

**Farmacotherapie bij kinderen:
van kunst tot wetenschap**

**(Pharmacotherapy in children:
from art to science)**

RAND *Europe*

**in opdracht van
het College voor Zorgverzekeringen**

MR-1585/1-CVZ

Juni 2002

**Mirjam van het Loo
Ineke van Beusekom
Ingrid Geesink
James P. Kahan**

DISTRIBUTION STATEMENT A
Approved for Public Release
Distribution Unlimited

20030324 078

**Farmacotherapie bij kinderen:
van kunst tot wetenschap**

**(Pharmacotherapy in children:
from art to science)**

RAND *Europe*

**in opdracht van
het College voor Zorgverzekeringen**

MR-1585/1-CVZ

Juni 2002

**Mirjam van het Loo
Ineke van Beusekom
Ingrid Geesink
James P. Kahan**

ISBN: 0-8330-3304-2

RAND is a nonprofit institution that helps improve policy and decisionmaking through research and analysis. RAND® is a registered trademark. RAND's publications do not necessarily reflect the opinions or policies of its research sponsors.

© Copyright 2002 RAND

All rights reserved. No part of this book may be reproduced in any form by any electronic or mechanical means (including photocopying, recording, or information storage and retrieval) without permission in writing from RAND.

Published 2002 by RAND

1700 Main Street, P.O. Box 2138, Santa Monica, CA 90407-2138

1200 South Hayes Street, Arlington, VA 22202-5050

201 North Craig Street, Suite 202, Pittsburgh, PA 15213-1516

RAND URL: <http://www.rand.org/>

To order RAND documents or to obtain additional information, contact Distribution Services: Telephone: (310) 451-7002; Fax: (310) 451-6915; Email: order@rand.org

Voorwoord

Op verzoek van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft RAND Europe een onderzoek uitgevoerd naar farmacotherapie bij kinderen. Dit onderzoek is erop gericht om: (a) inzicht te verwerven in de knelpunten die bestaan omtrent farmacotherapie bij kinderen; en (b) oplossingsrichtingen voor die knelpunten aan te dragen. Wat betreft de knelpunten wordt een onderscheid gemaakt tussen medisch-inhoudelijke kennislacunes en knelpunten die ontwikkeling en uitvoering van een goede farmacotherapeutische zorg aan kinderen in de weg staan.

Met dit onderzoek willen wij bijdragen aan de verbetering van de farmacotherapeutische zorg aan kinderen door veranderingen aan te bevelen ten aanzien van de context waarbinnen geneesmiddelengebruik bij kinderen tot stand komt en door een aanzet te geven tot meer onderzoek naar specifieke geneesmiddelen.

Voor meer informatie over CVZ en over dit onderzoek kunt u contact opnemen met:

Mw. J.J.H. Waterreus, huisarts-epidemioloog
College voor Zorgverzekeringen
Secretariaat BOG
Postbus 396
1180 BD Amstelveen
Tel: +31-20-347.55.18
Fax: +31-20-347.57.24
Email: YWaterreus@cvz.nl

Voor meer informatie over RAND Europe kunt u contact opnemen met de auteurs van dit rapport:

RAND Europe
Newtonweg 1
2333 CP Leiden
Tel: +31-71-524.51.51
Fax: +31-71-524.51.91
Email: reinfo@rand.org
www.randeurope.org

Inhoudsopgave

Voorwoord	iii
Inhoudsopgave.....	v
Dankwoord	vii
English summary: Prescribing for Children: From Art to Science	x
 Hoofdstuk 1: Inleiding.....	 1
1.1 Achtergrond.....	1
 Hoofdstuk 2: Methoden van onderzoek.....	 7
2.1 Inleiding	7
2.2 Oriënterende gesprekken.....	9
2.3 Literatuuronderzoek	10
2.4 Vragenlijsten.....	13
2.5 Interviews	16
2.6 Inhoudelijke commissie en scorelijsten	18
 Hoofdstuk 3: Resultaten: de context.....	 21
3.1 Inleiding	21
3.2 Knelpunten	22
3.3 Oplossingsrichtingen	27
3.4 Naar een samenhangend pakket van maatregelen	38
3.5 Implementatie van de oplossingsrichtingen.....	41
 Hoofdstuk 4: Resultaten: medisch-inhoudelijk	 55
4.1 Inleiding	55
4.2 Het literatuuronderzoek	55
4.3 Vragenlijsten en interviews	57
4.4 Scorelijsten.....	58
4.5 Kennisontwikkeling	61
4.6 Kennisverspreiding	62
4.7 Onderzoeksbehoefte	63
4.8 Korte bespreking resultaten per groep geneesmiddelen	64
4.9 Conclusie.....	66
 Hoofdstuk 5: Conclusie en discussie	 67
5.1 Conclusies	67
5.2 Discussie	71
 Literatuurlijst	 77
 Bijlage A: Lijst van geïnterviewden	 79
Bijlage B: Vragenlijsten en groepsinterviews	81
Bijlage C: Vragenlijsten inhoudelijke commissie	96
Bijlage D: Voorstel voor landelijk kinderformularium en compendium	104

Dankwoord

Wij willen graag iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan de uitvoering van dit onderzoek naar farmacotherapie bij kinderen. Ten eerste willen wij Yolande Waterreus en Nicolien Wieringa van het College voor Zorgverzekeringen bedanken voor de begeleiding die zij vanuit het College aan het project hebben gegeven. Ook bedanken wij Eric Kalter van CVZ voor de inspirerende wijze waarop hij leiding heeft gegeven aan de bijeenkomsten van de inhoudelijke commissie.

De leden van de inhoudelijke commissie willen wij danken voor hun kritische, opbouwende commentaar ten aanzien van de opzet van het onderzoek, hun bijdrage aan de evaluatie van de knelpunten en oplossingsrichtingen en hun reacties op het concept-eindrapport. De inhoudelijke commissie bestond uit de volgende leden:

- Prof.dr. J.N. van den Anker, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam, Pediatric Pharmacology Network, European Network for Drug Investigation in Children
- Dr. H. van Bronswijk, Nefarma
- Dr. K. Burggraaf, Paediatric Pharmacology Network
- Drs. A.C. van Grootheest, Stichting LAREB
- Dr. M. de Hoog, Sophia Kinderziekenhuis
- Prof.dr. M. Offringa, Dutch Cochrane Centre, Paediatric Pharmacology Network
- Mw.dr. C.M.A. Rademaker, Wilhelmina Kinderziekenhuis
- Dr. J.A.J.M. Taminiau, Amsterdams Medisch Centrum
- Dr. A.G. Vulto, Academisch Ziekenhuis Rotterdam
- Prof.dr. J.M. Wit, Leids Universitair Medisch Centrum

Prof.dr. J.K. Buitelaar, dr. M.O. Hoekstra en mw.drs. A.C.G. Voordouw bedanken wij voor hun bijdrage aan de eerste bijeenkomst van de inhoudelijke commissie; helaas konden zij wegens tijdgebrek niet bij latere bijeenkomsten aanwezig zijn. Ook drs. I. Wolff en dr. M. ten Ham die de bijeenkomsten namens het Ministerie van VWS bijwoonden, danken wij voor hun inzet.

