



Wilhelmina Kinderziekenhuis

Farmacologie bij kinderen... think different

*Symposium 'Highlights 2019 – Kindergeneeskunde vraagt specifieke aandacht'
Amersfoort en Eindhoven, 2019*

dr Karin Rademaker, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog
dr Yves Liem, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog
Apotheek UMC Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis

 Wilhelmina Kinderziekenhuis

Overzicht

- Inleiding
- Casus: inleiding
- Farmacologie:
verschillen tussen kinderen
en volwassenen
- Casus: vervolg
- Off label
- Geneesmiddelenonderzoek bij
kinderen
- 'Take home messages'



Hulpmiddel medebepalend of kind het geneesmiddel, innem!

Ouders zoeken creatief naar bruikbare toedieningsvormen

Bij het denken van een geregistreerde kinderindicatie moeten apothekers per kind afwegen welke toedieningsvorm het meest geschikt is. Waar moeten zij op letten bij het maken van die keuze? Dit is het dordt deel van een serie over kindvriendelijke geneesmiddelen, naar aanleiding van het promotieonderzoek van apotheker Diana van Riet.



Auteurs:
Diana van Riet-Nales,
Alfred Schellekens,
Tobias Egberts en Karin Rademaker

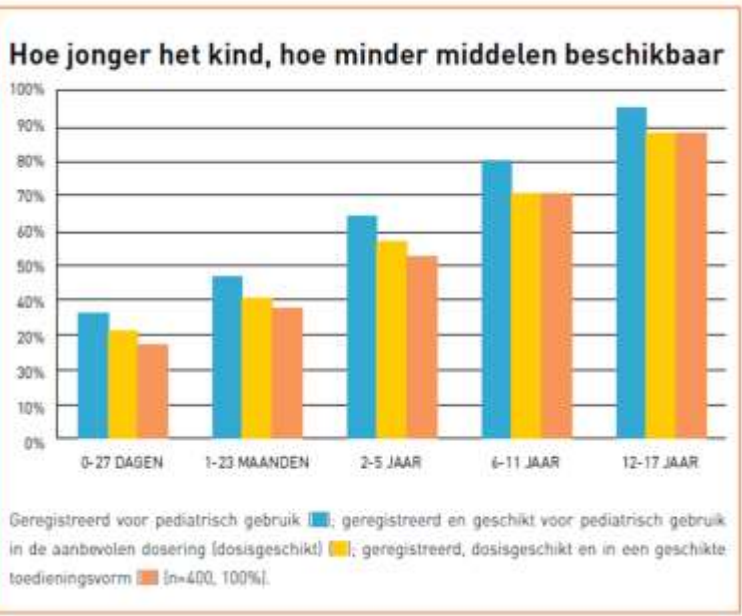
In de eerste twee artikelen in deze serie is ingegaan op de beschikbaarheid en het farmaceutisch ontwerp van geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen (1). Geschiktheid verdoet bij ongeveer de helft van de geregistreerde geneesmiddelen voor indicatie voor kinderen jonger dan 18 jaar, waarbij het percentage geneesmiddelen dat beschikbaar is voor jongere kinderen kleiner is dan dat voor oudere kinderen.

en matigen van experts zoals vermeld in het Nederlandse Kinderformularium of in internationale literatuur. Apothekers zullen daarbij per geval moeten afwegen wat ook product de beste optie kan worden genomen, in een vorm die het kind kan en ook wil innemen. Wanneer een geneesmiddel wel voor kinderen is geregistreerd waarbij dat niet altijd het geval is, dan komt er vaak een keuze voor het farmaceutisch ontwerp van kindvriendelijke geneesmiddelen lange tijd overal hetzelfde waren ingevoerd, vanwege een gebrek aan fundamentele kennis op dit terrein.



Bruikbaarheid toedieningsvormen
Het is niet voor iedereen evident wat de acceptatie en voorkeur van niet-toedieningsvormen bij jonge kinderen, het niet die laatste overwegingen niet altijd zijn komen te zijn. Jonge kinderen hebben immers niet alleen behoefte in hunnen worden met druppels of poeder, maar ook aan een klein 4-ma-slijm (syrupus).

