Interview

#farmacologie, kindergeneeskunde

TEKST: ANNE VAN KESSEL **BEELD:** BERT BEELEN

THEMA FARMA

‘KINDEREN ZIJN GEEN KLEINE VOLWASSENEN’

Iets meer dan de helft van de 500 medicijnen die artsen in Nederland aan kinderen voorschrijven, is daadwerkelijk geregistreerd voor deze doelgroep. De andere helft wordt off-label voorgeschreven. **Saskia de Wildt** wil dat veranderen. Dat doet ze als wetenschapper, als arts en als directeur van het Kinderformularium.

‘Ik ben snel verveeld. Ik combineer heel bewust mijn baan op de IC met onderzoek en het werk als directeur bij het Kinderformularium [een soort Farmacotherapeutisch kompas voor kinderen, red.]’ zegt Saskia de Wildt, hoogleraar klinische farmacologie aan het Radboudumc in Nijmegen. ‘Mijn werk op de kinder-IC laat bovendien zien waar ik het andere werk voor doe. Het is enorm bevredigend om iets voor de ouders te kunnen betekenen. Tegelijkertijd kan ik dat niet fulltime; dat is emotioneel te zwaar en je maakt alleen op individueel niveau een verschil, niet voor het geheel. Bij mijn onderzoek en bij het formularium doe ik dat wel. Ik heb ze alle drie nodig.’

Die combinatie ontstond al vroeg in haar loopbaan. Om extra kans te maken op een opleidingsplek bij kindergeneeskunde, deed De Wildt tijdens haar studie een onderzoeksstage in Canada gericht op medicijnopname in de nieren van kinderen. Ze was van plan drie maanden te gaan. Het werden er dertien. ‘Toen wist ik dat ik kliniek en onderzoek wilde combineren.’ Tijdens haar promotie in het Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis onderzocht ze bij kinderen de opname van medicijnen in de lever. Ze was, samen met de hoogleraar die haar begeleidde, de eerste die zich bezighield met medicijnonderzoek bij kinderen.

Waarom was er tot dan toe zo weinig aandacht voor geneesmiddelenonderzoek bij kinderen?

‘Lange tijd werd gedacht dat kinderen gewoon een bepaald percentage van de volwassen dosering moesten krijgen, naar rato van het lichaamsgewicht. Pas toen er incidenten optraden waarbij kinderen stierven aan de bijwerkingen, bedacht men dat dit anders moest. Kinderen zijn geen kleine volwassenen. Maar de reactie was gek genoeg niet om meer onderzoek te doen, maar om kinderen te beschermen door juist geen onderzoek met ze te doen. Hierdoor duurde het lang voordat dit onderzoek op gang kwam.’

Een van de eerste incidenten stamt uit 1959. Pasgeboren baby’s met een ernstige infectie kregen destijds het antibioticum chlooramfenicol. De dosering die ze kregen, was de volwassen dosering aangepast aan gewicht, maar die bleek veel te hoog met als gevolg dat baby’s stierven.

‘Pas toen er kinderen stierven aan bijwerkingen, bedacht men dat het anders moest’

Waarom kan een arts niet gewoon een percentage van de volwassen dosering nemen?
‘Kinderen zijn volop in ontwikkeling en hun organen ook. De lever verwerkt geneesmiddelen in het lichaam met behulp van enzymen. Die enzymen werken bij kinderen tijdens de eerste ontwikkelingsfase nog niet goed. Hierdoor worden middelen minder goed afgebroken en gaan ze stapelen. Dat zie je vaak bij baby’s. Wat oudere kinderen hebben een verhoogd metabolisme waardoor ze juist meer medicijn per kilogram lichaamsgewicht nodig hebben.’

Heb je nog een voorbeeld van een middel dat hierdoor heel anders gedoseerd moet worden?
‘Op de IC gebruiken we het slaapmiddel midazolam. Dat moeten we bij peuters veel hoger doseren per kilogram dan bij volwassenen. Bij pasgeborenen van een paar dagen oud moeten we juist per kilo veel minder geven, omdat ze anders veel last krijgen van bijwerkingen, zoals niet goed doorademen. Datzelfde zie je bij morfine. Ook van anti-hiv middelen en van transplantatiemedicatie moet je bij kinderen tussen de zes maanden en vijf jaar relatief gezien veel meer geven dan aan baby’s, oudere kinderen en volwassenen.’