Verder willen wij een ieder die wij in de loop van het project hebben geïnterviewd hartelijk danken voor zijn of haar waardevolle bijdrage aan dit project. De lijst van geïnterviewde personen is opgenomen in Bijlage A. Wij willen Annette Kerste bedanken voor haar commentaar op de vragenlijsten die aan kinderartsen, huisartsen en apothekers zijn toegestuurd. Verder willen wij de reviewer van het rapport, Han de Vries, danken voor zijn waardevolle commentaar op een eerdere versie van dit rapport. Tenslotte willen wij onze collega's, Janneke Vader en Rita Mangione-Smith, die in een eerdere fase bij dit onderzoek waren betrokken, danken voor hun grote inzet.

Gebruikte afkortingen

BOG =	Commissie BeleidsOnderzoek Geneesmiddelen van het CVZ
CBG =	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO =	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CVZ =	College voor Zorgverzekeringen
EMA =	European Medicines Evaluation Agency
ENDIC =	European Network of Drug Investigation in Children
ICH =	International Conference on Harmonisation
LAREB =	Stichting Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen
METC =	Medisch Ethische Toetsings Commissie
NEFARMA =	Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceutische industrie
NHG =	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVK =	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NSCK =	Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde
PPN =	Pediatric Pharmacology Network
VWS =	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WINAp =	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
WMO =	Wet Medisch Onderzoek bij mensen
ZON/MW =	Zorg Onderzoek Nederland/Medische Wetenschappen

English summary: Prescribing for Children: From Art to Science

Introduction

It is generally acknowledged that a substantial proportion of prescriptions for children are written in the absence of sound scientific evidence regarding the effectiveness of the drugs. Recent publications have demonstrated that for many drugs, the majority of prescriptions for children are unlicensed or off-label. Clinical research on children in order to obtain this scientific evidence would be expensive, pose ethical issues, and be complicated (involving assessments of dosage level, side effects, and considerations of different age levels). Because research to obtain such evidence for use in the paediatric population is not required for a new pharmaceutical product to be licensed, it is understandable (even if regrettable) that the manufacturers do not engage in this research.

In the Netherlands, steps have been taken to address this potential problem. In 1997, the Paediatric Pharmacology Network was founded to stimulate clinical research on paediatric prescriptions, but this network has scant personnel and financial resources. In 2001, the Health Inspectorate (*Inspectie voor de Gezondheidszorg*) called for research, especially on psychoactive drugs, and called for the establishment of a database of drug-related incidents in the paediatric population. Similar calls have been issued by, among others, the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, resulting in a European Network for Drug Investigation in Children. The European Commission has also shown awareness of the issue. However, results of this movement are slow in coming.

The Dutch Health Care Insurance Board (*College voor Zorgverzekeringen, or CVZ*) issued a call for tenders in late 2000, requesting a study to prioritise research needs in the area of prescribing for children. RAND Europe responded with a proposal to conduct a review of the scientific literature on this topic and to disseminate a survey to family practitioners, paediatricians and pharmacists to obtain their perceived needs for clinical research in this area. The study was to be guided by a group of experts in the field of paediatric prescription, representing the various medical specialties involved. This proposal was accepted by CVZ, and the study commenced. However, as the project unfolded, the guidance group expressed the opinion that the original research question was incomplete, because the problems in prescribing for children could not be resolved by clinical research alone; other issues were also important. In

response, RAND Europe proposed, and the CVZ accepted, a modified study to identify the barriers to effective prescribing for children, with an emphasis upon the absence of good clinical research within those barriers. In the remainder of this summary, we will discuss the study as modified.

The goals of this study are threefold.

- The first is to bring to awareness and to assess the importance of barriers to optimal pharmacotherapy for children. Here, we take the term barriers in its broadest sense, to include shortcomings in knowledge, communications, individual caregiver and patient behaviour, and the organisational structure of the health care delivery system.
- The second goal is to identify possible solution directions—or recommendations for change—that can reduce these barriers. These solution directions are also assessed in terms of their likelihood of reducing barriers, with the assessment based on the likelihood of the solution being successful for the number and importance of the barriers to which they would be addressed.
 - A subgoal of the second goal is to assess the extent to which a new organisation focussing on prescribing for children, would be one of the promising solution directions.
- The final goal of the study reflects back to the original purpose of the project, and is to assess the extent to which clinical research is a useful solution direction, and which aspects of such clinical research (specific drugs, clinical condition addressed, dosage, side effects, etc.) are most important.

Methods

The study began with an examination of the literature on paediatric prescriptions and with a series of interviews with different stakeholders in the health care delivery system. This resulted in a survey sent to family practitioners, paediatricians and pharmacists, followed by a second round of (group) interviews with (a different set of) stakeholders. These led in turn to a set of quantitatively-posed questionnaires sent to the guidance committee assessing the discovered barriers, possible solution directions, and clinical research priorities. The results of these questionnaires were presented and discussed in a meeting of the guidance committee.

Orienting interviews. In parallel with the review of the literature, a series of orienting interviews were held with organisations that have an important role in

health care for children. The purposes of these interviews were to learn what the roles of these organisations with respect to paediatric care were and to gain stakeholder perspectives on the possibility of a new organisational structure.

