

Samenvatting

In de pediatrie is klinische informatie over kinderdoseringen beperkt beschikbaar en worden (planten) medicijnen veelal off-label gebruikt. Dit maakt het optimaal doseren van (plantaardige) medicijnen voor kinderen en adolescenten in de praktijk complex, maar niet onmogelijk. Er bestaan beproefde handvatten die bruikbaar zijn zoals de Salisbury rule en Fried's rule. Daarnaast zijn er veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van het optimaliseren van kinderdoseringen binnen de fytotherapie en pediatrie. Er komen steeds meer klinische data omtrent geneeskrachtige planten die bij kinderen traditioneel gebruikt worden en de mogelijkheden van extrapolatie met real world data worden verkend.

VIA HET KINDERFORMULARIUM ZIJN DE VERSCHILLEN
IN KINETIEK TUSSEN KINDEREN EN VOLWASSENEN
OVERZICHTELIJK WEERGEGEVEN



Kinderen zijn geen kleine volwassenen

Kinderdoseringen in de fytotherapie

Meer dan de helft van alle geregistreerde geneesmiddelen die gebruikt worden in de pediatrie zijn niet specifiek geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Dit betekent dat er geen formele afweging is gemaakt tussen de werkzaamheid en veiligheid. Daarnaast is de hoeveelheid informatie over het veilig gebruik van geneesmiddelen bij kinderen beperkt.^[1,2] Het ontbreken van voldoende doseerinformatie verhoogt niet alleen de kans op bijwerkingen, maar ook ondoeltreffende behandeling als gevolg van onderdosering. Tevens kan dit leiden tot weinig vooruitgang op therapeutisch gebied voor kinderen, beperkte geschikte formuleringen of het behandelen van kinderen met formuleringen die van matige kwaliteit zijn.^[3]

Gecontroleerde klinische onderzoeken worden doorgaans beschouwd als gouden standaard voor registratie van (plantaardige) medicijnen. In het geval van klinisch onderzoek bij kinderen ligt ethiek vaak ten grondslag aan de lage hoeveelheid onderzoeken. Daarnaast zijn er bij pediatrisch onderzoek vaak uitdagingen als gevolg van de zeldzaamheid van veel pediatrische ziekten, de verschillen van kinderen met betrekking tot leeftijd, ontwikkeling en comorbiditeit, en problemen rond toestemming voor deelname aan het onderzoek van ouders. Hierdoor is het vaak niet mogelijk om een volledige dataset te krijgen in de pediatrische populatie volgens de gebruikelijke wettelijke normen, wat leidt tot weinig bruikbare resultaten.^[4]

Ook in de fytotherapie is klinische informatie over kinderdoseringen beperkt beschikbaar. Dit maakt het optimaal doseren van (plantaardige) medicijnen voor die doelgroep in de praktijk complex, maar niet onmogelijk. Bewust zijn van kinetiek en toekennen dat dit anders is bij kinderen dan bij volwassenen is essentieel. Door verschillen in absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie van inhoudsstoffen is het niet voor de hand liggend om kinderdoseringen af te leiden van volwassendoseringen. Via het Kinderformularium^[5] zijn de verschillen in kinetiek tussen kinderen en volwassenen overzichtelijk weergegeven. In de tabel Farmacokinetiek (in te zien op het webadres www.kinderformularium.nl/farmacokinetiek) is te zien welke gevolgen gekoppeld zijn aan de kinetische verschillen. Als voorbeeld nemen we hydrofiele stoffen onder de loep. Bij medicinale planten kun je denken aan flavonoiden en slijmstoffen. Daarbij moet er rekening gehouden worden met het feit dat de extracellulaire ruimte bij kinderen naar verhouding groter is dan bij volwassenen. Het verdelingsvolume is namelijk groter, wat invloed heeft op de optimale dosering per kilogram lichaamsgewicht. Een

ander relevant voorbeeld is de verdeling van stoffen die de bloedhersenbarrière makkelijk passeren, zoals alkaloiden. Bij kinderen is de passage relatief makkelijker vergeleken met volwassenen. Dit kan leiden tot extrapiramidale reacties. Hierbij kan men denken aan rusteloosheid, met name in de benen.

