

OPTIMALISEER KINDERMEDICATIE EN VOORKOM ZO BIJWERKINGEN

In veel geneesmiddeldrankjes die kinderen krijgen zitten alcoholen of andere hulpstoffen die bijwerkingen kunnen veroorzaken. Over die hulpstoffen komt steeds meer kennis beschikbaar terwijl richtlijnen worden aangescherpt. "We zouden graag zien dat bij nieuwe richtlijnen wordt nagedacht over de combinatie propyleenglycol en ethanol, gezien de competitie voor alcoholdehydrogenase enzymen."

Auteurs
Joziën van der Kloes
Liesbeth Ruijgrok en
Bregje Witjes

UPDATE VAN KENNIS OVER HULPSTOFFEN IN GENEESMIDDELEN VOOR KINDEREN

Hulpstoffen in medicatie worden toegevoegd als bijvoorbeeld oplosmiddel of conserveermiddel. Kinderen krijgen hun geneesmiddelen vaak als drank en vooral in deze toedieningsvorm zitten regelmatig alcoholen of andere hulpstoffen die bij kinderen bijwerkingen kunnen veroorzaken. Veelal worden die bijwerkingen veroorzaakt door een nog niet volledig ontwikkelde lever- en of nierfunctie.

In 2011 publiceerden collega's een waardevol artikel over de functies en toxiciteit van hulpstoffen bij

MINDER VAAK ALCOHOL IN EIGEN BEREIDINGEN

Terwijl voor kinderen NIX18 geldt, oftewel een *zero tolerance*-beleid wat betreft alcoholconsumptie voor een optimale hersenontwikkeling, zit er in medicatie nog regelmatig alcohol. De afgelopen jaren zijn verbeteringen doorgevoerd op het vlak van de eigen bereidingen. Aandacht voor alcoholvrije varianten blijft belangrijk evenals voor de andere hulpstoffen die bij kinderen bijwerkingen kunnen geven.

GENEESMIDDELEN AANPASSEN AAN ONRIJPE LEVER- EN NIERFUNCTIE

kinderen [1]. Inmiddels is de kennis over sommige hulpstoffen uitgebreid en zijn de richtlijnen aangescherpt. In dit artikel zetten wij de meest recente kennis op een rij en geven we praktische adviezen om zo de weg naar optimale geneesmiddelformuleringen te helpen nastreven.

ALCOHOLEN

• Benzylalcohol

Benzylalcohol is een van de meest gebruikte conserveermiddelen in geneesmiddelen. Benzylalcohol wordt geoxideerd tot het toxische benzoëzuur en daarna geconjugeerd in de lever tot hippuurzuur. Door een onrijpe leverfunctie is deze laatste stap bij jonge kinderen onvoldoende actief, waardoor benzoëzuur kan stapelen en tot onder andere metabole acidose kan leiden [1]. Na blootstelling van tenminste 130 mg/kg benzylalcohol per dag bleken neonaten ademhalingsproblemen (*gasping syndrome*) te ontwikkelen [2]. Uit andere onderzoeken bleken complicaties bij neonaten zoals metabole acidose, ademhalingsproblemen of zelfs overlijden het gevolg te zijn van een overmaat van benzylalcohol [2]. Het Europees Medicijn Agentschap EMA raadt af om geneesmiddelen met benzylalcohol te geven aan baby's ≤ 4 weken. Bij kinderen ≤ 3 jaar is het advies om het niet langer dan een week te gebruiken [3]. Daarnaast wordt in de EMA-richtlijn een maximum genoemd van 5 mg/kg/dag.

• Ethanol

Ethanol wordt gebruikt als oplosmiddel of conserveermiddel in geneesmiddelen. De belangrijkste metabole route loopt via de alcoholdehydrogenase (ADH)-enzymen in de lever [2,4]. Bij jonge kinderen is de ADH-activiteit lager dan bij volwassenen waardoor de blootstelling groter kan zijn en bijwerkingen kunnen optreden. De belangrijkste zijn die op het centrale zenuwstelsel zoals duizeligheid en slaperigheid. Andere bekende bijwerkingen zijn hypoglykemieën en maagdarmlachten [2,5]. Het EMA stelt dat ≤ 15 mg/kg/dosis er geen bijwerkingen worden verwacht bij kinderen, bij 15-75 mg/kg/dosis moet er bij jonge kinderen worden opgelet en vanaf > 75 mg/kg/dosis worden er bij alle kinderen bijwerkingen verwacht [5].

• Propyleenglycol

Propyleenglycol (PG) wordt gebruikt als oplosmiddel, conserveermiddel en bevochtiger. Het metabolisme is net als bij ethanol grotendeels afhankelijk van ADH-enzymen [6]. De verminderde klaring van PG bij kinderen, door een nog niet volledig ontwikkelde lever- en nierfunctie, is goed beschreven [6-8]. Een te grote blootstelling aan propyleenglycol kan leiden tot hyperosmolariteit, agitatie, hemolyse, metabole acidose, cardiale aritmieën, convulsies en coma [1].

