

---

## **Geneesmiddelen voor kinderen\***

---

### **3.1 Inleiding**

Als een volwassene een geneesmiddel krijgt voorgeschreven, kan hij er zeker van zijn dat de veiligheid en de werkzaamheid ervan uitvoerig zijn getest bij volwassen mensen. Dat is immers een voorwaarde voor toelating tot de markt (registratie). Datzelfde kan niet gezegd worden over kinderen. De meeste geneesmiddelen die zij krijgen zijn niet bij kinderen getest, alleen bij volwassenen. Vaak zijn geneesmiddelen voor kinderen niet verkrijgbaar in voor hen geschikte vorm en dosering<sup>1</sup>. Gebrekkige kennis van kindergeneesmiddelen is een internationaal fenomeen, waarmee kinderartsen al tientallen jaren worstelen<sup>2</sup>. Het wordt tijd om maatregelen te treffen die deze situatie verbeteren.

---

### **3.2 Registratie van geneesmiddelen**

Sinds 1995 berust de coördinatie van de registratieprocedures voor geneesmiddelen van de EU-landen bij de EMEA (European Medicines Evaluation Agency), waarin alle lidstaten participeren. Het doel van de registratieprocedures is de veiligheid, kwaliteit en werkzaamheid van geneesmiddelen te waarborgen en ook het bieden van wettelijke bescherming aan patiënten en behandelende artsen. Tenzij het om specifieke kindergeneesmiddelen gaat, is het niet verplicht om

---

\* Opgesteld door dr YA van Duivenboden, secretaris bij de Gezondheidsraad.

geneesmiddelen bij kinderen te testen, zelfs niet als het waarschijnlijk is dat ze tot de doelgroep behoren. De farmaceutische industrie zal een dergelijke stap ook niet zo snel uit zichzelf nemen, want daar is veel tijd en geld mee gemoeid, terwijl de middelen ook zonder dat op den duur hun weg wel vinden in de kindergeneeskunde. Gevolg is dat veel geneesmiddelen voor kinderen niet zijn geregistreerd voor die doelgroep.

### 3.3 Cijfers over niet-geregistreerd gebruik in Nederland

Er zijn verschillende soorten van ‘ongeregistreerd’ geneesmiddelengebruik te onderscheiden. Een recent verschenen proefschrift werpt licht op de situatie bij kinderen in Nederland<sup>3</sup>. 't Jong, auteur van het proefschrift, geeft de volgende op de praktijk gebaseerde indeling:

- 1 Toepassing van *niet geregistreerde geneesmiddelen*, dat wil zeggen niet voor kinderen geregistreerd. Hieronder vallen:
  - middelen die in het geheel niet zijn geregistreerd
  - middelen die wel zijn geregistreerd, maar waarbij de kinderleeftijd volgens de productinformatie een contra-indicatie is of waarbij doseringsrichtlijnen voor kinderen in de productinformatie ontbreken of waarvan de ziekenhuisapothek preparaten voor kinderen vervaardigt.
- 2 Zogeheten ‘*off-label*’ toepassing: het middel is wel geregistreerd voor kinderen, maar de toepassing is anders dan in de vergunning omschreven, zoals een andere leeftijdsgroep, indicatie, toedieningsweg of -vorm, dosering of frequentie van doseren.

't Jong onderzocht en classificeerde geneesmiddelvoorschriften voor kinderen. Het onderzoek betrof een academisch centrum<sup>4,5</sup> (2139 voorschriften), een algemeen ziekenhuis<sup>6</sup> (1017 voorschriften) en de algemene populatie<sup>7</sup> (17.453 voorschriften). De tabel geeft een overzicht van de resultaten.

voorschriften aan kinderen	geregistreerd	niet geregistreerd	off-label
academisch ziekenhuis	34%	48%	18%
algemeen ziekenhuis	28%	28%	44%
algemene populatie	71%	15%	14%

Bron: 't Jong

Van de geneesmiddelen die vermeld staan in het Repertorium 1988/1999 en die in principe aan kinderen gegeven kunnen worden, is 71% niet of slechts gedeeltelijk voor kinderen geregistreerd<sup>8</sup>.

