

Streven naar fundamentele kennis moet leidend zijn



Over de relatie tussen het farmaceutisch ontwerp van een geneesmiddel en de uitkomsten bij kinderen is weinig bekend. Uit onderzoek van de auteurs blijkt dat een 4 mm-tablet en een siroop(oplossing) de voorkeur hebben van kinderen. Dit is deel twee in een serie over kindvriendelijke geneesmiddelen, naar aanleiding van het promotie-onderzoek van apotheker Diana van Riet.

Auteurs **Diana van Riet-Nales**, **Alfred Schobben**, **Toine Egberts** en **Karin Rademaker**

Kinderen zijn geen kleine volwassenen. Dit betekent dat kinderdoseringen niet eenvoudig kunnen worden vastgesteld op basis van de leeftijd, het lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak van een kind. De werkzaamheid en risico's van de meeste geneesmiddelen moeten daarom ook bij kinderen zelf worden onderzocht [1]. Daarnaast moet ook het farmaceutisch ontwerp van een geneesmiddel zo veel mogelijk worden toegesneden op de leeftijd van de kinderen waarvoor het is bestemd en de omstandigheden waaronder het zal worden gebruikt [2]. Pasgeborenen en zuigelingen kunnen immers geen capsules slikken, jonge kinderen zullen vieze drankjes al snel uitspugen en ouders kunnen gebruiksinstructies verkeerd interpreteren. Vanzelfsprekend moet bij het farmaceutisch ontwerp daarnaast ook rekening worden gehouden met zaken als de benodigde flexibiliteit in dosering, de veiligheid van de hulpstoffen, de technische complexiteit van de bereiding en de kosten. De ontwikkeling van een kindergeneesmiddel vraagt dan ook om een holistische benadering. Daarbij is kennis over de relatie tussen de farmaceutische aspecten, die samen het farmaceutisch ontwerp van het geneesmiddel bepalen, en de uitkomsten bij patiënten essentieel [3].

Onderzoek bij kinderen

In 2009 is onderzocht welke informatie beschikbaar was in de open literatuur (*Medline*, *Embase* en *Cochrane*) over de relatie tussen

een aspect van het farmaceutisch ontwerp van een geneesmiddel en de uitkomsten bij kinderen. Daarbij werd op systematische wijze gezocht naar vergelijkende studies die waren uitgevoerd bij minimaal tien kinderen jonger dan 18 jaar. Bijvoorbeeld een studie naar de voorkeur van kinderen voor een antibioticum van merk A of van merk B, of een studie naar de klinische effectiviteit bij kinderen van een *immediate* en *extended release*-tablet.

De farmaceutische ontwerpaspecten werden gegroepeerd in drie categorieën en de uitkomstmaten bij kinderen in zes categorieën. 94 publicaties werden gevonden die in totaal 176 relaties beschreven (zie de tabel). Bijna de helft (43%) van de studies betrof onderzoek in een groep van meer dan honderd kinderen. De meeste studies waren uitgevoerd bij kinderen van 2 tot 5 jaar oud (55% tot 69%), terwijl het aandeel studies bij pasgeborenen veel lager was (3%). Er was een redelijk verschil in het aandeel van de studies dat was uitgevoerd in de Verenigde Staten en Canada (51%) en die in Europa (29%). Slechts twee studies hadden een goede methodologische kwaliteit (Jadad-score 4 of 5).

Marketing

Over de relatie tussen het farmaceutisch ontwerp van een geneesmiddel en de uitkomsten bij kinderen is dus nog maar weinig bekend. Daarnaast richt de beperkte kennis zich vooral op een aantal typen relaties. Het voor 2009 uitgevoerde onderzoek lijkt dan ook

**MINITABLET
GOED
ALTERNATIEF
VOOR POEDER,
SUSPENSIE EN
SIROOP**

meer ingegeven door marketing dan door de wens om fundamentele kennis te genereren over de farmaceutische ontwikkeling van een kindergeneesmiddel. Nieuwe publicaties in de internationale literatuur over onder meer minitabellen en de veiligheid van hulpstoffen bij kinderen wijzen erop dat dit niet langer het geval is.

Dit systematische literatuuronderzoek maakt duidelijk welke kennis in 2009 voorhanden was. Daarmee werd de beschikbare kennis enerzijds gemakkelijker toegankelijk gemaakt voor het publiek, terwijl anderzijds duidelijk werd op welke terreinen nieuw onderzoek het meest zou bijdragen aan het vullen van kennislacunes.

De resultaten van dit literatuuronderzoek kunnen daarmee ook worden beschouwd als een nulpuntmeting van de indirecte bijdrage van de Europese Kinderverordening aan het genereren van fundamentele kennis over de invloed van het farmaceutisch ontwerp van een kindergeneesmiddel op de doelmatige toepassing ervan.

