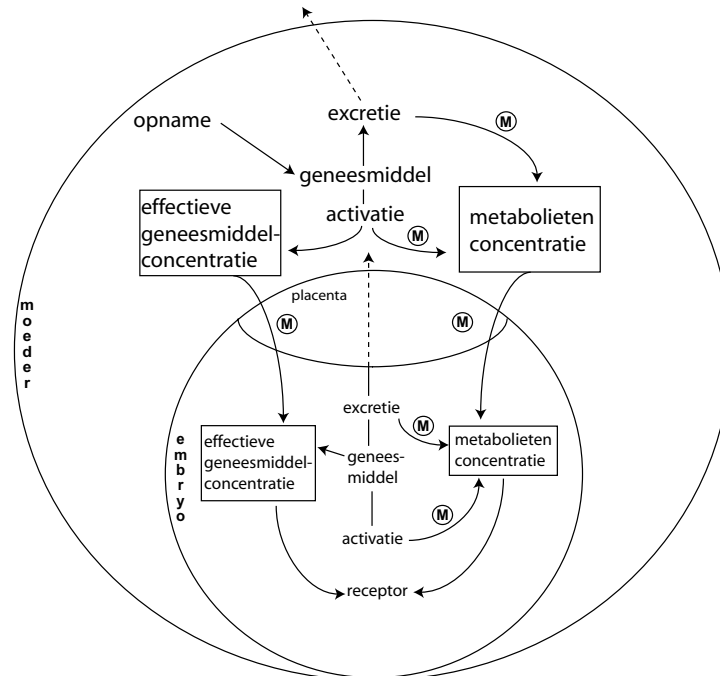
Bij de ontwikkelingstoxicologie spelen andere factoren een rol, naast het mechanisme (vaak onbekend), de pathogenese (weinig bestudeerd) en het uiteindelijke effect.

### *Tijdstip van toediening*

De eerste week na bevruchting, dus vóór de implantatie, is er geen weefselcontact tussen moeder en bevruchte eicel en latere stadia hiervan. Een schadelijk effect tijdens die eerste week zal vrijwel altijd een ‘alles of niets’-effect als gevolg hebben; er kan dan een vroege spontane abortus optreden. Dan volgt een periode waarin het embryo met name morfologisch beschadigd kan worden, afhankelijk van het ontwikkelingsstadium van de orgaansystemen. Vanaf de tiende week tot het einde van de zwangerschap ligt de nadruk niet zozeer op misvormingen, maar meer op functionele schade van organen, inclusief het centrale zenuwstelsel.

### *Dosis en duur van de behandeling*

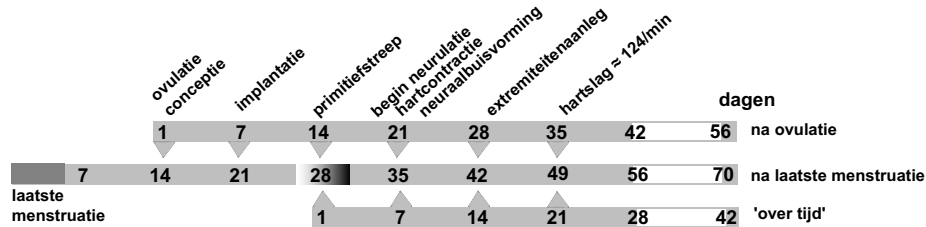
Wanneer een voldoende hoeveelheid van een stof op het juiste moment aanwezig is bij een gevoelig individu, kan een ontwikkelingsstoornis van structurele of functionele aard ontstaan. Bij een toename van de dosis is het te verwachten dat de kans op, en de ernst van misvormingen en ontwikkelingsstoornissen zullen toenemen. Een langdurige behandeling met geneesmiddelen kan leiden tot een verhoogd risico, maar het is ook mogelijk dat door enzyminductie de effectieve geneesmiddelenconcentratie lager is dan bij kortdurende behandeling. Een stof kan toxisch zijn door directe werking op het embryo en de foetus, of door een effect op fysio-



**Figuur 2.** Factoren die de werking van een geneesmiddel (kunnen) veranderen in moeder en embryo.

logische en biochemische processen van de moeder, daarbij inbegrepen de functies van de dooierzak en de placenta.