Recent is beschreven dat PG eenvoudig doordringt in de hersenen van neonaten en hier langdurig blijft zitten [9]. In het onderzoek kregen neonaten door leveringsproblemen verschillende concentraties fenobarbital-injectievloeistof. De PG-concentraties in de hersenen waren evenredig met de PG-inname via de medicatie. In 2017 publiceerde het EMA een nieuwe richtlijn voor de maximale dagelijkse dosis PG [10]. Deze waarden zijn overgenomen in de adviezen van het Kinderformularium [10,11]. Neonaten mogen niet meer dan 1 mg/kg/dag krijgen. Kinderen vanaf 1 maand tot 5 jaar mogen maximaal 50 mg/kg/dag krijgen en kinderen vanaf 5 jaar maximaal 500 mg/kg/dag.

• Combinatie van alcoholen

Propyleenglycol en ethanol worden vaak gecombineerd in een formulering. Beide worden via het enzym alcoholdehydrogenase omgezet, maar propyleenglycol heeft minder affiniteit voor het enzym dan ethanol en kan bij een combinatie gaan stapelen. Een voorbeeld uit de recente geschiedenis is de Kaletra-drank met 42,4% ethanol en 15,3% propyleenglycol. Na ernstige incidenten en tenminste één sterfgeval volgde in 2011 een *drug safety warning* van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) waarin werd geadviseerd deze drank niet te gebruiken bij preterme neonaten en *a terme* neonaten tot een leeftijd van twee weken [2].

OVERIGE HULPSTOFFEN

In de zoektocht naar formuleringen zonder alcoholen is het belangrijk om rekening te houden met bijwerkingen van de eventueel vervangende hulpstoffen. Hierna noemen we een aantal andere hulpstoffen waarbij bijwerkingen kunnen optreden.

- **Parabenen**

Onder parabenen vallen onder meer methylparahydroxybenzoesuur (MOB) en propylhydroxybenzoesuur (POB). Ze worden als conserveermiddel gebruikt. Uit onderzoek is gebleken dat intraveneus MOB kan leiden tot bilirubineverdringing bij neonaten [12]. Daarnaast zijn er zorgen over de invloed van POB op de voortplantingsorganen, hoewel dit alleen bij ratten is onderzocht [13]. Het EMA stelt een maximum van 2 mg/kg/dag voor POB voor zowel kinderen als volwassenen, voor MOB geldt geen maximum [13].

- **Sorbitol**

Sorbitol wordt als zoetstof gebruikt in geneesmiddelen. Door een osmotisch effect in de darm kan het als bijwerking diarree geven [12]. Daarnaast is het mogelijk dat door de snellere passage in de dunne darm de absorptie van geneesmiddelen wordt verminderd [2]. Het EMA stelt een grens van 150 mg/kg/dag [5].

- **Polysorbaat 20 en 80**

Twee van de meest gebruikte emulgatoren zijn polysorbaat (PS) 20 en 80. Beide zijn in verband gebracht met trombocytopenie, verslechtering van longfunctie, ascites, lever- en nierfalen [14]. Recent is een model gemaakt op basis van bekende data, waaruit per leeftijd een maximale dosis volgt [14]. Volgens dit model mag een kind van vier weken parenteraal per dag maximaal 0,13 mg PS-20 en 2 mg PS-80 krijgen. Ter vergelijking: via een amiodaron-injectie van 50 mg/ml krijgt een kind van een maand ongeveer 40 mg PS-80 [15,16], bij een intraveneuze startdosering van 5 mg/kg/dosis bij een gewicht van 4 kg.

EMULGATOR POLYSORBAAT 80 IS IN VERBAND GEBRACHT MET DE BIJWERKING HYPOTENSIE

Onderzoek heeft deze hoge dosis PS-80 in verband gebracht met de bijwerking hypotensie [14]. Het Amerikaanse onderzoek vergeleek een polysorbaatvrije amiodaron-injectievloeistof met een polysorbaat-bevattende vloeistof, de risicovolle tensiedaling bij de patiënten met aritmie werd alleen in de polysorbaatgroep gezien [14].

- **Suikers**

Suikers hebben bekende nadelen zoals cariës en gewichtstoename. Daarnaast is er een specifieke groep epilepsiepatiënten met een ketogeen dieet die zo min mo-

gelijk absorbeerbare koolhydraten mag krijgen via hun medicatie.

HUIDIGE ASSORTIMENT

In ons kinderziekenhuis wordt sinds jaar en dag aandacht besteed aan de hulpstoffen in het assortiment. Belangrijke verbeteringen in het verleden werden behaald door de omzetting van heparine Leo naar een eigen fabricaat en door intraveneus cotrimoxazol te vervangen door Rokiprim. Destijds was dit een importgeneesmiddel, inmiddels is het in Nederland op de markt. Door continue ontwikkelingen in de geneesmiddelenmarkt, blijft het nuttig om van tijd tot tijd het assortiment te bekijken.