Mede vanwege de grote verschillen in kinetiek onderkennen het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de *World Health Organisation* (WHO) dat kinderen geen kleine volwassenen zijn. Op basis hiervan is in 2007 een pediatrische verordening van kracht gekomen in de Europese Unie. Er blijkt echter dat klinisch onderzoek omtrent het gebruik van plantenmiddelen bij kinderen nog niet de gewenste vooruitgang laat zien.^[1,3]

Tijdens het tetranationaal congres fytotherapie op 31 mei zijn recente ontwikkelingen besproken die mooie vooruitzichten bieden voor het doseren van fytotherapeutica in de pediatrie. Het congres werd georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie in samenwerking met de zusterverenigingen uit Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland.

Vanuit Europees oogpunt blijkt dat het gebruik en registratie van plantenmiddelen verschillend zijn, afhankelijk van nationale regelgeving en specifieke tradities. Europese monografieën, zoals die opgesteld door ESCOP worden beschouwd als de beste gemene deler. Ze bevatten echter weinig data over dosisbepaling en concentratie-effecten in kinderen, zoals eerder besproken. Dit is goed te zien in een EMA-overzicht^[6] van aanbevelingen voor het gebruik van plantenmiddelen in de pediatrie. Bij veel van de planten wordt het gebruik niet aanbevolen bij kinderen wegens gebrek van adequate gegevens. Tevens is te zien dat de >

onderzochte populatie veelal volwassenen zijn. Hierdoor worden de plantenmiddelen vaak off-label gebruikt zoals bedoeld voor volwassenen. Hoewel plantenmiddelen in de praktijk door jarenlang gebruik effectief en veilig in de pediatrie blijken, moeten hiaten over veiligheid goed overwogen worden. In 2022 organiseerden de organisaties *Foundation Plants for Health* (PfH), *Society for Medicinal Plants and Natural Products Research* (GA) en de Duitse Vereniging voor Fytotherapie (GPT) een workshop om geschikte manieren te vinden voor het vaststellen van rationele doseringsschema's voor fytotherapeutica bij kinderen. In twee publicaties door *Hensel et al* al zijn de uitkomsten gepubliceerd.^[1,7]

Een veelbelovende manier kan extrapolatie van gegevens van volwassenen zijn, gebruikmakend van bestaande klinische gegevens voor kinderen en van *Real World* data (RWD). Gegevens over het gebruik van plantenmiddelen worden continue en grootschalig in Duitsland en andere landen al verzameld door middel van elektronische medische dossiers. Uit deze gegevens kan informatie over de inzet bij kinderen worden geëxtraheerd, geanalyseerd en gepubliceerd.^[7] Een vervolg op de workshop van 2022 is afgelopen juli georganiseerd tijdens het Internationaal congres over onderzoek naar natuurlijke producten in Polen. Prof. A. Hensel en C. Hensen onderzoeken momenteel ook de mogelijkheden van extrapolatie volgens *Physiological based pharmacokinetic* (PBPK)-modellen met betrekking tot het optimaliseren van doseringen van plantenmiddelen bij kinderen. In de komende jaren zullen de resultaten wellicht gepubliceerd worden.



Tijdens het congres fytotherapie zijn recente ontwikkelingen besproken voor het doseren van fytotherapeutica in de pediatrie

De genoemde formules gaan uit van volwassen doseringen. Het is aanbevolen om sterk geconcentreerde extracten alleen in te zetten als er klinisch onderzoek bij kinderen beschikbaar is.

Voor kinderen van 2 tot 12 jaar kan de Salisbury Rule gebruikt worden^[11]:

Gewicht < 30 kg: gewicht (kg) x 2

= percentage volwassen dosis

Gewicht > 30 kg: gewicht (kg) + 30

= percentage volwassen dosis

Voorbeeldberekening: volwassen dosis van glyceriet X is 20 druppels

Bij een kind van 3 jaar en 15 kg is de dosis 15x2

=30%, 30% van 20 is 6 druppels

Bij een kind van 12 jaar en 45 kg is de dosis 45+30

=75%, 75% van 20 is 15 druppels

Augsburger Rule kan ook toegepast worden bij kinderen tussen 2 en 12. Hierbij wordt het snelle metabolisme van kinderen in acht genomen.