Van Riet-Nales et al.
Pharmaceutisch
Weekblad 2015; 150
(5): 16-18



Van Riet-Nales et al.
Pharmaceutisch
Weekblad 2015; 150
(3): 10-12



Casus biotine

- Patiënt Y.J., geboren 1/1/07, 3.2 kg
- Diagnose: biotinidase deficiëntie
- Behandeling: biotine p.o. 2dd 5 mg
- Ontslag in goede klinische conditie; biotine behandeling thuis gecontinueerd

- Na 4 weken contact moeder en huisarts over slechte toestand kind
- O.a. hilde veel, huidafwijkingen, progressief haarverlies

OORZAAK?

Liem et al. Pharmaceutisch Weekblad Wetenschappelijk Platform 2008;2(2):46-48



Biotine

Biofroom
Merksroom
JSC code

Biotine
A1D1W22

Indicatie: Behandeling acute crisis biotinidase deficiëntie, holocarboxylase deficiëntie, organische acidemien.

Doseringen

Oraal

• 8 jaar tot 18 jaar

(1)

- 10 - 10 mg/dag in 2 doses
- Behandeling door of na overleg met een kinderarts specialist (metabole ziekten) die ervaring heeft met gebruik van biotine voor deze indicatie.

Indicatie: Biotinidase deficiëntie

Oraal

• 8 jaar tot 18 jaar

(1)

- 10 - 10 mg/dag in 2 doses
- Behandeling door of na overleg met een kinderarts specialist (metabole ziekten) die ervaring heeft met gebruik van biotine voor deze indicatie.

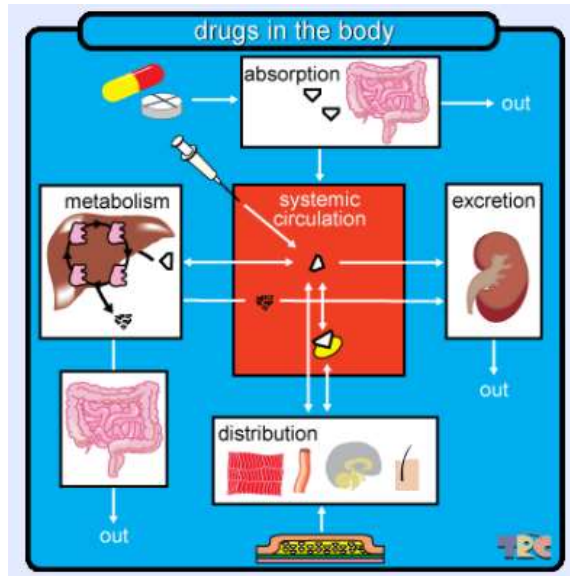


Aspecten farmacologie bij kinderen

- **Heterogene groep:**
 - leeftijd: 0 – 16 jaar
 - gewicht: 600 gram – 60 kg
- **Neonaten:**
 - onrijpheid organen
 - sterk afwijkend en snel veranderende lichaamssamenstelling
 - verschillen te vroeg geboren kind en voldragen kind
- Grote interindividuele spreiding, ook binnen leeftijdsklasse



Farmacokinetiek



Adapted from: <http://coo.lumc.nl/TRC>



Waar of niet waar?



Orale toediening van geneesmiddelen moet bij kritisch zieke pasgeborenen worden vermeden, omdat de absorptie onvoorspelbaar is.



<https://www.stockvault.net>



Absorptie bij pasgeborenen

Wordt beïnvloed door veranderingen in:

- zuurgraad van de maag
- darmbacteriën/flora
- doorbloeding van de darm
- voedsel

⇒ verhoogde of verlaagde 'biologische beschikbaarheid'



Waar of niet waar?

Orale toediening van geneesmiddelen moet bij kritisch zieke pasgeborenen worden vermeden, omdat de absorptie onvoorspelbaar is.