In de coronaperiode zochten jullie uit hoeveel er bekend is van de 250 middelen die niet voor gebruik bij kinderen geregistreerd zijn.
‘Ik dacht dat we daar best wel wat van wisten, maar dat bleek behoorlijk tegen te vallen. Eigenlijk zijn er maar voor tien procent echt goede trials gedaan. We hebben vervolgens voor de rest in kaart gebracht of er farmacokinetische informatie bekend is of dat er data uit andere klinische studies zijn.’

Hoe bepalen artsen nu welke dosis ze van deze middelen aan een kind moeten geven?
‘Die 250 middelen staan allemaal in het Kinderformularium. Wij hebben op basis van de studies die we vonden een dosis bepaald. Het merendeel van die doseringen is momenteel gebaseerd op lager niveau van bewijs; dus open label studies of casestudies.’

Zijn jullie van plan die off-labelgeneesmiddelen nog verder te onderzoeken en geregistreerd te krijgen?
‘Dat zou ik zeker willen. Alleen, er zijn 250 middelen die allemaal voor zeker twee indicaties gebruikt kunnen worden en in vijf leeftijdsgroepen. Het is onmogelijk om daar met publiek geld allemaal nieuwe studies voor op te zetten. Daar hebben we de patiënten, menskracht en middelen niet voor. Als ik daaraan denk, zakt de moed me soms even in de schoenen. We moeten daarom kijken hoe we bestaande data slimmer kunnen gebruiken, bijvoorbeeld door doseringen te simuleren met bestaande farmacokinetische studies en door te kijken naar data uit elektronische patiëntendossiers. Alleen waar nodig kunnen we heel specifiek studies opzetten, zodat we over een paar jaar ons volledig

CV
SASKIA DE WILDT

2017- heden
Voorzitter wetenschappelijke adviesraad van non-profit organisatie Charity Kiddy Goodpills
2016 - heden
Hoogleraar Klinische Farmacologie, Radboud Universiteit / Radboudumc
2016 – heden
Kinderarts – intensivist, Radboudumc
2015 – heden
Directeur Kinderformularium
2012 – heden
Directeur PEDMED-NL, het Nederlandse Kindertrialnetwerk
2001 – 2010
Opleiding tot kinderarts-intensivist en klinisch farmacoloog, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis en Hospital for Sick Children, Toronto
2001
PhD, Erasmus Universiteit Rotterdam
1996
Afronding opleiding geneeskunde, Maastricht University

kunnen richten op nieuwe middelen. In opdracht van het Ministerie van VWS maak ik daar nu een plan voor. Dat vereist wel een paradigmaverandering. We dachten altijd dat we voor al die middelen studies moesten doen om zeker te weten dat ze effectief en veilig zijn. Die manier van denken is aan het veranderen.'

Sinds 2007 stelt Europese wetgeving fabrikanten verplicht om voor elk nieuw medicijn dat zij op de markt willen brengen, ook onderzoek bij kinderen te doen. Dat hoeven ze niet te doen voor die bestaande middelen. Wiens verantwoordelijkheid is het om daar alsnog voldoende bewijs voor te verzamelen?
'Ja dat is een goede. Je kunt dit niet van de dokter die het voorschrijft verlangen. Een arts heeft ethisch gezien wel de taak om te signaleren als het misgaat. Ik denk dat het een maatschappelijke verantwoordelijkheid is, niet alleen van de academische onderzoekers, maar ook van farmaceutische bedrijven om hier onderzoek naar te doen, ook al is dat niet verplicht.'

Doen farmaceutische bedrijven dat ook?
'Mondjesmaat. Zij hebben natuurlijk altijd een financieel belang. De individuele mensen kunnen heel gemotiveerd zijn, maar er zijn ook aandeelhouders die een conflicterend belang hebben. Een gevaar is dat het bedrijf onderzoek doet, maar het middel vervolgens voor een nieuwe indicatie registreert en veel meer geld vraagt. Die voorbeelden heb je ook. We moeten met zijn allen een gulden middenweg vinden.'

Hettich

Uw werkzaamheden, onze apparatuur!

- Biologische veiligheidskasten
  Klasse 1, 2, 2B2 of steriel. HEPA filter H14 of ULPA U15. LaboGene's bescherming voor persoon, product, omgeving.

- Autoclaven voor veilig onderzoek
  Verticale en horizontale Systec autoclaven. Volumes van 40 - 1.580 liter en doorgeef autoclaven.

- Stabiliteitskasten voor Farma
  Standaard uitvoering door Hettich Benelux: 566 en 1.250 liter. Maatwerk opties. Optimale condities. Laag geluidsniveau/energie-verbruik.

