



Geneesmiddelen in de kinderdermatologie

T.M. van der Zanden^{1,2,3}, S.G.M.A. Pasmans⁴, S.N. de Wildt^{2,3,5}

Veel dermatologische geneesmiddelen zijn niet of maar deels geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Het Kinderformularium heeft voor deze geneesmiddelen doseeradviezen opgesteld op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur, klinische ervaring en consensus, alsmede kindspecifieke informatie over veiligheid.

Kinderen zijn geen kleine volwassenen. Dat lijkt een open deur, maar gaat zeker op voor de werking en veiligheid van geneesmiddelen. [1] Door leeftijdgerelateerde veranderingen in de processen die opname en uitscheiding van medicijnen bepalen, zoals metabolisme, lichaamssamenstelling en nierfunctie, kunnen geneesmiddelendoseringen niet automatisch van volwassenen naar kinderen geëxtrapoleerd worden. Sommige kinderen zullen hierdoor een te hoge dosis krijgen, met risico op toxiciteit. Anderen krijgen een te lage dosis, met risico op therapiefalen.

Dit geldt ook voor de huid. De huid beslaat 13% van het totale lichaamsgewicht van te vroeg geboren baby's ten opzichte van 3% bij volwassenen. Het stratum corneum is volledig ontwikkeld bij een zwangerschapsduur van 30-37 weken. In de eerste weken na de geboorte past de huid zich aan de extruteriene omgeving door verdere maturatie van de huidstructuur en functies. De barrièrefunctie van de huid, de hydratatie van het stratum corneum en de zuurtegraad van de huid is volledig ontwikkeld bij een postnatale leeftijd van 2-4 weken voor zowel à terme als de meeste prematuur geboren kinderen. Alleen bij extreem vroeg geboren prematuren neonaten (zwangerschapsduur 23-25 weken) duurt de ontwikkeling van de barrièrefunctie langer. De microcirculatie van de huid ontwikkelt zich verder tot 14-17 weken na de geboorte. [2] Ondanks deze leeftijdgerelateerde verschillen ontbreken duidelijke aanwijzingen over hoe het dermatologische geneesmiddel toegepast moet worden bij kinderen in de verschillende leeftijdsgroepen in de officiële productinformatie. De registratiestatus van de meest gebruikte dermatologische middelen bij kinderen staan in de tabel.

In Nederland mag een geneesmiddel pas op de markt worden gebracht nadat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of de Europese Medicines Agency (EMA) heeft vastgesteld dat het geneesmiddel werkzaam en veilig is voor de toepassing waarvoor de fabrikant het geneesmiddel heeft bedoeld.

Deze geregistreerde toepassing wordt door de fabrikant beschreven in de *Summary of Product Characteristics* (SmPC). Totdat in 2007 op Europees niveau de *Paediatric Regulation* [3] in werking trad, waren fabrikanten niet verplicht hun geneesmiddelen ook te onderzoeken bij kinderen en dus zijn de meeste geneesmiddelen niet geregistreerd voor toepassing bij kinderen. De oorzaak hiervan was tweeledig: enerzijds is de farmaceutische industrie matig geïnteresseerd in het doen van onderzoek in deze kwetsbare groep patiënten vanwege de hoge kosten, beperkte revenuen en verwachte hogere risico's bij deze kwetsbare populatie. Anderzijds werd het doen van onderzoek bij kinderen gehinderd door vermeende ethische beperkingen en methodologische problemen. Dit heeft tot gevolg dat de hoeveelheid informatie over het gebruik van een geneesmiddel bij kinderen beperkt is en het lastiger is om een zorgvuldige afweging te maken tussen werkzaamheid en veiligheid (schadelijkheid), zoals dat wel gebruikelijk is voor geregistreerde geneesmiddelen bij volwassenen. Alle toepassingen die niet in de SmPC staan beschreven - te denken aan andere indicaties, andere leeftijdsgroepen, maar ook andere toedieningswegen en doseringen worden aangeduid met off-label gebruik. Afhankelijk van de setting - eerste lijn, algemeen ziekenhuis of academisch ziekenhuis - is 9% tot 78,7% van alle voorschriften aan kinderen [4,5] off-label. Er zijn aanwijzingen dat off-label gebruik kinderen blootstelt aan grotere risico's en nadelige effecten dan bij gebruik van geneesmiddelen in overeenstemming met de productregistratie, met name door frequent over- en onderdosereren. [6] Ook voor middelen die worden toegepast bij kinderen met huidproblemen geldt dat het merendeel van deze middelen off-label gebruikt wordt (tabel). In het geval van de toepassing van systemische middelen bij kinderen zijn deze middelen soms wel geregistreerd voor toepassing bij *kinderen*, maar niet voor de specifieke dermatologische toepassing bijvoorbeeld bij ernstig constitutioneel eczeem of psoriasis.