Absorptie bij andere toedieningen dan oraal

- **Rectaal:** alternatief bij braken en smaakproblemen:
 - niet elk geneesmiddel
 - omzeiling lever
 - onvolledige en wisselende absorptie
 - slechte acceptatie; goed alternatief in ambulance en thuis
- **Huid:** hogere permeabiliteit t.o.v. volwassenen:
 - onderontwikkeld (dunner) stratum corneum
 - verhoogde hydratatie van de epidermis
 - oppervlak relatief groot t.o.v. lichaamsgewicht



Diagnose?



NTvG 2003; 147:1272

DD: irreversibele striae ten gevolge van langdurig lokaal corticosteroidgebruik

Overname is toegestaan volgens afspraak met de uitgever.
Bron: NTvG 2003;147:1272



Waar of niet waar?



Jonge kinderen bevatten relatief meer vet dan water t.o.v. een volwassene.



<https://www.pixabay.com>



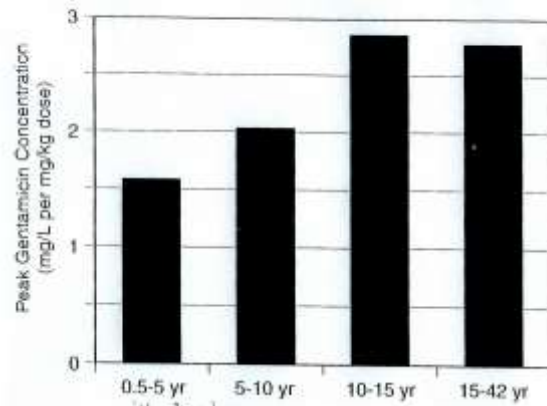
Distributie: hydrofiele vs lipofiele stof

verandering lichaamssamenstelling

Leeftijd	totaal H ₂ O	extracell. volume	vet
▪ prematuur	85	50	1
▪ pasgeborene	77	45	15
▪ 3 mnd	63	33	15
▪ 1 jr	59	28	15
▪ volwassene	50	15	20



Toename gentamicine – topspiegels: effect van afname verdelingsvolume (V_d)



Waar of niet waar?

Jonge kinderen bevatten relatief meer vet dan water t.o.v. een volwassene.



Waar of niet waar?



Geneesmiddelen bij kinderen moeten altijd lager worden gedoseerd dan bij volwassenen.

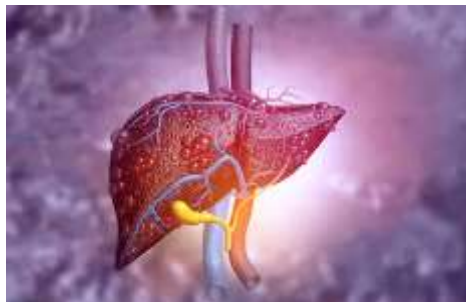


<https://pixabay.com/vectors/children-cough-flu-medicine-syrup-148898/>



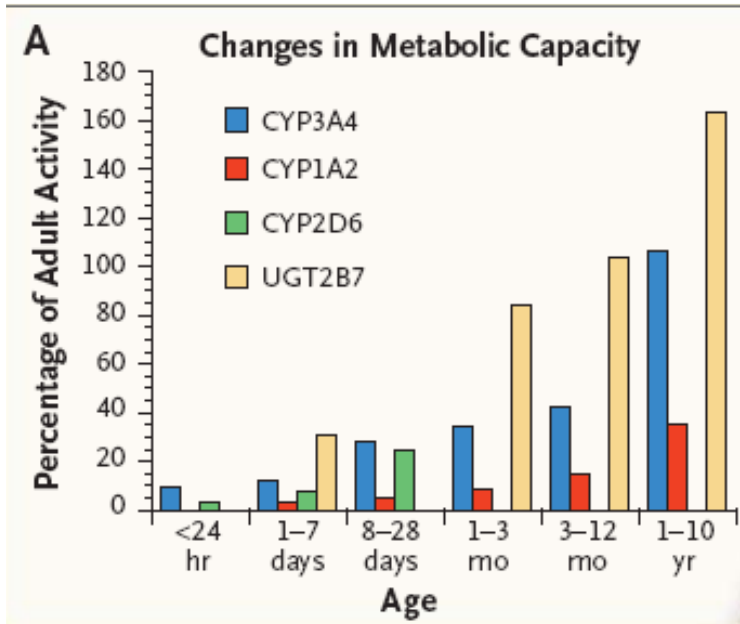
Metabolisme

Lever



<https://www.pixabay.com>





Waar of niet waar?