- Centrifuges met top prestaties
  Kleine, microliter, tafel en voerstaande centrifuges. Ruim 20 Hettich modellen. Gekoeld, niet gekoeld, IvD en MDR.

www.hettichbenelux.com

VOLG NU DE POST-HBO OPLEIDING KWALIFICATIE EN VALIDATIE ENGINEER!

Met deze post-hbo opleiding mag jij na 6 maanden al aan de slag als kwalificatie en validatie engineer!
Producten in de farmaceutische en life science-industrie moeten aan hoge eisen voldoen. De kwalificatie en validatie engineer borgt de kwaliteit.
Bij deze opleiding is de theorie belangrijk, maar het is nog veel belangrijker om deze in de praktijk te leren toe te passen.

DE POST-HBO-OPLEIDING KWALIFICATIE EN VALIDATIE ENGINEER VAN DE HAN

- **Start 28 maart 2023**
- **18 lesdagen, verdeeld over een half jaar**
- **altijd op dinsdagen van 15.00-20.00 uur**
- **docenten zijn ervaren professionals uit de farmaceutisch industrie**

VOOR WIE?

Bij voorkeur heb je een passende studierichting gevolgd, bijvoorbeeld in de richting life sciences, werktuigbouwkunde of andere technische richting, of (technische) bedrijfskunde en je wil opgeleid worden als engineer of QA/compliance officer.

OPEN UP
NEW
HORIZONS.

han.nl/kwalificatie-en-validatie-engineer

‘Iedere zwangere die nu medicatie gebruikt is in feite een proefkonijn en haar foetus ook’

Zou de wetgeving hierover veranderd moeten worden?

‘Ja. Nu is het zo dat alleen de *market authorization holder* [de fabrikant of leverancier, red.] een dossier in kan dienen bij de EMA [European Medicines Agency, red.] en het CBG [College Beoordeling Geneesmiddelen, red.] om een registratie te veranderen. Mijns inziens moeten onderzoekers en de EMA dat verzoek ook kunnen doen als ze daarvoor voldoende data hebben, waarna de fabrikant verplicht wordt om de registratie aan te passen. Dat kan nog niet. In Amerika is een dossier indienen wel mogelijk, maar ook daar kan de fabrikant vervolgens niet gedwongen worden de registratie te wijzigen.’

In 2018 stelde een gezamenlijk fonds van de Europese Unie en de farmaceutische industrie €140 miljoen beschikbaar voor medicijnonderzoek bij kinderen aan een samenwerkingsverband van onderzoekers uit twintig Europese landen. Wat heeft dat project Connect4Children tot nu toe opgeleverd?

‘Het meest succesvolle is het adviesnetwerk. Dit adviseert bedrijven die nieuwe medicijnen bij kinderen moeten onderzoeken. Dat doen we met een netwerk van ouders en patiënten en driehonderd artsen en methodologisch experts. Inmiddels zijn er meer dan dertig adviezen gegeven binnen het project. Nu wordt het een zelfstandige stichting, toevallig in Nederland gevestigd, die ook buiten het project aan de slag gaat. Ook artsen die een klinische studie willen opzetten, kunnen bij de stichting terecht. Daarnaast hebben we een Europees netwerk opgezet voor het uitvoeren van klinische studies. We kunnen binnen een maand voor heel Europa zeggen of een kinderstudie hier zou kunnen lopen en welke sites dan mee zouden kunnen doen, en dit proces daarna ondersteunen. Het derde is de c4c-academie, geleid door Italië, waar artsen en wetenschappers cursussen op het gebied van geneesmiddelonderzoek bij kinderen kunnen volgen.’

Welke doorbraken verwacht je voor de komende jaren in de geneesmiddelenontwikkeling, buiten de kindergeneeskunde?

‘Die verwacht ik op het gebied van onderzoek naar medicatie tijdens de zwangerschap. Fabrikanten hoeven momenteel geen onderzoek te doen bij zwangeren. Iedereen is heel huiverig voor de effecten op de foetus. Meer dan de helft van de zwangeren gebruikt medicatie, negentig procent als je paracetamol meerekent. Daarvan is nooit onderzocht of het effectief en veilig is. Het vrouwelijk lichaam verandert erg tijdens de zwangerschap, het zou best kunnen zijn dat je in het laatste trimester de dosering moet aanpassen. Iedere zwangere die nu medicatie gebruikt is in feite een proefkonijn en haar foetus ook. Dat vonden we voor kinderen niet goed, en dat moeten we bij zwangeren ook niet goed vinden. Daar is nu langzaam iets aan het veranderen. Misschien komt er niet zo’n big bang in regelgeving als bij de kindergeneeskunde maar ik weet zeker dat we hier over tien jaar heel anders mee omgaan.’ ●