¹ Afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

² Afdeling Farmacologie en Toxicologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Nederlands kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen, Den Haag

⁴ Afdeling Kinderdermatologie, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

⁵ Afdeling Kinder-Intensive Care, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Tabel. Registratiestatus van geneesmiddelen die in de kinderdermatologie worden toegepast.

Lokale therapie	Registratie status in Nederland*		
Ciclopirox	Off-label	Adapaleen	Acne vulgaris: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label
Clotrimazol	Dermatomyosen: off-label Vaginale schimmelinfecties: < 16 jaar: off-label ≥ 16 jaar: on-label	Adapaleen + benzoylperoxide	Acne vulgaris: < 9 jaar: off-label ≥ 9 jaar: on-label
Griseofulvine	Niet-geregistreerd in NL (unlicensed)	Benzoylperoxide	Off-label
Ketoconazol	Shampoo: off-label Crème: off-label	Clindamycine + benzoylperoxide	Acne Vulgaris: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label
Miconazol	Off-label	Eythromycine	Acne Vulgaris: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label
Salicylzuur	Hyperkeratose: off-label Wratten (Formule W): 4.4 Voorzichtig gebruiken bij kinderen jonger dan 4 jaar.	Tretinoïne + clinda	Acne vulgaris met comedonen: < 12 jaar: off-label > 12 jaar: on-label
Seleensulfide	Off-label	Tretinoïne	Off-label
Sulconazol	Huidmyosen, veroorzaakt door schimmels: < 6 jaar: off-label ≥ 6 jaar: on-label	Koolteer	Psoriasis en seborroïsch eczeem (hoofd) huid: Kinderen ¹ : on-label
Terbinafine	Dermatomyosen: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label	Pimecrolimus	Atopische dermatitis: < 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar on-label
Fusidinezuur	On-label	Tacrolimus	Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen onvoldoende reagerend op conventionele therapie < 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar: on-label
Mupirocine	On-label	Systemische therapie	
Zilverulfadiazine	On-label	Azathioprine	Kinderen ¹ : Auto-immuunziekten (juvenile idiopathische artritis, Inflammatoire darmziekten): on-label Profylaxe transplantatafstoting: on-label Constitutioneel eczeem, psoriasis: off-label
Betameton-17-valeraat	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: < 1 jaar: off-label ≥ 1 jaar: on-label	Ciclosporine	Transplantatie, nefrotisch syndroom: < 1 jaar: off-label ≥ 1 jaar: on-label Andere indicaties: off-label
Clobetasol	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: < 1 jaar: off-label ≥ 1 jaar: on-label Phimosi: off-label	Methotrexaat	Oncologische aandoeningen: on-label JIA: on-label M.Crohn: off-label Juvenile dermatomyositis: off-label Psoriasis: off-label
Clobetason	Ontstekings- en pruritis verschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: (Jonge) kinderen¹: on-label	Mycofenolaatmofetil	Niertransplantatie: < 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar: on-label Profylaxe transplantatieziekte na stamcel transplantatie: off-label
Desoximetason	Off-label ²	Prednisolon	< 1 jaar: off-label ≥ 1 jaar: on-label
Flumetason + salicylzuur	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: Kinderen ¹ : on-label	Terbinafine	< 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar on-label
Fluticason	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: < 3 mnd: off-label ≥ 3 mnd: on-label	Alitretinoïne	Off-label
Hydrocortison	Off-label ²	Isotretinoïne	Ernstige vormen van acne: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label
Miconazol + hydrocortison	Off-label ²		
Mometason	< 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar: on-label		
Triamcinolonacetonide	Off-label ²		

* Toepassing is gedefinieerd als on-label wanneer rubriek 4.1 (indicatie) of 4.2 (dosering) van de SmPC de toepassing bij kinderen beschrijft.

1: Leeftijd niet nader gespecificeerd.

2: Voor topicaal gebruikte corticosteroiden vermelden de verschillende SmPC's in rubriek 4.4 dat bij kinderen voorzichtigheid geboden is bij de toepassing op grote oppervlakken. Bij kinderen kan remming van de bijnierschorsfunctie vrij snel optreden. Bovendien kan bij hen afscheiding van groeihormonen worden onderdrukt. Het verdient daarom aanbeveling om, wanneer langdurige behandeling noodzakelijk is, regelmatig lengte en gewicht te controleren, alsmede de plasmacortisolspiegel te bepalen.