---

### 3.4 Risico's voor kinderen

Van de meeste nieuwe geneesmiddelen is weinig bekend over schade op de lange termijn. Juist bij kinderen zijn dergelijke effecten voorstelbaar omdat zij, anders dan volwassenen, in de fase van groei en ontwikkeling verkeren. Naarmate ze jonger zijn, zijn ze gevoeliger in dit opzicht. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij zeer jonge patiëntjes tot groei-vertraging kan leiden. Dat vraagt om een spaarzaam en zeer zorgvuldig beleid. Het voorschrijven van deze middelen aan kinderen onder de twee jaar komt, ondanks het feit dat het *off-label* is voor leeftijd en dosis, op grote schaal voor<sup>9</sup>.

De geschiedenis leert dat kinderen extra gevoelig zijn voor bijwerkingen van geneesmiddelen. Bekende voorbeelden in de wetenschappelijke literatuur zijn de ernstige bijwerkingen ten gevolge van propofol bij opgroeiende kinderen<sup>10,11</sup>, natriumvalproaat en salicylaten bij peuters<sup>12-14</sup>, chlooramphenicol en benzylalcohol bij pasgeborenen<sup>15-17</sup> en het overbekende effect van thalidomide op de foetus<sup>18</sup>.

Het optreden van bijwerkingen is inherent aan het gebruik van geneesmiddelen, ongeacht of ze geregistreerd zijn of niet<sup>3,19,20</sup>. De vraag of de kans op bijwerkingen groter is bij 'ongeregistreerde' middelen is moeilijk te onderzoeken, alleen al omdat artsen vermoedelijk geneigd zijn om ongeregistreerde producten eerder voor te schrijven als de conditie van het kind ernstiger is. Toch zijn er inmiddels enkele aanwijzingen dat ernstige bijwerkingen inderdaad vaker bij ongeregistreerde toepassing optreden<sup>19,21</sup>.

Zelfs als bijwerkingen van een bepaald middel te vermijden zijn, omdat er betere alternatieven voor kinderen beschikbaar zijn gekomen, blijven artsen het vaak voorschrijven. Een recent voorbeeld uit ons land is het middel dectropine voor de symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische bronchitis. Het is in 1962 in ons land geregistreerd, maar niet voor gebruik bij kinderen. Een onderzoek bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 10 jaar, gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift van Geneeskunde in 1992, bracht ernstige bijwerkingen aan het licht, zoals hallucinatie, agitatie, agressie, angst en andere neuropsychiatrische stoornissen<sup>22</sup>. Het middel werd daarop geschrapt uit de richtlijnen voor de behandeling van kinderen met astma. Het gebruik bij kinderen is inder-

daad afgenomen, maar nog niet verdwenen<sup>3,23</sup>. De implementatie van dit soort belangrijke empirische gegevens laat te wensen over.

---

### 3.5 De praktijk van het voorschrijven aan kinderen

Expliciete, wetenschappelijk goed onderbouwde documentatie van de geneesmiddelen die kinderen krijgen, is beperkt. Meestal maakt een arts zelf of in overleg met collega's, zijn keuze en neemt beslissingen over dosering en toediening. Daarbij kan hij gebruik maken van andere bronnen, zoals:

- *Gegevens over doseringen voor volwassenen*. Deze bieden weinig houvast omdat domweg extrapoleren van die gegevens vanuit de veronderstelling dat kinderen 'kleine volwassenen' zijn, onjuist is<sup>24,25</sup>. Mogelijke gevolgen zijn schade door te hoge dosering of uitblijven van effect door te lage dosering<sup>25,26</sup>. De verhouding tussen lichaamsoppervlak en volume is bij kinderen veel groter, hun metabolisme is anders en ze zijn in de groei. Vaststellen van de juiste dosering zou gebaseerd moeten zijn op onderzoek naar het gedrag in het lichaam van dat specifieke middel bij kinderen in de leeftijdsklasse waartoe het patiëntje in kwestie behoort. Ook zijn de beschikbare vorm en dosis zelden geschikt voor kleine kinderen. Het domweg halveren van pillen blijkt bijvoorbeeld tot grote variatie in de dosis te leiden<sup>27</sup>.
- *Medische literatuur*. De kwaliteit van het gepubliceerde onderzoek bij kinderen laat te wensen over. Inadequate proefopzet, onvolledige documentatie, onjuiste toepassing van statistische analysemethoden, te kleine aantallen en beperkte onderverdeling in leeftijdsgroepen zijn eerder regel dan uitzondering. Bij kritische beschouwing blijken de conclusies vaak niet verdedigbaar<sup>28</sup>.
- *Lokale richtlijnen*. Ziekenhuizen ontwikkelen dikwijls zelf richtlijnen en formularia voor kinderen, zich daarbij baserend op een combinatie van wetenschappelijke literatuur en ter plaatse opgedane praktijkervaring.