De kenmerken van het geneesmiddel zijn onder andere van belang voor de passage door de dooierzak en de placenta. Deze passage is meestal een passief diffusieproces. De dooierzak en de placenta vormen tijdens de zwangerschap de verbinding tussen de moeder en het embryo of de foetus. In de passage van een geneesmiddel uit de circulatie van de moeder naar de circulatie van de foetus, speelt de placenta dan ook een belangrijke rol zie (figuur 2). Maar voordat de placenta begint te functioneren, is de dooierzak de enige schakel, zowel voor de voeding van het zich snel ontwikkelende embryo als voor de excretie van overtollige producten. Deze periode omvat zeker de vroege organogenese, inclusief de hartaanleg en de sluiting van de neurale wallen tot de neuralebuis (= 2 weken 'over tijd', ofwel 42 dagen na de eerste dag van de laatste menstruatie; zie figuur 3). Bij deze passage is vrijwel altijd sprake van een passieve diffusie van het geneesmiddel of metabolieten, waarbij geneesmiddelen met een molecuulgewicht boven de



**Figuur 3.** Tijdbalk van verschillende berekeningen zwangerschapsduur.

1000 dalton de placenta niet passeren. Dat betekent dat nagenoeg alle geneesmiddelen bij het embryo of in de foetale circulatie terechtkomen. De placenta zelf kan tevens een invloed hebben op de passage van geneesmiddelen. Tenslotte bevinden zich in de placenta tal van enzymen die van belang zijn voor het metabolisme van geneesmiddelen. Hoe lipofieler het geneesmiddel, des te gemakkelijker passeert het de placenta. Niet-geïoniseerde geneesmiddelen diffunderen eenvoudiger door de placenta dan geïoniseerde stoffen; eiwitgebonden werkzame stoffen passeren meestal niet. Theoretisch kan zelfs door het ontbreken van detoxificatie in het compartiment van het embryo een hogere concentratie van de werkzame stof aanwezig zijn dan in de moeder.

#### *Genotype en respons*

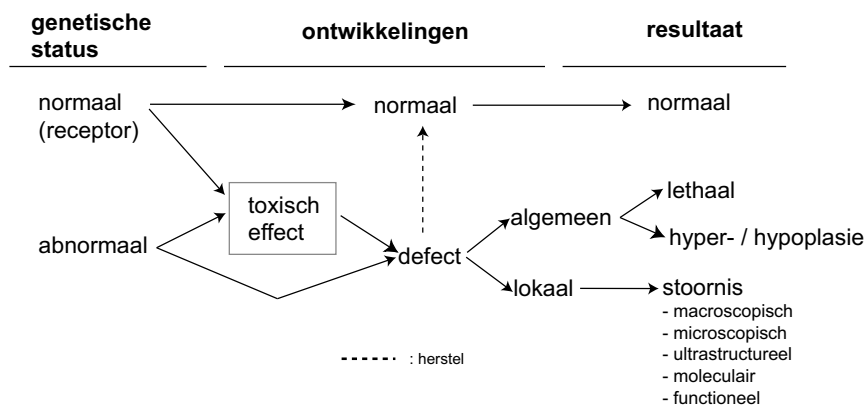
De gevoeligheid voor het optreden van teratogene en reproductietoxische effecten hangt af van het genotype van de bevruchte eicel en de latere ontwikkelingsstadia. Elk individu kan verschillend reageren op een zelfde schadelijke stof, afhankelijk van de variaties in biochemische of morfologische kenmerken, welke bepaald worden door genen. Zo zijn bijvoorbeeld corticosteroiden teratogeen voor muizen, maar vrijwel niet voor ratten. Thalidomide veroorzaakt bij de muis en de rat geen aangeboren afwijkingen, wel vroege vruchtdood. Deze stof is echter teratogeen bij het konijn, zij het met minder ernstige afwijkingen dan bij de mens.