Review of the literature. The review of the literature followed the well-established methods for systematic reviews. Search terms included medication, p(a)ediatric, child, off-label, unlicensed, pharmacol*, clinical trial and review. The search was constrained by examination of the prevalence of certain diseases among children and the extent to which certain medications are prescribed for children. To limit the scope of the study, articles regarding prescription for neonates and children under the age of 3 months were excluded. On the basis of these criteria, the following disease categories were examined:

- Allergies and immunological disorders (especially asthma and allergic rhinitis)
- Infections (otitis media, respiratory disorders and urinary tract infections)
- Endocrinological disorders (diabetes, growth hormone deficiency, congenital adrenal hyperplasia, hypothyroidism)
- Psychiatric disorders (ADHD, autism, depression, enuresis)
- Neurologic disorders (epilepsy)

From an original set of 30000 "hits", a filtering process reduced the set of articles examined to a more manageable but still sizeable 600.

Postal survey. On the basis of the literature review and the advice of some members of the guidance committee, a survey was designed and distributed. The survey selected 22 medications on the basis of one or more of the following criteria: (1) they were in the top-10 of medications prescribed for children, (2) they were typically prescribed off-label, or (3) the literature review identified them as "hot" items. For each of the medications, the survey asked whether the respondent prescribed it for children, whether they believed they were adequately informed regarding dosage, side effects and interactions with other medications, and for which age groups they would like to have more information. Respondents were also given the opportunity to add up to five medications not on the list of 22 that they believed were problematic for children. Finally, respondents were asked to prioritise the (22 to 27) medications in terms of their need for clinical research.

The postal survey was suitably tailored for family practitioners, paediatricians and pharmacists, and distributed to a sample of 200, 450 and 200 of each group, respectively. The response to this survey was disappointingly small, with a 27.5

percent response rate for the paediatricians, but only 12.5 percent for the other two groups (in spite of follow-up attempts for some of the addressees). Given this response, statistical analyses were performed only for the paediatricians.

Second round interviews. To obtain further insight into research priorities and to identify other forms of barriers, a second round of interviews were conducted, with a different set of individuals than in the first set. Two types of interviews were performed, medical-content interviews from a total of 13 medical specialists and pharmacists and policy interviews with a total of 9 policymakers from the ministry of health, the pharmacological industrial sector, and self-standing organisations concerned with medications and paediatric care. These interviews were used to identify the various barriers to optimal paediatric prescriptions and to get ideas how to resolve the barriers. The starting points for the interviews were the results of the orienting interviews, the literature review and the survey.

The interviews were analysed to identify the major barriers mentioned, which were then categorised (see results subsection, below). On the basis of ideas presented in the interviews and the literature, plus the knowledge of the research team, a set of possible solutions to the barriers were assembled and also categorised. The barriers and solutions were presented to the guidance committee for discussion and refinement.

Quantitative questionnaire. The refined lists of barriers and solution directions were put into a questionnaire given to the members of the guidance committee. The committee was asked to rate the importance of the barrier as an impediment to paediatric care, and then to rate how effective each proposed solution direction would be in alleviating each barrier. The committee was also asked to rank each of ten categories of medications on the improvement of prescribing for children of further knowledge development and dissemination of information on safety, effectiveness and long-term effects of each category. The results of the first two parts of the questionnaire formed the basis of the prioritisation of bottlenecks and solutions, and the results of the third part formed the basis of a priority listing for clinical research within the overall prioritisation of solutions.

Results

Here, we first identify and prioritise the barriers to effective prescribing for children, followed by the same treatment of the possible solution directions. We considered possible ways to implement the favoured solution directions. Finally,

we examined the types of medications requiring research and the nature of the problem that the research should address.

Barriers. Table S.1 presents the 14 barriers that were identified, along with the average importance by the guidance committee of each barrier as an impediment to effective paediatric prescribing. The barriers are rated on a 1-to-5 severity scale, where 1 is low severity of the barrier and 5 is great severity of the barrier.

Table S.1 Barriers to Optimal Prescribing for Children

Barrier	Severity
A. Lack of evidence-based knowledge	
A.1. Lack of basic general knowledge on how medications work in children	3.9
A.2. Lack of knowledge regarding specific medications	4.1
B. Barriers to knowledge development regarding pharmacological research using children	
B.1. Methodological problems	3.2
B.2. Legal problems	3.6
B.3. Political problems	3.5
B.4. Ethical problems	3.5
B.5. Financing problems	4.6
B.6. Inadequate registration of experience from practice	3.9
C. Barriers to knowledge uptake	
C.1. Lack of clarity in the basis of information in guidelines, formularia, etc.	3.5
C.2. Education of care givers	3.7
C.3. Lack of dissemination of existing knowledge	4.0
C.4. Off-label prescribing	3.8
D. Barriers to implementation of knowledge	
D.1. Relationships between pharmacists and physicians	3.1
D.2. Contextual barriers	3.0

All of the barriers had a mean rating of 3.00 (the middle of the scale) or above, indicating that each of them was considered by the guidance committee to be real. The highest score was obtained by *B.5. Financing problems* and is a reflection of the fact that nobody—the pharmaceutical sector, the government, research institutions—has this research as a high spending priority. Second and

third-ranked, with scores in the 4.0 or above range, were *A.2 Lack of knowledge regarding specific medications* and *C.3 Lack of dissemination of existing knowledge*. The importance of barrier A.2 justifies the original intent of this study—there are medications that require attention. The importance of barrier C.3 says that even when the research is performed, it is not always viewed as adequately disseminated.

Solutions. The guidance committee was asked to assess the effectiveness of 11 different solution directions on a scale from -2 (would make matters much worse) to +2 (would significantly improve matters) for each of the 14 barriers posed in Table S.1. For each respondent, the overall rating of each solution direction was taken by calculating the average cross-product over the 14 barriers of the contribution of the solution direction times the respondent's own rating of the importance of the barrier. Thus, for each respondent, each solution direction had a rating between -2.00 and +2.00. These were averaged over respondents and are presented in Table S.2.

Table S.2 Solution Directions for Reducing the Barriers to Good Paediatric Prescribing

Solution direction	Weighted score
Governmental stimulation of paediatric clinical research	+0.8
Harmonise and reduce restrictions on paediatric clinical research	+0.4
Register and analyse paediatric clinical experience with medications	+0.6
Consolidate knowledge in databases, guidelines, etc.	+1.0
Accept off-label prescribing	-0.3
Extend the time duration of patents	+0.2
Require research with children before registration of medications	-0.4
Require research with children within a time period following registration for adult use	-0.4
Establish a knowledge centre for paediatric pharmacotherapy	+1.2
Extend the training of paediatricians to include pharmacokinetics	+1.0
Establish a national formulary for paediatric prescription	+1.0

The results of this questionnaire are clear; there is a consensus for increasing the availability of knowledge through a knowledge centre, more focussed education, consolidation of knowledge, and establishing a national formulary. Giving up on

the problem by accepting off-label prescribing is not favoured, nor is requiring research with children as a part of the licensing requirements for adult use. Solutions offered to stimulate the pharmaceutical industry were generally not favoured.