Laatstgenoemde optie is veruit te verkiezen boven de individuele aanpak. Nog beter is het de bestaande praktijkervaring te bundelen in ziekenhuisoverstijgende, landelijke richtlijnen. Het *Medicines for children* formularium in het Verenigd Koninkrijk is hiervan een voorbeeld<sup>29</sup>. In Nederland wil de Vereniging Ggz dit stramien volgen. Het plan is om via landelijke monitoring van voorschrijfgedrag te komen tot één landelijk formularium voor geneesmiddelen voor kinderen binnen de geestelijke gezondheidszorg<sup>30</sup>. Hoe zinnig deze initiatieven ook zijn, gebundelde praktijkervaring is een te smalle basis voor een werkelijk veilig en

doelmatig voorschrijfbeleid. Dat is alleen bereikbaar door de combinatie van adequaat wetenschappelijk onderzoek bij kinderen en praktijkervaring.

---

### 3.6 Analyse van het College voor zorgverzekeringen (CvZ)

Het wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek bij kinderen blijft, zoals gezegd, ver achter bij de behoefte. Volgens een vorig jaar gepubliceerde analyse het CvZ zijn de vijf dringendste knelpunten<sup>31</sup>:

- gebrek aan financiële middelen voor klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen
- gebrek aan kennis over geneesmiddelen die daadwerkelijk bij kinderen worden toegepast of die wellicht in de toekomst bij kinderen toepassing vinden
- gebrekkige verspreiding van kennis over farmacotherapie voor kinderen
- onvoldoende registratie van praktijkervaringen van artsen
- gebrek aan basale kennis over de wijze waarop geneesmiddelen zich in het kinderlichaam gedragen (farmacologie, farmacokinetiek).

Op basis van zijn analyse beveelt het CvZ aan:

- de oprichting door VWS van een kenniscentrum voor zowel inhoud als beleid
- een pleidooi van de Nederlandse overheid bij de EU voor regelgeving die de industrie aanzet tot de uitvoering van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen
- uitbreiding van geneesmiddelspecifieke informatie in het Farmacotherapeutisch Kompas over kindertoepassingen
- ordening naar bewijskracht (*level of evidence*) van de wetenschappelijke kennis
- meer inzet van publieke middelen voor geneesmiddelenonderzoek bij kinderen
- te behalen gezondheidswinst als leidend principe te gebruiken voor het vaststellen van onderzoeksprioriteiten.

De commissie onderstreept het belang van dit rapport. Zij onderschrijft de conclusies en beschouwt de aanbevelingen als een goede stap op weg naar een betere onderbouwing van het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen.

---

### 3.7 Deelname van kinderen aan onderzoek

Een belangrijk punt, naast de aspecten waarvoor het CvZ aandacht vraagt, is de daad-werkelijke deelname van kinderen aan geneesmiddelenonderzoek. Daarvoor moeten de ouders toestemming geven; kinderen van twaalf jaar en ouder hebben hierin ook zelf een stem. Van nature bestaat er bij ouders een zekere terughoudendheid: kinderen zijn extra kwetsbaar vanwege de fysiologische en emotionele ontwikkeling waarin ze verkeren en het is hun rol om het kind te beschermen tegen onnodige risico's. Ook als samenleving vinden we intuïtief dat kinderen niet zomaar als 'proefkonijnen' mogen dienen voor allerlei ingrepen ter wille van de vooruitgang. Daarom heeft de wetgever strenge eisen gesteld aan medisch wetenschappelijk onderzoek met kinderen<sup>32,33</sup>. Het onderzoek moet mede aan het kind zelf ten goede kunnen komen. Als dat niet zo is, is het verboden, behalve als het onderzoek betreft dat uitsluitend bij kinderen kan worden gedaan en waarvan de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn.