Geneesmiddelen bij kinderen moeten altijd lager worden gedoseerd dan bij volwassenen.



Waar of niet waar?



Vanaf 6-12 maanden komt de nierfunctie van een kind in de buurt van die van een volwassene.



<https://www.stockvault.net>



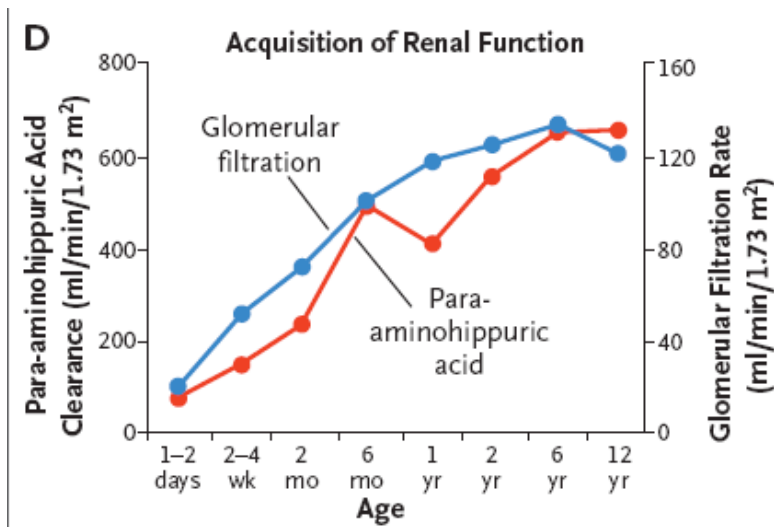
Eliminatie

Nieren



<https://www.pixabay.com>





From: Kearns GL et al.
NEJM 2003;349:1157-67



Waar of niet waar?

Vanaf 6-12 maanden komt de nierfunctie van een kind in de buurt van die van een volwassene.



Samenvatting kinderfarmacologie

- **Absorptie:**
 - intraveneus: direct
 - oraal: onvoorspelbaar bij pasgeborenen
- **Distributie:** wateroplosbare geneesmiddelen hoger doseren door hoger percentage water in lichaam t.o.v. vet
- **Metabolisme:** traag bij pasgeborenen, juist snel op kinderleeftijd
- **Excretie:** traag bij neonat (prematuur), daarna goed; conform volwassene



Farmacodynamiek

Concentratie farmacon in algemene circulatie



Concentratie farmacon bij receptor



Farmacon – receptor interactie



Therapeutisch effect



Farmacodynamische verschillen

- Opiaten en antipsychotica: verhoogde gevoeligheid en bijwerkingen
- Benzodiazepines (paradoxe reactie: o.a. agressie)



<https://www.stockvault.net>



Kinderen zijn **geen** kleine volwassenen!



www.funnyfreepics.com

What do you mean I was Speeding



www.funnyfreepics.com

Casus biotine (vervolg)

- Patiënt Y.J., geboren 1/1/07, 3.2 kg
- Diagnose: biotinidase deficiëntie
- Behandeling: biotine p.o. 2dd 5 mg
- Ontslag in goede klinische conditie; biotine behandeling thuis gecontinueerd

- Na 4 weken contact moeder en huisarts over slechte toestand kind
- O.a. hilde veel, huidafwijkingen, progressief haarverlies

OORZAAK?

Liem et al. Pharmaceutisch Weekblad Wetenschappelijk Platform 2008;2(2):46-48



Handelspreparaat:
20 (!?) caps per dag

Handelspreparaat:
onoplosbaar in voeding;
bevat cellulose i.p.v. lactose
als vulstof

Aandachtspunten

Specifiek voor deze casus:

- Bij biotinidase deficiëntie
 - ⇒ **GEEN** adequate handelspreparaten beschikbaar

Hoe te voorkomen?