For each of the four top solution directions, we considered an effective way to implement it, taking into account the content of the solution direction, the roles relevant actors might play, the financial requirements, and possible disadvantages that might be incurred.

Medications. Based on the survey results and the second round of interviews, ten categories of medications were presented to the guidance group for assessment:

- Behaviour modifiers and psychotropics
- Painkillers
- New anti-epileptics
- Growth hormones
- Anti-allergenics and anti-asthmatics
- Prednisone
- Medications for sleep disturbances
- Medications for gastro-intestinal complaints
- Antibiotics
- Anaesthetics

From zero to four specific examples within each category plus a "general" rating for the category were assessed, for a total of 27 medications. The assessment was on a 1-to-5 scale in terms of the need for knowledge development and knowledge dissemination for each of three aspects:

- Safety (including drug interactions and side effects)
- Effectiveness (including appropriate dosage and route of administration)
- Long-term effects

Thus, there were 162 total ratings done (27 medications, development vs. knowledge, 3 aspects). The results are presented in Table 6 (Chapter 4) of the main text.

Considering the average score across all medications, dissemination of knowledge (average score 3.4) was viewed as more important than development of new knowledge (average score 2.8). Long term effects (3.3) were more important than pharmacokinetics (3.1) or safety (2.9). Among the medication categories,

the high scorers were behaviour modifiers (especially Ritalin) and anti-epileptics. These two categories were viewed as short on knowledge of long-term effects, but countered the general trend across all medications by requiring more knowledge development than dissemination. These findings also held for the specific medications within these two categories of Topiramate and Lamotrigine (anti-epileptics) and the behaviour modifier Ritalin.

Conclusions

The findings presented immediately above largely speak for themselves; the study has identified significant barriers to optimal prescribing for children and a number of solution directions that have promise for lowering multiple barriers. The original impetus for the study—prioritisation of paediatric pharmacological research—has been shown to be justified, although such research must be conducted alongside other important steps. Within the prioritisation of research, the study of long-term effects of behaviour modifiers and anti-epileptics—medications that children may take for extended periods of time—received the highest call. For medications where the need for knowledge development is not so compelling, more attention should be given to knowledge dissemination.

However, the study also clearly showed that a large number of problems in the context of medical content form important barriers to knowledge development, knowledge dissemination and general good paediatric practice. Therefore, the solutions offered for both the medical and the policy problems deserve attention.

How to implement the recommendations that flow naturally from these findings is a different matter. The role of the Netherlands in this matter is not determinative, but can be important. A unified approach in the Netherlands, coalescing the government, health care delivery sector, medical research sector and pharmacological industrial sector, can improve the situation in the Netherlands and serve as a blueprint for harmonisation within Europe. Financial, ethical, legal, and organisational aspects of the problem are best addressed in this integrated cadre, rather than each sector pursuing its own interests in isolation.

In summary, we have verified that the problem of suboptimal prescribing of medications for children is a real problem, that the causes of the problem are complicated, and that solving the problem calls for a scientifically and politically integrated approach. With such an approach, paediatric prescription can move from an art to a science, and all—but especially the children—will benefit.

Hoofdstuk 1: Inleiding

1.1 Achtergrond

Het wordt algemeen erkend dat de werkzaamheid van geneesmiddelen bij kinderen kan afwijken van die bij volwassenen. Om te komen tot passende farmacotherapeutische zorg voor kinderen is het dan ook van groot belang dat klinisch geneesmiddelenonderzoek niet alleen bij volwassenen, maar ook bij kinderen wordt uitgevoerd.

Klinisch onderzoek bij kinderen is echter duur, moeilijk te realiseren en weinig aantrekkelijk voor de farmaceutische industrie. Dientengevolge wordt relatief weinig klinisch onderzoek naar geneesmiddelengebruik bij kinderen uitgevoerd. Uit onderzoek is gebleken dat voor ongeveer 70% van de potentieel bij kinderen te gebruiken geneesmiddelen geen wetenschappelijk getoetste gegevens beschikbaar zijn over de juiste dosis, werking en bijwerking voor het kind (Van den Anker, 2000). Bovendien zijn niet alle artsen die geneesmiddelen aan kinderen voorschrijven op de hoogte van de wetenschappelijk getoetste gegevens die wel voorhanden zijn. Dientengevolge is het waarschijnlijk dat de farmacotherapeutische behandeling die kinderen krijgen momenteel niet optimaal is. Een onlangs gepubliceerd proefschrift over *unlicensed* en *off-label* medicijngebruik bij kinderen versterkt dit vermoeden. In dit proefschrift worden enkele voorbeelden beschreven van *off-label* en niet geregistreerde geneesmiddelen die na toediening aan kinderen tot ernstige bijwerkingen hebben geleid (G. 't Jong, 2002). In een gecontroleerde onderzoeksomgeving waren deze problemen waarschijnlijk eerder onderkend.

In 1997 is het Pediatric Pharmacology Network (PPN) opgericht met als doel een bijdrage te leveren aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Dit netwerk, bestaande uit kinderartsen uit alle academische ziekenhuizen in Nederland, heeft als doel klinisch onderzoek bij kinderen te stimuleren en initiëren. Het biedt bijvoorbeeld ondersteuning bij het schrijven van een onderzoeksprotocol. Recent is de aandacht voor de problemen omtrent farmacotherapie bij kinderen verder toegenomen. In oktober 2001 heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg gesteld dat in de kinder- en jeugdpsychiatrie op grote schaal psychofarmaca worden voorgeschreven zonder dat de toepassing hiervan is onderzocht bij kinderen. De Inspectie stelt dat een overzicht van specifieke trials met psychofarmaca voor kinderen en jeugdigen een nuttige ondersteuning zou zijn. Documentatie van klinisch onderzoek in Europa, bij voorkeur door middel van een

Europese database, zou volgens de Inspectie een goede manier zijn om dit ten uitvoer te brengen. In het rapport wordt tevens gesteld dat het verzamelen van de ervaringskennis die psychiaters met deze middelen hebben opgedaan, een goed begin zou zijn voor de ontwikkeling van een kinderformularium voor de kinder- en jeugdpsychiatrie. Een aantal klinieken zou hiertoe reeds bereid zijn gevonden (Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2002: p.83). De directie Geneesmiddelen en Medische Technologie van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft in een reactie hierop een overzicht gegeven van de inspanningen die op dit moment verricht worden om geneesmiddelenonderzoek bij kinderen te stimuleren (Ministerie van VWS, memo d.d. 12 november 2001). Hierin worden bovenstaande rapporten en artikelen genoemd. De directie stelt tevens dat een documentatieplicht, eventueel gekoppeld aan de ontwikkeling van een landelijk documentatiesysteem, overwogen zou kunnen worden.