In het geval van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen zal het in de regel gaan om onderzoek dat ook aan het kind zelf ten goede kan komen. Dat neemt niet weg dat kinderen in de interventiegroep zekere risico's lopen die nu eenmaal voortvloeien uit het feit dat het middel of de dosering ervan nog niet bij leeftijdgenoten is getest. Het alternatief is geneesmiddelen uitproberen bij individuele kinderen. Dat is wat nu in de praktijk vaak gebeurt. In zekere zin betekent de toediening van zo'n geneesmiddel steeds opnieuw een experiment, maar dan slecht opgezet, met een omvang van N=1 en zonder controlegroep. Terwijl kinderen in deze situatie ook worden blootgesteld aan onvoldoende geteste middelen, worden ouders lang niet altijd geïnformeerd over het experimentele karakter van de medicatie en wordt hun toestemming voor het 'experiment' niet gevraagd. Vanuit dit gezichtspunt is de wetenschappelijke aanpak veruit te verkiezen boven de individuele. Bovendien is wetenschappelijk onderzoek bij groepen kinderen betrouwbaarder doordat men systematisch te werk gaat en kan controleren voor leeftijd en voor placebo-effecten.

Maar hoe overtuigend de voordelen van goed opgezet wetenschappelijk onderzoek ook zijn, de uitvoering ervan in de praktijk kent belemmeringen, alleen al omdat de arts-onderzoeker de ouders deelgenoot moet maken van de onzekerheden waarmee het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen gepaard gaat. Artsen vinden het niet altijd makkelijk die onzekerheid uit te spreken. En bij ouders bestaat de – invoelbare – neiging om 'nee' te zeggen tegen deelname van hun kind aan wetenschappelijk onderzoek waaraan risico's, hoe

klein ook, zijn verbonden<sup>34</sup>. In de praktijk zijn ouders overigens doorgaans wel bereid hun toestemming te geven, mits zij goede voorlichting krijgen.

Om de noodzakelijke inhaalslag in het klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen te doen slagen, zal dan ook terdege aandacht besteed moeten worden aan de kwaliteit van de informatieverstrekking en de counseling. Dat is een lastige taak. Het primaire belang van deelname is immers de ontwikkeling van de juiste medicatie voor *toekomstige* patiëntjes, ook in het geval er een therapeutisch belang voor het kind zelf is. Ouders moeten dat weten om een weloverwogen beslissing te kunnen nemen. Dat sluit overigens niet uit dat zij in hun afweging het maatschappelijke belang van het onderzoek betrekken. Het is ook legitiem hun te vragen dat te doen, onder de voorwaarde dat morele druk of drang de vrijwilligheid van de ouderlijke beslissing niet ondermijnt.

Het eist veel van de communicatievaardigheid van artsen om aan deze verschillende aspecten recht te doen. Het is ook niet eenvoudig om ouders bijvoorbeeld eerst te moeten uitleggen dat het gaat om een nieuwe, mogelijk waardevolle therapie voor hun kind om daar vervolgens aan te moeten toevoegen dat de opzet van het onderzoek met zich meebrengt dat hun kind ook in de controlegroep terecht kan komen, en dan een placebo- of standaardbehandeling krijgt<sup>35</sup>. Het is zeker mogelijk dat aan de ouders uit te leggen, maar het moet wel zorgvuldig gebeuren door artsen die daarin getraind zijn. Ook het op een verantwoorde manier betrekken van (oudere) kinderen bij beslissingen over deelname aan klinisch geneesmiddelenonderzoek vergt bijzondere vaardigheden die geleerd moeten worden<sup>36</sup>. Expliciete aandacht voor deze communicatieve aspecten in de opleiding en training zou een belangrijk onderdeel moeten zijn van de noodzakelijke inspanningen ter bevordering van het wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek bij kinderen.

---

### 3.8 Conclusies en aanbevelingen

De toepassing van geneesmiddelen bij kinderen is niet optimaal. Veel van de middelen die zij krijgen, zijn niet systematisch onderzocht bij leeftijdgenoten. De commissie onderschrijft de conclusies en aanbevelingen van het CvZ om te komen tot een beter onderbouwd geneesmiddelenbeleid voor kinderen. Zij tekent daarbij aan dat bereidheid van ouders en kinderen tot deelname aan wetenschappelijk onderzoek een noodzakelijke voorwaarde is om de beoogde verbeteringen te bereiken. De commissie acht in dit verband expliciete aandacht voor scholing van (kinder)artsen inzake informatieverstrekking en counseling van cruciaal belang.