VOOR NYSTATINE HEBBEN WE EEN NIEUWE ETHANOLVRIJE VARIANT ONTDEKT

Ook worden we soms verrast en blijken geneesmiddelen die eerder alcoholenvrij waren bij nader inzien toch wat te bevatten via de smaakstof. Dit ontdekten we bijvoorbeeld na een update van de G-Standaard in 2021 bij de amoxicilline/clavulaanzuur 50/12,5 mg/ml drank van Sandoz.

In het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis voerden we voor het laatst in 2020 een kleinschalig onderzoek uit naar de hoeveelheid PG, ethanol en benzylalcohol in geneesmiddelen gebruikt voor kinderen (exclusief cytostatica). Er is uitgegaan van de zwaarste kinderen in de verschillende leeftijdscategorieën in de EMA-richtlijn en de hoogst beschreven dosering in het Kinderformularium voor de categorie.

RESULTATEN

- **Propyleenglycol**

Van de 65 geneesmiddelen met PG voldeed 48% niet aan de gestelde grenzen van één of meer leeftijdscategorieën. Als alleen de categorie 1 maand-5 jaar wordt bekeken met als grens: 50 mg/kg/dag dan is dit 30%. Voor het onderzochte assortiment in het Erasmus MC konden we de PG-belasting via vier geneesmiddelen verminderen. Het betrof veelal dranken die worden bereid zonder methylparabeenoplossing.

- **Benzylalcohol**

Benzylalcohol zit in 28 assortimentsproducten. Hiervan worden er 22 gebruikt bij kinderen en vier in beperkte

geneesmiddel	hulpstof	alternatief	opmerking
Sinaspril paracetamol-stroop 120 mg/5ml	PG ethanol	Daro Kind paracetamol vloeibaar 24 mg/ml	de verpakking doet denken dat Sinaspril bij uitstek geschikt is voor kinderen
Bactrimel-concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 96 mg/ml	PG ethanol	Rokiprim 0,64/3,2 mg/ml	Rokiprim bevat geen PG en ethanol
fenobarbital injectievloeistof	PG ethanol	fenobarbital injectievloeistof, hoogste concentratie kiezen	hoeveelheid PG in mg/ml is onafhankelijk van concentratie fenobarbital
heparine Leo	benzylalcohol	heparine van een (groot)bereider	
propranonoldrank		propranonoldrank, hoogste concentratie	hoeveelheid PG in mg/ml is onafhankelijk van concentratie propranolol
antihistaminicumdrank	PG en/of ethanol	levocetirizinedrank (Xyzal)	veel dranken met antihistaminica bevatten PG en/of ethanol; dit is het beste alternatief voor tweedegeneratie anti-histaminica

Risico's van geneesmiddelen en alternatieven.

mate bij kinderen onder de vier weken. Voor veel gebruikte geneesmiddelen bij jonge kinderen en neonaten, zoals de injectievloeistoffen dexamethason en heparine, werden in het verleden al benzylalcohol-vrije varianten van grootbereiders in het assortiment opgenomen. Verdere optimalisatie was helaas niet mogelijk.

• Ethanol

Ethanol zit in 55 assortimentsartikelen. Hiervan leveren vier artikelen potentieel meer dan 75 mg/kg/dag ethanol. Voor nystatine hebben we een nieuwe ethanolvrije variant ontdekt. Een geneesmiddel dat we ooit hopen om te zetten is pentobarbital, maar vanwege de klinische ervaring met pentobarbital in ons ziekenhuis boven thiopental is dat voornamelijk niet zo ver.

STELLEN VAN GRENSWAARDE AAN PROPYLEENGLYCOL + ETHANOL LIJKT GERECHTVAARDIGD

De G-Standaard ondersteunt de bewaking op hulpstoffen op GPK-niveau (van de werkzame stof) en niet op HPK-niveau (handelsproduct); de bewakingen voor leeftijd als CI voor de hulpstoffen (propyleenglycol en benzylalcohol) zijn omgezet naar MFB's waardoor controle op HPK wel mogelijk is. Als gevolg hiervan krijgen we meldingen zodra één van de landelijke dranken met de betref-

fende werkzame stof een alcohol bevat, ook al bevat ons assortimentsproduct geen alcohol.

DISCUSSIE

9,1 mg/ml-PG is de concentratie die we het meest tegenkomen, bij deze dranken is methylparabeenoplossing 150 mg/ml (MOB) gebruikt tijdens de bereiding. Steeds vaker zien we dat bereiders kiezen voor een andere verwerking van MOB of een ander conserveermiddel, wat ons de kans geeft om over te stappen op een PG-vrij product.

We zouden graag zien dat bij nieuwe richtlijnen wordt nagedacht over de combinatie PG en ethanol, gezien de competitie voor alcoholdehydrogenase enzymen. Het stellen van een grenswaarde na het optellen van deze stoffen lijkt gerechtvaardigd en zou daarom ook opgenomen moeten worden in de medicatiebewaking op G-Standaardniveau.

Voor een aantal geneesmiddelen is grote winst te behalen. In de tabel geven we een – niet uitputtend – overzicht van dit 'laaghangend fruit'. ■

Jozien van der Kloes is apotheker in het Amsterdam UMC. Liesbeth Ruijgrok is ziekenhuisapotheker, PhD, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis. Bregje Witjes is ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.