Ook op Europees niveau is sprake van toenemende aandacht voor de problematiek omtrent farmacotherapie bij kinderen. De European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), onder andere verantwoordelijk voor de beoordeling van aanvragen voor registratie van geneesmiddelen, denkt na over maatregelen om de farmaceutische industrie te stimuleren meer geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen te registreren en dus eerst te onderzoeken. Daarnaast is een groep Europese kinderartsen op informele wijze verbonden in het European Network for Drug Investigation in Children (ENDIC). De leden komen twee tot vier maal per jaar bijeen om te discussiëren over specifieke medische problemen en over mogelijke samenwerking bij het doen van onderzoek. Verder wordt binnen ENDIC gesproken over mogelijkheden om geneesmiddelenonderzoek bij kinderen in Europa te stimuleren. ENDIC probeert regeringen en EMA ervan te overtuigen dat hier meer aandacht voor moet zijn en dat de industrie gestimuleerd moet worden. Onlangs is ook de Paediatric Experts Group opgericht, waarin ook leden van ENDIC zitting hebben. Deze groep kinderartsen verzamelt informatie over het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen en adviseert commissies van EMA en de industrie over de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen en over de toepassing van bestaande geneesmiddelen bij kinderen.

Bij de Europese Commissie en EMA gaat de aandacht voornamelijk uit naar initiatieven om de farmaceutische industrie te stimuleren meer onderzoek te doen naar de toepassing van haar geneesmiddelen bij kinderen. De Europese Commissie publiceert regelmatig consultatiedocumenten, waarin maatregelen met dat doel worden voorgesteld. Betrokken artsen en beleidsmakers kunnen hierop reageren. Er

wordt gediscussieerd over alternatieve maatregelen die de industrie moeten stimuleren meer onderzoek bij kinderen te doen (EMA, 2001; Europese Commissie, 2002; Council Resolution, 2000; CPMP, datum onbekend). Hierbij wordt ook een maatregel overwogen die enkele jaren geleden in de Verenigde Staten is genomen. Deze maatregel biedt patentverlenging voor medicijnen wanneer een producent hiervoor de kinderindicatie heeft onderzocht. Op de voor- en nadelen van een dergelijke maatregel wordt in hoofdstuk 3 van dit rapport ingegaan. In dit onderzoek is met name aandacht voor initiatieven die in Nederland ondernomen (kunnen) worden. De Europese context speelt op de achtergrond mee, maar wordt waar nodig betrokken in het onderzoek.

Doelstelling van het onderzoek¹

Dit onderzoek heeft ten doel te komen tot aandachtspunten voor verbetering van de farmacotherapeutische zorg die aan kinderen wordt geboden. Dit onderzoek naar farmacotherapie bij kinderen kent vier doelstellingen, die hieronder kort worden toegelicht.

De eerste doelstelling van het project is het **in kaart brengen van de knelpunten** die een optimale farmacotherapeutische behandeling van kinderen in de weg staan. Het begrip knelpunten wordt hier in de breedst mogelijke betekenis gehanteerd, dat wil zeggen dat alle denkbare knelpunten ten aanzien van geneesmiddelengebruik bij kinderen binnen dit project plaats hebben.

De tweede doelstelling van het project is **het identificeren van mogelijke oplossingsrichtingen voor de gevonden knelpunten**. Voor de mogelijke oplossingen wordt aangegeven welke knelpunten zij beogen aan te pakken, hoe zij dat beogen te doen, maar ook welke bezwaren daar mogelijk aan kleven. Nadat een genuanceerd beeld van de verschillende mogelijke oplossingsrichtingen is verkregen, wordt nagegaan welk samenhangend pakket van oplossingen het meest wenselijk is. De volgende stap is het maken van een begin met de implementatie van deze oplossingen. Dat betekent dat inzicht moet bestaan in de activiteiten die nodig zijn om deze oplossingen daadwerkelijk tot stand te brengen en in de actoren die daarbij een voortrekkersrol moeten vervullen. Ook hieraan wordt in dit rapport aandacht besteed.

¹ In eerste instantie richtte het onderzoek zich slechts op het prioriteren van de onderzoeksbehoefte en de mogelijkheid van een aparte organisatiestructuur voor farmacotherapie bij kinderen. In de loop van het onderzoek is de doelstelling verbreed tot de huidige.

De derde doelstelling van het onderzoek is **na te gaan in hoeverre een organisatiestructuur, die zich specifiek bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen, een van de oplossingen kan zijn** en welke kenmerken die organisatiestructuur zou moeten hebben. Om een beter inzicht te krijgen in een goede structuur is onder andere inzicht nodig in: a) de taken die vervuld moeten worden: wat wordt reeds gedaan en wat moet worden gedaan?; en b) de bestaande netwerken en organisaties die zich met gerelateerde onderwerpen bezighouden.

Het vierde doel van dit onderzoek is het **identificeren van de behoefte aan onderzoek** naar specifieke geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen. Zoals uit de voorgaande paragraaf blijkt, zouden zeer veel middelen onderzocht bij kinderen moeten worden. Bij de uitvoering van deze doelstelling van het onderzoek wordt gekeken over welke geneesmiddelen op korte termijn de grootste behoefte aan informatie bestaat en welk type onderzoek (naar bijvoorbeeld effectiviteit, bijwerkingen of lange-termijneffecten) nodig is.

Deze laatste doelstelling richt zich dus op medisch-inhoudelijke knelpunten, terwijl de eerste drie doelstellingen ingaan op problemen in de context van farmacotherapie bij kinderen.