#### *Mechanisme*

Omdat relatief weinig bekend is over de basisprocessen die de menselijke embryonale en foetale ontwikkeling reguleren, zal het duidelijk zijn dat van vrijwel geen enkele stof het exacte reproductietoxische of teratogene mechanisme bekend is. Zoals eerder aangeduid, bestaan er herstelmechanismen die een aanvankelijke schade herstellen zodat misvormingen uitblijven.

## EFFECTEN

Een grote variëteit aan effecten karakteriseert de ontwikkelingstoxicologie. Onvruchtbaarheid, genetische en chromosomale afwijkingen, spontane abortus, intra-uteriene sterfte, prematuriteit, een laag geboortegewicht, (zichtbare) aangeboren afwijkingen in vorm en functionele stoornissen (figuur 4). De aangeboren afwijkingen kunnen direct bij de geboorte worden opgemerkt of kunnen veel later tot uiting



**Figuur 4.** Gevolgen van schadelijke effecten op de prenatale ontwikkeling.

komen. Bij de mens is de kritieke fase voor morfologische afwijkingen tijdens de organogenese van 20 tot 70 dagen na de eerste dag van de laatste menstruatie (zie figuur 1). Als stoffen meer celdood veroorzaken dan geprogrammeerd was, kan er tijdens de vinger- en teenvorming *polydactylie* (figuur 5) optreden, of wanneer de stof te weinig celdood induceert, *syndactylie* (figuur 6).

Tot op heden worden aanstaande vaders er zelden of nooit op gewezen om geneesmiddelen te vermijden bij kindervens, behoudens in het geval van antitumorgeneesmiddelen. Toch zijn er steeds meer aanwijzingen dat de prevalentie van aangeboren afwijkingen toe zou nemen bij blootstelling aan reproductietoxische stoffen.

Theoretisch zijn er twee wegen waarlangs een dergelijk effect kan worden verklaard:

1. cytostatica kunnen het genetisch materiaal van het sperma tijdens de spermatogenese of gedurende de periode van onder andere de rijping tijdens de passage in de epididymis beschadigen, waardoor bij de bevruchting mutagene effecten ontstaan;



**Figuur 5.** Polydactylie.



**Figuur 6** Syndactylie.

2. geneesmiddelen of metabolieten kunnen aanwezig zijn in de zaadvloeistof. De tot op heden gevonden concentraties blijken echter een minieme fractie van de bloedspiegels zodat een farmacologisch effect, laat staan een embryo-/foetotoxisch effect onwaarschijnlijk is (beneden de drempelwaarde).

## ONTWIKKELINGSTOXICOLOGISCH ONDERZOEK

Het preklinisch onderzoek naar de schadelijke werking van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap is gecompliceerd. Meestal bestaat er alleen informatie verkregen uit dierstudies of uit *in vitro* studies. Deze experimenten horen op drie niveaus te worden uitgevoerd: het opsporen van dosisgerelateerde effecten bij farmacologische relevante concentraties en het bepalen van de maternale toxiciteit, het bestuderen van het proces van de pathogenese, liefst gevolgd door een aanduiding van het mechanisme, waarna een kwantitatieve en kwalitatieve extrapolatie kan plaatsvinden. Deze dierproeven, voornamelijk met ratten en konijnen, geven enig inzicht. Vrijwel nooit is vast te stellen of een zelfde farmacon in een vergelijkbare dosering bij de mens veilig is. Dat illustreert het probleem dat bij de registratie van een nieuwe werkzame stof en dus bij afwezigheid van humane gegevens, de dierexperimentele gegevens vrijwel de enige basis zijn voor een risicoschatting die leidt tot een aanwijzing in de bijsluiters ten aanzien van het gebruik en voorschrijven van een geneesmiddel bij een mogelijke zwangerschap. Uitgangspunten bij het vaststellen van het experimenteel ontwikkelingstoxicologisch risico-onderzoek zijn:

