

Geneesmiddeldosering bij kinderen nattevingerwerk

De dosering van geneesmiddelen bij kinderen kan en moet beter, vindt ziekenhuisapotheker en klinisch-farmacoloog Catherijne Knibbe. Knibbe werkt als ziekenhuisapotheker in het Sint-Antoniusziekenhuis in Nieuwegein. Per 1 november gaat ze dat voor de halve werkdag doen, de andere helft van de tijd gaat ze met het geld van haar Veni-beurs vier aio's begeleiden bij hun onderzoek naar geneesmiddeldosering bij kinderen.



Morfine

Knibbe: 'Morfine is al honderden jaren bekend, maar dat wil niet zeggen dat er aan de behandeling met dit geneesmiddel niets meer te verbeteren valt. Integendeel. We weten nog altijd niet hoeveel morfine je

Knibbe: 'Ik blijf zoeken naar het optimum in de dosering.'

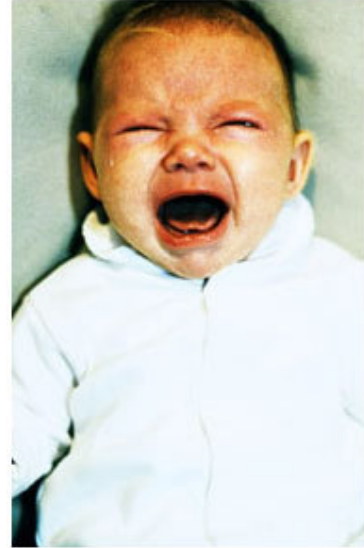
precies moet geven aan een individuele patiënt, zeker niet als die patiënt een kind is, en al helemaal niet als het een pasgeboren baby is. Je zoekt altijd naar het optimum in de dosering, dat wil zeggen: niet te veel en niet te weinig. Niet te weinig, want je wilt bij de patiënt een voorspelbaar effect bereiken, de afwezigheid van pijn. Maar ook niet te veel, want je wilt zo weinig mogelijk bijwerkingen. Maar hoeveel moet je dan geven? Eigenlijk weten we dat gewoon niet. En dus doen we maar wat.'

Dosering

De afgelopen jaren deed Knibbe onderzoek naar de dosering van morfine bij zeer jonge kinderen. Haar onderzoekspopulatie omvatte meer dan 250 kinderen: baby's vanaf 500 gram en kinderen tot drie jaar, die in het Erasmus MC / Sophia Kinderziekenhuis, afdeling Intensive Care (prof.dr. D. Tibboel) in Rotterdam een zware operatie ondergingen. Het ging daarbij meestal om kinderen met aangeboren afwijkingen, bijvoorbeeld in de aanleg van de darmen of het middenrif. Bij zulke operaties is zware pijnstilling tijdens en na de operatie noodzakelijk. Maar juist bij deze hele kleintjes, bijvoorbeeld te vroeg geboren aan de beademing, is het heel moeilijk vast te stellen hoeveel pijn ze hebben en hoeveel morfine je dus moet geven, omdat ze nog helemaal niet, of nog niet goed genoeg kunnen praten.

Doseren per kwadratische kilogram

In het Sophia Kinderziekenhuis is een pijnkennis-centrum, waar gegevens worden bijgehouden over de pijn die kinderen die nog niet kunnen praten, hebben. Er wordt dan gekeken naar hoe de kinderen liggen, of ze een ontspannen gezicht hebben, of ze hun spieren aanspannen, of ze huilen. Bij de kinderen van wie op deze manier de pijnscores werden bijgehouden, werden morfinespiegels gemeten. En wat bleek? Knibbe: 'Je moet bij zulke kleine kinderen niet doseren per kilo lichaamsgewicht, zoals men altijd aannam, maar bijna per kwadratische kilogram. Bijna, want je moet niet helemaal het kwadraat, het getal tot de macht 2, nemen, maar een macht van 1.5. Dit betekent dat de infuusnelheid van morfine bij een dreumes van tien kilo ten opzichte van een baby van vijf kilo ongeveer drie keer zo hoog moet zijn (namelijk 2 tot de macht 1.5) om dezelfde bloedspiegels te krijgen, terwijl de kinderen slechts een factor twee schelen in lichaamsgewicht. Vervolgonderzoek via PD-modellering (zie verderop in dit artikel) moet aantonen of de kindjes uit dit voorbeeld ook gelijke bloedspiegels nodig hebben voor eenzelfde pijnstillende werking of bijwerking. Pas als we dat weten, kunnen we definitieve doseeradviezen opstellen.'



Juist bij pasgeborenen is het heel moeilijk om vast te stellen hoeveel pijn ze hebben

Co-promotor

Een mooi resultaat, dat nu ook verder voor de praktijk wordt onderzocht. Geïnspireerd door dit succes kreeg Knibbe de smaak voor dit soort onderzoek echt te pakken. Door het morfine-onderzoek heeft ze niet alleen goede relaties met professor Tibboel van het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam maar ook met Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU, prof.dr. E.A.M. Sanders) en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Ze mag de medische gegevens van de kinderen die in deze ziekenhuizen behandeld zijn gebruiken voor haar onderzoek, mits de ouders daar toestemming voor hebben gegeven.