Voor een goed begrip van deze studie is kennis van de termen *off-label* en *unlicensed* van belang. In navolging van Turner et al. (1997) en 't Jong (2002), wordt *off-label* gebruik in deze studie gedefinieerd als een voorschrift aan een kind van een geregistreerd geneesmiddel beneden de in de productinformatie vermelde minimumleeftijd of voor een niet-geregistreerde indicatie, toedieningsweg of -vorm, dosering of frequentie van doseren. Van *unlicensed* of niet-geregistreerd gebruik is sprake wanneer bij registratie geen toestemming is gegeven (door CBG of EMEA) voor het gebruik van het geneesmiddel door kinderen of indien het geneesmiddel voor geen enkele indicatie of leeftijdsgroep werd geregistreerd.

Opzet van het rapport

Dit rapport beschrijft de opzet, resultaten en conclusies van het onderzoek. In **hoofdstuk 2** wordt ingegaan op de methoden van onderzoek die zijn ingezet om bovengenoemde doelstellingen te bereiken. Er wordt aandacht besteed aan de vragenlijst die is uitgezet bij de betrokken zorgverleners, aan de interviews die met relevante actoren zijn gehouden en aan de rol van de inhoudelijke commissie die ter

begeleiding van het project in het leven is geroepen. In **hoofdstuk 3** wordt ingegaan op de knelpunten, de mogelijke oplossingsrichtingen en de haalbaarheid van die oplossingen. Tevens wordt besproken welke actoren een rol zouden moeten spelen bij de uitvoering van die oplossingen. In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van het onderzoek naar medisch-inhoudelijke kennislacunes weergegeven.² Daarbij wordt ingegaan op de onderzoeksbehoeften die bij artsen bestaan. In **hoofdstuk 5** worden tenslotte de conclusies van het onderzoek beschreven. In dat hoofdstuk worden de belangrijkste resultaten van het onderzoek kort samengevat en in het perspectief van ontwikkelingen binnen de kindergeneeskunde en het (inter-)nationale beleidsveld geplaatst.

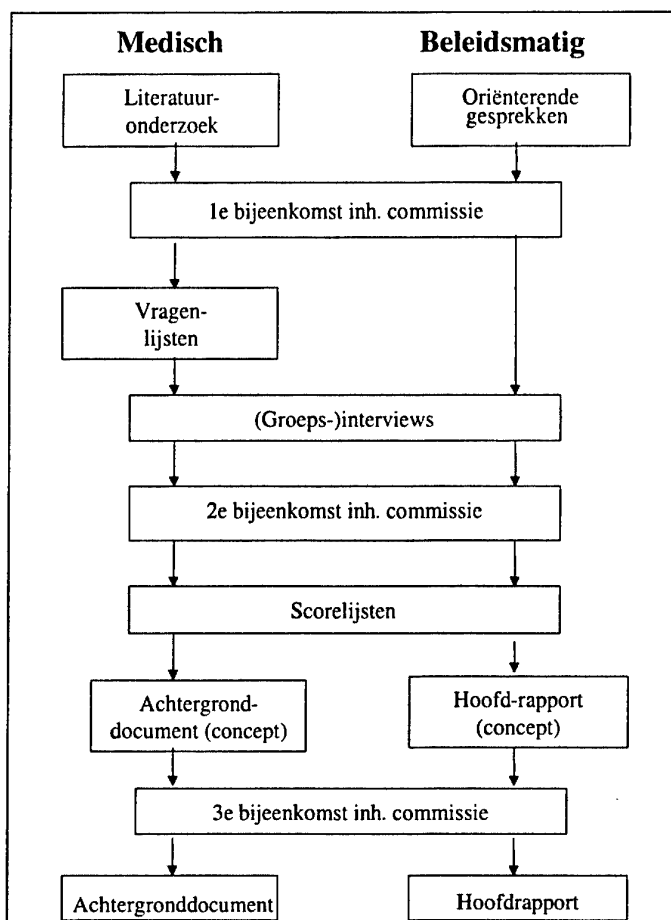
² In een afzonderlijk rapport (Van Beusekom et al., Farmacotherapie bij kinderen: kennislacunes in beeld gebracht, Leiden: RAND Europe, mei 2002) wordt in meer detail ingegaan op de medisch-inhoudelijke kennislacunes.

Hoofdstuk 2: Methoden van onderzoek

2.1 Inleiding

Dit onderzoek is enerzijds gericht op het identificeren van knelpunten in de kindergeneeskunde die optimale farmacotherapeutische zorg aan kinderen in de weg staan (eerste doelstelling) en de oplossingsrichtingen hiervoor (tweede en derde doelstelling). Anderzijds zijn aandachtsgebieden geïdentificeerd voor klinisch geneesmiddelenonderzoek (vierde doelstelling). Deze doelstellingen zijn dermate uiteenlopend dat zij via twee verschillende trajecten werden beantwoord. Eén traject richtte zich slechts op de vierde doelstelling van het onderzoek, waarbij medisch-inhoudelijke knelpunten centraal stonden. Het andere traject richtte zich op problemen die zich in de context van farmacotherapie bij kinderen afspelen. Figuur 1 geeft een schematisch overzicht van de methoden van onderzoek die in de afzonderlijke trajecten zijn gehanteerd. Sommige methoden waren specifiek gericht op een van beide trajecten, terwijl andere methoden beide doelen dienden.

Figuur 1: Methoden van onderzoek



Om inzicht te krijgen in aandachtsgebieden voor klinisch geneesmiddelenonderzoek is gebruik gemaakt van literatuuronderzoek, vragenlijsten, (groeps-)interviews en scorelijsten. Iedere stap in het onderzoek bouwde voort op de stap ervoor; het literatuuronderzoek leidde tot de identificatie van de geneesmiddelen die in de vragenlijst werden opgenomen; de vragenlijsten hadden als doel te identificeren naar welke geneesmiddelen de grootste informatiebehoefte bestaat; de interviews dienden om de resultaten van de vragenlijst te valideren en in perspectief te plaatsen; de resultaten van de interviews dienden als input voor de scorelijsten; op de scorelijsten konden de leden van de inhoudelijke commissie aangeven of onderzoek naar een geneesmiddel nodig was en zo ja, welk, of dat verspreiding van de aanwezige kennis belangrijker is. De resultaten van de scorelijsten gaven tenslotte de belangrijkste aandachtsgebieden voor klinisch geneesmiddelenonderzoek weer. De verschillende stappen werden doorlopen om een zo volledig mogelijk beeld van de bestaande onderzoeksbehoeften te krijgen.