---

---

## Literatuur

- 1 Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999; 104: 607-609.
- 2 Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. A quiet frontier. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 1-9.
- 3 't Jong. Unlicensed and off-label drug use in children [dissertation]. Erasmus Universiteit Rotterdam; 2002.
- 4 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108: 1089-1093.
- 5 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000; 343: 1125.
- 6 't Jong GW, Van Der Linden PD, Bakker EM, Van Der LN, Eland IA, Stricker BH et al. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 293-297.
- 7 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002; 324: 1313-1314.
- 8 't Jong GW, Eland IA, Stricker BH, Anker J.N.van de. Information for paediatric use of medicines in a product information compendium. *Paediatr Perinat Drug Ther* 2001; 4: 1-4.
- 9 Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
- 10 Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 491-499.
- 11 Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ et al. Metabolic acidosis in fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 304: 613-616.
- 12 Donat JF, Bocchini JA, Jr., Gonzalez E, Schwendimann RN. Valproic acid and fatal hepatitis. *Neurology* 1979; 29: 273-274.
- 13 Dreifuss FE. Fatal liver failure in children on valproate. *Lancet* 1987; 1: 47-48.
- 14 Starko KM, Mullick FG. Hepatic and cerebral pathology findings in children with fatal salicylate intoxication: further evidence for a causal relation between salicylate and Reye's syndrome. *Lancet* 1983; 1: 326-329.
- 15 Sutherland J. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *Am J Dis Child* 1959; 97: 761-767.
- 16 Menon PA, Thach BT, Smith CH, Landt M, Roberts JL, Hillman RE et al. Benzyl alcohol toxicity in a neonatal intensive care unit. Incidence, symptomatology, and mortality. *Am J Perinatol* 1984; 1: 288-292.
- 17 Lovejoy FH, Jr. Fatal benzyl alcohol poisoning in neonatal intensive care units. A new concern for pediatricians. *Am J Dis Child* 1982; 136: 974-975.
- 18 McBride W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;(ii): 1358.



- 19 Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965-968.
- 20 Gill AM, Leach HJ, Hughes J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatr* 1995; 84: 438-441.
- 21 Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported Adverse Drug Events in Infants and Children Under 2 Years of Age. *Pediatrics* 2002; 110: e53.
- 22 Stricker BH, Prins AM, Schilte PP. [Serious psychological side effect in children taking high doses of depropine]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1362-1365.
- 23 Schirm E, Gebben HJ, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. [Depropine still prescribed for 0-4 year olds]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 2409-2411.
- 24 Moore P. Children are not small adults. *Lancet* 1998; 352: 630.
- 25 Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics* 1999; 104: 593-597.
- 26 Nahata MC. Pediatric drug formulations: challenges and potential solutions. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 247-249.
- 27 Horn L.W., Kuhn R.J. , Kanga J.F. Evaluation of the reproducibility of tablet splitting to provide accurate doses for the pediatric population. *J Pediatr Pharmacy Pract* 1999; 48: 1205-1210.
- 28 Moss RL, Henry MC, Dimmitt RA, Rangel S, Geraghty N, Skarsgard ED. The role of prospective randomized clinical trials in pediatric surgery: state of the art? *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1182-1186.
- 29 The Royal College of Paediatrics and Child Health: Medicines for Children. Hants, United Kingdom: B&MBC Books Ltd; 1999.
- 30 GGZ Nederland. Een transparant medicatiebeleid in de Kinder- en Jeugdpsychiatrie. Utrecht: GGZ Nederland; 2002; 2002-190.
- 31 College voor zorgverzekeringen. Geneesmiddelen bij kinderen: knelpunten en oplossingen. Amstelveen: CVZ; 2002; 125.
- 32 Eerste Kamer. Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. 1997. Den Haag, Sdu Uitgevers. vergaderjaar 1997-1998, 22588, nr. 18.
- 33 Tweede Kamer. Wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ter implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG inzake de toepassing van de goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen). 2003. Den Haag, Sdu Uitgevers. vergaderjaar 2002-2003, 28 804, nrs. 1-3.
- 34 Walson PD. Patient recruitment: US perspective. *Pediatrics* 1999; 104: 619-622.
- 35 Eden OB. Informed consent. Consent difficult in paediatric oncology. *BMJ* 1994; 308: 272.
- 36 Sutcliffe AG. Testing new pharmaceutical products in children. *BMJ* 2003; 326: 64-65.
-