Poeder, suspensie of siroop

De resultaten van het systematische literatuuronderzoek waren voor ons aanleiding tot nader fundamenteel onderzoek naar de relatie tussen de toedieningsvorm en de acceptatie van en voorkeur door kinderen en ouders. Bij dit onderzoek werden drie toedieningsvormen die vaak bij jonge kinderen worden toegepast met elkaar vergeleken: poeder, suspensie en siroop. Met daarnaast ook een 4 mm-tablet (minitab), een toedieningsvorm die nog niet als geneesmiddel bij kinderen wordt toegepast, maar al wel als vitaminepreparaat voor kinderen in de handel is.

De methode en resultaten van dit onderzoek

zijn al eerder beschreven in het *Pharmaceutisch Weekblad* van 21 augustus 2013. Kort samengevat werd de ouders gevraagd de vier placeboformuleringen ieder twee keer op dezelfde dag thuis aan hun kind aan te bieden zonder het kind daarbij onder druk te zetten. Vervolgens werd de ouder(s) gevraagd daarover een aantal gegevens in een dagboekje te noteren, zoals de leeftijd van het kind, de acceptatie van het kind zoals ingeschat door de ouders op een 10 cm horizontale schaal (VAS-score), het resultaat van de inname (wel, deels, niet doorgeslikt), de voorkeur van het kind zoals ingeschat door de ouder(s) en de voorkeur van de ouder(s) zelf.

Nieuwe toedieningsvormen

Uit de resultaten bleek dat de kleine tablet het beste werd geaccepteerd en ook de voorkeur had van de kinderen en hun ouders [4]. Wij vinden, in tegenstelling tot wat eerder is gesuggereerd, dat dit onderzoek onvoldoende is om te stellen dat de farmaceutische bedrijven alleen nog geneesmiddelen in de vorm van minitabellen of een siroop zouden moeten ontwikkelen. In bepaalde, specifieke gevallen kan een poeder of suspensie wel degelijk de beste benadering zijn.

Daarnaast is het belangrijk om de innovatie van nieuwe toedieningsvormen voor kinderen niet te belemmeren door het stellen van strakke regels. Omdat geen enkele van de vier onderzochte toedieningsvormen door alle kinderen volledig werd ingenomen en omdat kinderen die één bepaalde vorm niet wilden innemen vaak nog wel een andere vorm wilden innemen, zien wij liever dat de bedrijven de ontwikkeling van twee essentieel verschillende vormen naast elkaar overwegen, zodat er per kind een keuze te maken is. ■



JONGE KINDEREN ZULLEN VIEZE DRANKJES SNEL WILLEN UITSPUGEN.

BELEMMER DE INNOVATIE NIET MET TE STRAKKE REGELS

Zie voor de literatuurreferenties en de werkplekken van de auteurs: pw.nl.

RELATIE TUSSEN FARMACEUTISCH ONTWERP EN EEN GENEESMIDDEL EN DE UITKOMSTEN BIJ PATIËNTEN

uitkomstmaat bij kinderen	farmaceutisch ontwerpaspect			
	formulering, toedieningsvorm	toedieningsroute, doseringsfrequentie	verpakking, hulpmiddel, gebruiksinstructie	alle ontwerpaspecten
patiëntacceptatie	38 (45%)	5 (6%)	1 (7%)	44 (25%)
voorkeur patiënten	19 (22%)	4 (5%)	0	23 (13%)
adherence	11 (13%)	15 (19%)	6 (43%)	32 (18%)
klinische effectiviteit	8 (9%)	31 (40%)	2 (14%)	41 (23%)
bijwerkingen en tolerantie	8 (9%)	22 (29%)	0	30 (17%)
toedieningsfouten	1 (1%)	0	5 (36%)	6 (3%)
totaal	85 (100%)	77 (100%)	14 (100%)	176 (100%)

Literatuur

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England journal of medicine*. 2003;349(12):1157-67.
2. Sam T, Ernest TB, Walsh J, Williams JL. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – an application for paediatric dosage form selection. *International journal of pharmaceutics*. 2012;435(2):115-23.
3. Van Riet-Nales DA. Child Friendly Medicines – availability, pharmaceutical design, usability and patient outcomes. Zie http://issuu.com/gildeprintdrukkerijen/docs/proefschrift_riet-nales. 2014.
4. Van Riet-Nales DA, de Neef BJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(9):725-31.

Werkplekken auteurs:

Diana A. van Riet-Nales is verbonden aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, afdeling Chemisch Farmaceutische Beoordelingen (voorheen RIVM). Alfred F.A.M. Schobben is collegelid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Toine C.G. Egberts is verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Klinische Farmacie. De drie genoemde auteurs zijn alle drie verbonden aan de Universiteit Utrecht, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacologie. Karin M.A. Rademaker is verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Klinische Farmacie. De laatste drie auteurs vormden de begeleidingscommissie van het promotieonderzoek van Van Riet.