Om inzicht te krijgen in de knelpunten omtrent farmacotherapie bij kinderen en de mogelijke oplossingen voor die knelpunten werd gebruik gemaakt van (groeps-) interviews en scorelijsten. De interviews waren met name gericht op het inventariseren van knelpunten en het identificeren van oplossingsrichtingen voor die knelpunten, waarbij tevens werd ingegaan op de mogelijkheden en moeilijkheden ten aanzien van implementatie van de oplossingsrichtingen. De interviews gaven de mogelijkheid om een beeld te krijgen van de belangrijkste visies van de betrokken actoren in de kindergeneeskunde. De scorelijsten hadden ten doel de belangrijkste knelpunten te identificeren en de oplossingsrichtingen te prioriteren. Door middel van kwantificering in de scorelijsten werd het mogelijk de verschillende knelpunten en oplossingsrichtingen ten opzichte van elkaar te plaatsen. De resultaten van de scorelijsten heeft RAND Europe vervolgens geanalyseerd en op basis daarvan is een pakket maatregelen samengesteld dat prioriteit verdient bij het ontwikkelen van beleid ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen. Tevens wordt, met behulp van informatie uit de interviews, ingegaan op de implementatie van die maatregelen. Bij de analyse van de resultaten is niet in detail ingegaan op de eventuele verschillen van mening tussen de verschillende betrokken actoren en is gezocht naar maatregelen waarvoor voldoende draagvlak onder de verschillende betrokkenen lijkt te bestaan.

Tijdens de oriënterende gesprekken, de interviews en de bijeenkomsten van de inhoudelijke commissie werd tevens gesproken over het nut en de mogelijkheid een aparte organisatiestructuur op te richten die zich specifiek zou bezighouden met farmacotherapie bij kinderen (derde doelstelling). Deze optie werd tevens gezien als mogelijke oplossingsrichting voor een aantal knelpunten in de kindergeneeskunde (tweede doelstelling) en werd daarom ook opgenomen in de scorelijsten die de inhoudelijke commissie invulden. Door met verschillende betrokkenen in de kindergeneeskunde de mogelijke organisatiestructuur te bespreken, wordt de kans groter dat deze in de praktijk zal voldoen aan hun verwachtingen. Alleen dan zullen zij meewerken aan informatievoorziening en zullen zij gebruik maken van de diensten die de structuur eventueel aan zou bieden. De scorelijsten geven op gekwantificeerde wijze inzicht in het vertrouwen dat de leden van de inhoudelijke commissie hebben in het vermogen van een organisatiestructuur om de bestaande knelpunten in de kindergeneeskunde te verminderen.

2.2 Oriënterende gesprekken

Parallel aan het literatuuronderzoek werden oriënterende gesprekken gehouden. De oriënterende gesprekken dienden als introductie op het beleidsmatige deel van het

onderzoek, waarmee de eerste, tweede en derde doelstelling behaald zouden moeten worden. Er zijn gesprekken gevoerd met organisaties die een belangrijke rol spelen binnen de kindergeneeskunde, zoals met vertegenwoordigers van het Pediatric Pharmacology Network en het Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde gehouden. De volledige lijst met geïnterviewden is opgenomen in Bijlage A. Deze interviews waren er ten eerste op gericht om inzicht te krijgen in de knelpunten ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen. Ten tweede hadden de interviews ten doel inzicht te krijgen in de rollen die verschillende organisaties momenteel spelen binnen het veld der kindergeneeskunde en in de rollen die zij in de toekomst zouden willen spelen. Deze informatie is belangrijk met het oog op beantwoording van de vraag of er een nieuwe organisatie die zich bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen moet worden opgericht en, zo ja, welke taken een dergelijke organisatie zou moeten vervullen. In een latere fase van het onderzoek werd dieper op deze vragen ingegaan.

2.3 Literatuuronderzoek

Parallel aan de oriënterende gesprekken werd begonnen met het medisch-inhoudelijke onderdeel van het onderzoek, dat als doel heeft de vierde doelstelling te vervullen. De eerste stap van dit deel van het onderzoek bestond uit een literatuuronderzoek naar de beschikbare klinische kennis met betrekking tot de belangrijkste ziektevelden binnen de kindergeneeskunde. Het inventariseren van de bestaande literatuur biedt indirect inzicht in de kennislacunes die bestaan ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen.

Binnen het literatuuronderzoek werd in zowel elektronische als niet-elektronische databestanden gezocht naar wetenschappelijke artikelen over farmacotherapie bij kinderen. Daarbij werden onder andere de volgende databestanden geraadpleegd: PubMed, Embase, Cochrane Controlled Trials Register en Cochrane Database of Systematic Reviews. Ook werden enkele internationale tijdschriften (*British Medical Journal* en *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*) en nationale vakbladen (Medisch Contact, Geneesmiddelenbulletin en Nederlands Tijdschrift voor Kindergeneeskunde) doorlopen om inzicht te krijgen in actuele discussies omtrent farmacotherapie bij kinderen. Er werd zoveel mogelijk gezocht naar recente *systematic reviews* (1995-2001), dat wil zeggen naar artikelen die een overzicht geven van de literatuur die over een bepaald onderwerp is verschenen. Wanneer geen recente *systematic reviews* beschikbaar waren, werd gezocht naar reviews van vóór 1995 en/of *randomized clinical trials* (RCTs).

In het literatuuronderzoek werden onder meer de volgende (combinaties van) zoektermen gebruikt: medication, p(a)ediatric, child, *off-label*, unlicensed, pharmacol*, clinical trial en review. Op basis van de resulterende brede selectie van potentieel relevante literatuur werden vervolgens de titels van de gevonden artikelen bestudeerd en de voor dit onderzoek relevante artikelen geselecteerd. Dit betrof ten eerste artikelen die informatie bevatten over niet-geregistreerd of *off-label* gebruik van geneesmiddelen binnen de kindergeneeskunde. Ten tweede werd gericht gezocht naar artikelen die betrekking hebben op geneesmiddelengebruik ten aanzien van een aantal specifieke ziektebeelden binnen de kindergeneeskunde.