Vier aio's

In Utrecht worden kinderen met leukemie behandeld die beenmergtransplantaties ondergaan. Groningen is de enige plek waar kinderlevertransplantaties plaatsvinden. Na een transplantatie krijgen deze kinderen heel veel geneesmiddelen tegelijk: ontstekingsremmers, antibiotica en antivirumiddelen. Daar is dus heel veel onderzoek te doen. Knibbe is op dit moment bezig met het formuleren van vier



College Kindergeneeskunde door prof.dr. E. Gorter in de collegezaal van de Kinderkliniek in het Leidse academisch ziekenhuis, 1940

onderzoeksvoorstellen. Drie aio's gaan onderzoek doen met de gegevens die verzameld worden in de drie ziekenhuizen. Eén aio gaat in Leiden werken op het gebied van de statistiek. Bij alle vier zal naast promotores uit de betreffende academische ziekenhuizen, ook prof.dr. Meindert Danhof als promotor optreden. Hij was ook Knibbes promotor en hij is een internationaal erkend deskundige op het gebied van geneesmiddeldosering. Knibbe zal co-promotor zijn en de feitelijke begeleiding van de aio's voor haar rekening nemen.

Overlijden

Soms overlijden kinderen aan de gevolgen van verkeerd gedoseerde geneesmiddelen. Knibbe: 'Hoeveel dat er zijn, daar kom je nooit achter. Men wil het eigenlijk ook niet weten, en dat begrijp ik ook wel. Maar ieder sterfgeval is er een te veel. Het doseren kan gewoon veel optimaler. Met een optimale dosering voorkom je vervelende bijwerkingen, kinderen zijn minder suf en hoeven minder lang kunstmatig gevoed en beademd te worden.'

Veel kinderartsen wilden hier lange tijd helemaal niet aan, vertelt Knibbe. 'Dat kán toch niet, we doen het altijd al zo', was meestal hun reactie. Knibbe wijst hen erop dat veel van deze pasgeboren kinderen onnodig lang versuft blijven liggen na een operatie. Vroeger kon dat niet anders, nu wel. Knibbe gaat met veel van deze artsen zelf het gesprek aan, en vaak met succes. Het tij begint te keren en artsen beginnen in te zien dat hier belangrijke vooruitgang te boeken is.

Populatie PKPD-modelleren

Er is een nieuwe statistische techniek waarmee je veel preciezer kunt uitrekenen hoeveel je iemand van een bepaald middel moet geven: populatie PKPD-modelleren. In het Engelse vakjargon: population pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) modelling. Een mondvul onbegrijpelijke termen. Knibbe legt uit: 'Populatie, dat wil zeggen dat je naar een populatie als geheel kijkt, maar dat je óók vastlegt welk gegeven van welk kind is. Daardoor kun je per saldo met minder gegevens toe dan met de traditionele statistische technieken. Populatie-modelleren is de simultane analyse van alle data, terwijl je toch rekening houdt met het individu. Wij zijn geïnteresseerd in de gegevens die te maken hebben met dosering van geneesmiddelen. Eerst kijk je naar de relatie tussen de dosis geneesmiddel die je iemand geeft en het concentratiebeloop in het bloed, dat is de farmacokinetiek, oftewel de PK, en vervolgens kijk je naar de farmacodynamiek, de PD, die te maken heeft met de relatie tussen de concentratie in het bloed en het effect.' Dat is belangrijk omdat verschillen in farmacokinetiek en in farmacodynamiek beide bijdragen aan inter-individuele variabiliteit in respons (effect of bijwerking) op geneesmiddelen.

Bloedspiegels

Wat is er zo ideaal aan deze techniek? Knibbe: 'Het grote voordeel van populatiemodelleren is dat ik kan werken met data die in de klinische praktijk al worden verzameld. Ik hoef dus niet apart onderzoeksdata te verzamelen. Zonder deze techniek zou je bijvoorbeeld bij een hele grote groep kinderen ieder uur bloed moeten prikken om te zien hoe een bloedspiegel zich ontwikkelt. Met PKPD-

modelleren kun je werken met bloedspiegels van verschillende kinderen die op verschillende momenten van de dag gemeten zijn. Daar kunnen we dan toch voldoende gegevens uithalen.' Moet je dan ook allemaal kinderen van hetzelfde gewicht en dezelfde leeftijd hebben? Knibbe: 'Nee, wordt allemaal rekening mee gehouden. Wel is het zo dat hoe heterogener de groep, hoe meer patiënten en gegevens je moet hebben.'



Het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam

Nieuw

Hoe nieuw is deze techniek precies? Knibbe: 'Zo nieuw is het eigenlijk allemaal niet. Er wordt al jaren mee gewerkt, in de farmaceutische industrie en aan de Universiteit Leiden. Leiden is eigenlijk de enige plek in Nederland waar fundamenteel onderzoek wordt verricht op dit terrein. Verder wordt er op enkele andere plekken in Nederland toepassingsgericht onderzoek verricht met deze techniek, met name bij volwassen patiënten. Maar in de meeste Nederlandse ziekenhuizen wordt er nog nauwelijks mee gewerkt, en al helemaal niet systematisch bij kinderen. Dat is de reden dat ik de techniek 'nieuw' noem.'

Topinstituut Pharma

De vier aio's die Knibbe gaat begeleiden worden betaald door het Topinstituut Pharma. Dit is een samenwerkingsverband van twaalf academische instellingen en 22 (bio)farmaceutische bedrijven. TI Pharma heeft de komende vier jaar 260 miljoen euro te besteden. Een consortium onder leiding van professor Meindert Danhof heeft onlangs een grote aanvraag van twee miljoen per jaar gehonoreerd gekregen. Een derde daarvan is beschikbaar voor onderzoek naar dosering van geneesmiddelen bij kinderen.

(31 oktober 2006/DH)