Artikel 68 van de geneesmiddelenwet stelt dat off-label voorschrijven alleen verantwoord is wanneer dit off-label gebruik is opgenomen in door de beroepsgroep erkende standaarden of protocollen.

Het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) is in 2005 opgericht met als doel verbreding en verspreiding van kennis op gebied van geneesmiddelen-gebruik bij kinderen te realiseren. Hiertoe is in 2008 het landelijke Kinderformularium (www.kinderformularium.nl) gelanceerd. [7] Het Kinderformularium bundelt bestaande wetenschappelijke kennis over toepassing van geneesmiddelen bij kinderen aangevuld met expert opinie en maakt voor geneesmiddelen die niet geregistreerd zijn voor toepassing bij kinderen alsnog de afweging tussen werkzaamheid en veiligheid, leidend tot doseeradviezen (zie kader). Het Kinderformularium verschaft zodoende helderheid over de wetenschappelijke basis van off-label geneesmiddelengebruik voor kinderen, zorgt voor uniformiteit in voorschrijfgedrag, maakt farmacotherapie aan kinderen controleerbaar en verbetert daardoor de medicatieveiligheid.

Door het Kinderformularium kunnen voorschrijvers op praktische wijze voldoen aan een van de voorwaarden van artikel 68 van de Geneesmiddelenwet [8] inzake off-label voorschrijven. Dit artikel stelt dat off-label voorschrijven alleen verantwoord is wanneer dit off-label gebruik is opgenomen in door de beroepsgroep erkende standaarden of protocollen. Bij het ontbreken van een erkende standaard dient de voorschrijver bij IEDER off-label voorschrift in overleg te treden met een apotheker om de rationale voor het voorschrift te achterhalen. Deze laatstgenoemde mogelijkheid om binnen de juridische kaders van de geneesmiddelenwet verantwoord off-label voor te schrijven zou in de dagelijkse praktijk een tijdrovende, kostbare en onwerkbaar situatie creëren voor artsen betrokken bij de zorg voor kinderen en (ziekenhuis)apotheker. Omdat het Kinderformularium de wetenschappelijke rationale voor off-label toepassing van geneesmiddelen bij kinderen beschrijft, hebben de KNMP, NVK, NVZA en de NVDV het Kinderformularium erkend als richtlijn voor het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen.

Op apotheek.nl kunnen ouders en kinderen vanaf twaalf jaar nalezen of geneesmiddelen die niet geregistreerd zijn voor kinderen veilig kunnen worden gebruikt door kinderen.

CONCLUSIES

Veel dermatologische geneesmiddelen zijn niet of maar deels geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Het kinderformularium heeft voor deze geneesmiddelen doseeradviezen opgesteld, alsmede kindspecifieke informatie over veiligheid. Het kinderformularium ondersteunt zodoende de beroepsgroep bij het off-label voorschrijven van geneesmiddelen.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

Werkwijze samenstelling doseeradviezen

Door middel van een protocollair vastgestelde zoekstrategie in de wetenschappelijk literatuur wordt beoogd de volgende vragen te beantwoorden:

- Wat is de effectieve en veilige dosering van het geneesmiddel voor verschillende leeftijdscategorieën, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen verschillende toedieningsvormen en leeftijdsgroepen?
- Welke farmacokinetische aspecten zijn beschreven?
- Welke bijwerkingen bij kinderen worden beschreven?
- Welke contra-indicaties bij kinderen worden beschreven?
- Welke waarschuwingen en voorzorgen (monitoring) rondom het gebruik van het middel bij kinderen worden beschreven?

SAMENVATTING

Veel dermatologische geneesmiddelen zijn niet of maar deels geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Het Kinderformularium heeft voor deze geneesmiddelen doseeradviezen opgesteld op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur, klinische ervaring en consensus, alsmede kindspecifieke informatie over veiligheid. Het Kinderformularium ondersteunt zodoende de beroepsgroep bij het off-label voorschrijven van geneesmiddelen.

TREFWOORDEN

kinderdermatologie – farmacotherapie – off-label gebruik – kinderformularium

SUMMARY

Many drugs used in children with skin problems are not registered for use in children. The Dutch Pediatric Formulary provides dosing guidance on these drugs based on available scientific literature, clinical experience and consensus. In addition, specific information on safety aspects of use in children is provided.

KEYWORDS

paediatric dermatology – pharmacotherapy – off-label use – paediatric drug formulary

CORRESPONDENTIEADRES

Tjitske van der Zanden

E-mail: t.vanderzanden@erasmusmc.nl