Informatieoverdracht ontslagmedicatie

- Medicatiebeoordeling en begeleiding ontslagmedicatie bij kinderen:
 - Medicatie-overzicht
 - Bijzondere medicatie (w.o. bereidingen, vergoedings- of leveringsprobleem, ...)

**Hoe heeft u dit in uw ziekenhuis
geregeld?**



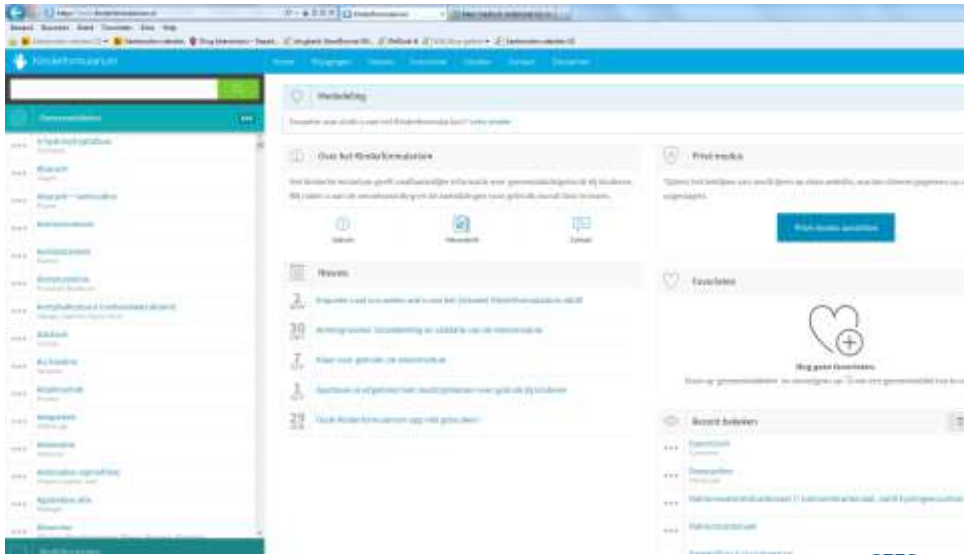


Off label gebruik: ja, mits

- Alleen bij afwezigheid van een geregistreerd geneesmiddel
- Opname in een formularium, protocol e.d.
- Zo niet: in overleg met een apotheker ('experimentele behandeling')
- Informatie
- Toestemming
- Vastlegging
- Monitoring



Landelijk kinderformularium



Waar of niet waar?



Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen is in NL wettelijk verboden.



<https://www.stockvault.net>



Aanpassingen WMO

Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC)

In de komende jaren zullen er een paar belangrijke veranderingen gaan plaats vinden rond medisch wetenschappelijk onderzoek bij mensen. Eén van de meest belangrijke veranderingen voor ons als Child Health is dat met de ingang van 1 maart 2017 de gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking treedt.

- Eén belangrijke wijziging betreft de verruiming van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen dat henzelf niet ten goede kan komen (zogenoeten niet-therapeutisch onderzoek). Onder de nieuwe wetgeving is dit type onderzoek voortaan in principe toegestaan als de risico's en belasting minimaal zijn in vergelijking met de standaardbehandeling voor de aandoening van de proefpersoon. Naar verwachting zal de wetswijziging in de praktijk meer ruimte bieden aan de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden in met name de kindergeneeskunde.
- Onder de nieuwe wetgeving wordt tevens de leeftijdsgrens voor het zelfstandig geven van toestemming voor deelname aan onderzoek verlaagd van achttien naar zestien jaar.
- De verplichte aanwezigheid van een kinderarts bij het nemen van een WMO besluit geldt voor onderzoeksdoossiers en amendementen die op of na 1 maart 2017 door een METC worden beoordeeld.



Waar of niet waar?

Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen is in NL wettelijk verboden.



Take home messages

- Kind is *geen* kleine volwassene
 - verschillen in farmacologie tussen kind en volwassene
- Landelijk kinderformularium
- Off label
- Beschikbaarheid geschikte kinderformuleringen
- Transmurale overdracht van medicatie
- Meer geneesmiddelenonderzoek bij kinderen

THINK DIFFERENT