Gewicht (kg) x 1,5 +10 = percentage volwassen dosis

Voorbeeldberekening: bij een kind van 3 jaar en 15 kg is de dosis 15x1,5+10=32,5%, 32,5% van 20 is 6,5 druppels.

Overweeg 6 of 7 druppels

Bij kinderen jonger dan 2 jaar maakt de snel veranderende kinetiek het lastig om een aangepaste dosering te bepalen. In de praktijk lijkt het voor die groep beter om de dosering te bepalen aan de hand van de leeftijd. Fried's Rule kan hierbij gebruikt worden als leidraad:

Leeftijd (in maanden) / 150 x percentage volwassen dosis

Voorbeeldberekening: bij een kind van 1 jaar en 9,2 kg

De dosis volgens Fried's Rule is 12/150 x 20 = 1,6 druppels

Ethisch verantwoord klinisch onderzoek met kinderen met middelen die al op de markt zijn, draagt ook bij aan het optimaliseren van doseerschema's. Zo zijn een paar onderzoeken over de implicaties van het gebruik van plantenmiddelen bij kinderen met luchtweginfecties tijdens het NVF-congres gepresenteerd. Bij kinderen ontwikkelen tot 30% van virale luchtweginfecties zich tot bacteriële complicaties zoals longontsteking, sinusitis of otitis media, waardoor een behoefte aan antibiotica ontstaat. In een RCT door *Ogal et al* bleek de bovengrondse delen en wortels van *Echinacea purpurea* effectief te zijn voor de preventie van virale luchtweginfecties, secundaire bacteriële complicaties en voor het verminderen van het aantal voorgeschreven antibiotica bij kinderen. Daarbij werd preventief gebruik van drie maal daags 400 mg echinacea tabletten vergeleken met drie maal daags 50 mg vitamine C bij kinderen tussen de 4-12 jaar. De echinacea-tabletten bevatten 400 mg *Echinacea purpurea*-extract bestaande uit 380 mg en 20 mg ethanol extract van vers geoogste >

Het aanpassen van de dosering kan tijdens acute klachten noodzakelijk zijn

bovengrondse plantendelen en wortels, respectievelijk. Echinacea voorkwam 32,5% doorgemaakte verkoudheden, wat resulteerde in een *odds ratio* van $OR = 0,52$ [95% CI 0,30-0,91, $p = 0,021$]. Ook was er een reductie van 76,3% ($p < 0,001$) in antibioticakuren waargenomen. Elf en dertig gevallen van RTI-complicaties (bijv. otitis media, sinusitis of longontsteking) traden op bij respectievelijk echinacea en vitamine C ($p = 0,0030$). Daarnaast voorkwam echinacea significant influenza-infecties (3 vs. 20 detecties $p = 0,012$).^[8]

De echinacea-tabletten zijn ook onderzocht bij acute luchtweginfecties. *Weishaupt et al* onderzochten dosisafhankelijke effecten van echinacea gedurende acute verkoudheid bij kinderen tussen 4 en 12 jaar in een multicenter RCT. Daaruit bleek dat inname van vijf tabletten per dag de ziekteperioden met 1,7 dagen ($p=0.020$) verkortte in vergelijking met drie tabletten per dag, respectievelijk (1200 mg in vergelijking met 2000 mg).^[9] Zo is te zien dat het aanpassen van de dosering tijdens acute klachten noodzakelijk kan zijn. Dit kan door de doseerfrequentie te verhogen of door de dosis (hoeveelheid plantenmateriaal per keer) te verhogen. Dit doseerprincipe wordt doorgaans ook toegepast bij het traditioneel gebruik van plantenmiddelen. Ogal deelde een bruikbaar overzicht van plantenmiddelen, samengesteld door de Zweedse vereniging voor fytotherapie, waarin kinderdoseringen te raadplegen zijn.^[10]

Totdat er specifieke geregistreerde doseringen vastgesteld zijn, bestaan er een paar beproefde methoden die in de praktijk bij benadering houvast kunnen bieden bij het bepalen van een dosering (zie kader). Dit vraagt een goede klinische beoordeling van de behandelaar en moet per kind worden afgestemd op individuele basis.

Belangenverstremgeling: niets aangegeven.

U vindt de bronvermelding op pagina 52 en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen daar inloggen.