- de schadelijke effecten bij proefdieren geven een mogelijk effect aan bij de mens;
- alle typen ontwikkelingsstoornissen zijn bij de risicobeoordeling van belang,

zoals sterfte, afwijkingen in structuur en functie en afname of toename van groei;

- de aard van het toxisch effect bij proefdier en mens hoeft niet dezelfde te zijn;
- bij de risicoschatting en -evaluatie naar de mens dienen de gegevens van het meest gevoelige proefdier gebruikt te worden;
- in het algemeen wordt een niet-lineaire (drempelwaarde) lage-dosisrelatie in de dosiseffectcurve aangenomen.

Specifiek uitgevoerde epidemiologische studies zullen de relevante informatie moeten opleveren omtrent schadelijke effecten of over de veiligheid van geneesmiddelen. Daarbij is het uitermate moeilijk om een onderscheid te maken tussen misvormingen ten gevolge van geneesmiddelgebruik en misvormingen die zijn opgetreden tengevolge van de ziekte waarvoor behandeld werd. Wanneer epidemiologische associaties tussen een geneesmiddel en een ontwikkelingsstoornis worden geëvalueerd of wanneer casuïstiek wordt beoordeeld, is het van belang enkele vuistregels te hanteren:

- de expositie met het betreffende geneesmiddel moet hebben plaatsgevonden tijdens de voor het aangedane orgaan gevoelige moment van de ontwikkeling;
- er dient een biologische plausibiliteit te bestaan tussen de afwijking en de mogelijke veroorzaker;
- de expositie moet aantoonbaar gemaakt worden en deze moet boven de drempelwaarde liggen;
- de ontwikkelingsstoornis dient in de geëxposeerde patiënten vaker voor te komen dan in de niet-geëxposeerde, controle of overige populatie.

## BIJSLUITERTEKSTEN EN CATEGORIE-INDELING

Omstreeks 2000 heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen de zogenaamde categorie-indeling ten behoeve van de zwangerschap gewijzigd die in 1977 werd ingevoerd in navolging van Zweden en Australië. In het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) was hierover geen consensus te bereiken, vooral omdat een expliciet klinisch advies in de standaard tekstvoorstellen achterwege bleef en er in de loop der jaren ruimte was gemaakt voor productspecifieke informatie. Een gevolg van deze beslissing is dat er geen eenduidige lijsten met geneesmiddelen kunnen worden samengesteld op basis van in de bijsluiter - bij de registratie geacordeerde - veiligheidscategorieën. Bovendien is er nog geen volledige duidelijkheid over bijvoorbeeld criteria, definities en over aantallen. In het Comité voor Farmaceutische Specialiteiten (CPMP) van EMA is nu over het toepassen van het begrip 'contra-indicatie' ten aanzien van de zwangerschap een beleidslijn en beslis-

boom geaccepteerd die duidelijkheid verschaft. Het betreft hier een strikte en absolute contra-indicatie. Het toelaten van deze term in de bijsluiter wordt gebaseerd op humane gegevens, relevante dierexperimentele gegevens en de noodzakelijkheid van het gebruik (levensbedreigende ziekte, alternatieve en veiliger behandeling is voor handen en behandeling kan worden aangepast of vermeden). Het zal duidelijk zijn dat in voorkomende gevallen een plaatsgevonden behandeling met een gecontraïndiceerd geneesmiddel in de zwangerschap een individuele risicobeoordeling noodzakelijk maakt. Een dergelijke expositie mag niet automatisch leiden tot een beslissing tot afbreken van de zwangerschap vanwege ontwikkelingstoxicologische schade.

## PRENATALE FARMACOTHERAPIE

De schatting is dat een zwangere ongeveer drie tot acht verschillende geneesmiddelen, deels als zelfmedicatie, deels voorgeschreven neemt. Dit is gemiddeld niet afwijkend van de niet-zwangere vrouw. Bij advisering over de veiligheid van geneesmiddelen in de zwangerschap dient een duidelijk onderscheid gemaakt te worden over:

- een farmacotherapeutische keuze tijdens de zwangerschap of bij kinderwens, en;
- de (on)veiligheid van geneesmiddelen wanneer het geneesmiddel gebruikt wordt in de zwangerschap.

De ervaring is dat deze twee risicosituaties een verschillende benadering vereisen. Het kan zelfs voorkomen dat de informatie tegengesteld lijkt. In het tweede geval is het de vraag of de foetale ontwikkeling risico heeft gelopen. Dit resulteert meestal in een discussie of additionele (zelfs invasieve) diagnostiek of zelfs afbreken van de zwangerschap aangewezen kan zijn.

De aanduidingen in de bijsluiter zijn meestal te algemeen en kunnen zeker in het geval van een absolute contra-indicatie zelfs misleidend zijn. Het maken van een individuele risicoschatting is op deze basis niet mogelijk. Geneesmiddelproducenten zien geneesmiddelrisico's anders dan de behandelende arts. Een relatief risico van 1.2 is een erg laag risico, maar voor de producent betekent dat een toegevoegd aantal van 400 misvormingen bij 100.000 exposities bij een 'spontane' prevalentie van 2%. Geruststelling na individuele risicobeoordeling blijkt vaker de regel dan de indicatie voor het afbreken van de zwangerschap.

## SAMENVATTENDE CONCLUSIES

Van slechts enkele geneesmiddelen is de veiligheid voor gebruik in de zwangerschap vastgesteld. De regels voor het voorschrijven van geneesmiddelen in de zwangerschap zijn nog steeds: vermijden, verminderen en veranderen naar geneesmiddelen waarvan de veiligheid bekend is. Dat zijn allerminst de nieuwste of pas op de markt gebrachte farmaca. Bij blootstelling aan geneesmiddelen in de zwangerschap is een individuele risico-evaluatie de aangewezen weg. Dit laatste kan indien nodig plaatsvinden in overleg met een Teratologie Informatie Centrum, zoals die van het RIVM in Bilthoven (030 2742017).

## GESELECTEERDE PUBLICATIES

**Källén B.** Epidemiology of Human Reproduction. Boca Raton CRC Press, 1988

**Peters PWJ.** Geneesmiddelen en Zwangerschap. In: Het Gynaecologisch Formularium: een praktische leidraad. Merkus JMWM, van der Does E, Sitsen JMA (eds). Erasmus Publishing, Rotterdam, 2005 (in druk)

**Peters PWJ en Merkel BC.** Old paths retrodden. Reproductive Toxicology 11, 457-460, 1997

**Peters PWJ.** Developmental toxicology: adequacy of current methods. Food Additives Cont 1998; 15(suppl): 55-62.

**Peters PWJ.** Niet-erfelijke aangeboren afwijkingen, In: Klinische Genetica in de Praktijk. Leschot NJ en Brunner HG (eds). Elsevier/Bunge, Maarssen, 1998, 161-166

**Sadler TW en Peters PWJ.** Langman's Medische Embryologie en Teratologie. 11de druk, BSL, Houten 2000

**Peters PWJ en Schaefer C.** General commentary to drug therapy and drug risks in pregnancy, In: Drugs during Pregnancy and Lactation. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RJ (eds). Elsevier, Amsterdam, 2006 (in druk)

**Databases:** [http://europa.eu.int/agencies/emea/index\\_nl.htm](http://europa.eu.int/agencies/emea/index_nl.htm)  
<http://reprotox.org/>





## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN



## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN

## AANTEKENINGEN