Gezien de omvang en complexiteit van het veld der kindergeneeskunde was het binnen dit onderzoek niet mogelijk alle ziektebeelden te bestuderen. Om die reden is ervoor gekozen een aantal specifieke ziektebeelden te selecteren en deze nader te bestuderen. Op deze wijze bestaat in ieder geval voor deze ziektebeelden een overzicht van de mate waarin wetenschappelijk onderzoek naar dat ziektebeeld is gedaan en de mate waarin dergelijk onderzoek ontbreekt. Ook kan het een goed beeld geven van het type kennislacunes dat voorkomt in de kinderfarmacotherapie. Dit betekent echter niet dat dit onderzoek zich heeft beperkt tot deze geselecteerde ziektebeelden; in latere fasen van het onderzoek hadden verschillende groepen betrokkenen de mogelijkheid de lijst geselecteerde ziektebeelden te wijzigen en aan te vullen. Via die weg kon in dit onderzoek een goed beeld worden geschetst van de belangrijkste probleemgebieden binnen de kindergeneeskunde.

De selectie van ziektebeelden ten behoeve van het literatuuronderzoek verliep aan de hand van een aantal criteria, namelijk:

- ◆ De prevalentie van ziektebeelden binnen de kindergeneeskunde; het onderzoek richtte zich voornamelijk op de meest voorkomende ziektebeelden.
- ◆ De mate waarin discussie bestaat over geneesmiddelengebruik bij specifieke ziektebeelden; minder vaak voorkomende ziektebeelden werden geïnccludeerd wanneer daar veel discussie over bestaat, bijvoorbeeld omdat geneesmiddelen voor dat ziektebeeld vaak niet-geregistreerd of *off-label* worden voorgeschreven of omdat deze veel bijwerkingen hebben.
- ◆ Artikelen over neonaten en kinderen jonger dan 3 maanden zijn niet in het onderzoek geïnccludeerd.

Op basis van deze criteria zijn de volgende ziektegebieden in het literatuuronderzoek opgenomen. Binnen deze ziektegebieden werden, op basis van dezelfde criteria,

tevens specifieke ziektebeelden geselecteerd, die hier tussen haakjes zijn weergegeven:

- ♦ Allergie en immunologie (astma en allergische rhinitis)
- ♦ Infectieziekten (otitis media, respiratoir syncytiaal virus, urineweginfectie en infecties van de bovenste luchtwegen)
- ♦ Endocrinologie (diabetes mellitus type 1 and 2, groeihormoondeficiëntie, congenitale adrenale hyperplasie en hypothyreoïdie)
- ♦ Psychiatrie (attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autisme, depressie en enuresis)
- ♦ Neurologie (epilepsie).

Zowel bij allergie en immunologie als bij infectieziekten is sprake van velden die het grootste deel omvatten van de totale populatie pediatrische patiënten. Astma bijvoorbeeld is een zeer veelvoorkomend probleem in de kinderleeftijd, terwijl antibiotica veel worden voorgeschreven bij infectieziekten. Voor de andere drie groepen bleek uit de literatuur en uit ervaringen van de kinderarts in het projectteam dat een aantal ziektebeelden een groot probleem vormt binnen de kindergeneeskunde en dat er controverse bestaat over de juiste farmacotherapeutische behandeling. Een voorbeeld hiervan is ADHD. Bestudering van deze vijf ziektegebieden zou leiden tot een representatief beeld van de belangrijkste typen problemen met betrekking tot de pediatrische farmacotherapie.

In eerste instantie leverde het literatuuronderzoek ongeveer 30.000 treffers op. Na toetsing van de gevonden artikelen aan de hand van de gehanteerde criteria [namelijk naar type onderzoek (*systematic review* of RCT), publicatiedatum (1995-2001), informatie over *off-label* voorschrijven of over specifieke ziektebeelden, etc.] werden 600 artikelen in het literatuuronderzoek opgenomen.

Het volledige literatuuronderzoek is opgenomen in Bijlage F van het achtergronddocument. Het literatuuronderzoek geeft een goed overzicht van de bestaande kennis, maar biedt geen inzicht in de typen onderzoek die op korte termijn prioriteit verdienen. Immers, er zijn zo veel onderzoeksvragen nog niet beantwoord, dat het nodig is te onderscheiden welk type onderzoek naar welk type medicijnen en bij welke patiënten de grootste bijdrage zou leveren aan verbetering van de farmacotherapie bij kinderen. Het literatuuronderzoek vormde de basis voor de vragenlijsten, de interviews en de discussies in de inhoudelijke commissie. Tezamen dienen deze ter vervulling van de vierde doelstelling van het onderzoek, namelijk het identificeren van de behoefte aan onderzoek naar specifieke geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen.

2.4 Vragenlijsten

Het doel van de vragenlijsten was te onderzoeken in hoeverre een gebrek aan klinisch onderzoek naar bepaalde veelgebruikte medicijnen door artsen als een probleem wordt ervaren. Immers, sommige medicijnen worden al jarenlang op grote schaal aan kinderen voorgeschreven, terwijl hier geen registratie voor bestaat. Het kan immers zo zijn dat inmiddels zo veel ervaring bestaat met een geneesmiddel, dat aanvullend onderzoek niet nodig wordt geacht. Anderzijds kan het zijn dat een middel al wel onderzocht is, maar dat een aanvullende kennisbehoefte bestaat. De vragenlijsten hadden als doel meer inzicht te verkrijgen in het bestaan van deze mogelijkheden.

Binnen de ziektebeelden uit het literatuuronderzoek zijn geneesmiddelen geïdentificeerd waarnaar mogelijk een behoefte aan verder onderzoek bestaat.

Geneesmiddelen werden in de vragenlijst opgenomen wanneer het geneesmiddel:

- ♦ voorkomt in de top-10 van geneesmiddelen die binnen de extramurale zorg het meest aan kinderen worden voorgeschreven; of
- ♦ regelmatig *off-label* wordt voorgeschreven (Conroy *et al.*, 2000); of
- ♦ volgens het literatuuronderzoek onderwerp van discussie binnen de kindergeneeskunde is.

Dit resulteerde in een lijst van 22 geneesmiddelen die zijn opgenomen in een vragenlijst die is toegestuurd aan kinderartsen, huisartsen en apothekers.³ De vragenlijst omvatte drie delen. In het onderstaande wordt achtereenvolgens beschreven welke vragen in ieder afzonderlijk deel van de vragenlijst aan de orde kwamen en hoe de resultaten zijn geanalyseerd. In Bijlage B is een verkorte versie van de vragenlijst opgenomen om een indruk te geven van de gestelde vragen.

Het eerste deel van de vragenlijst bestond uit 22 vragen die betrekking hadden op de 22 geselecteerde geneesmiddelen. De respondenten werd gevraagd aan te geven of zij het betreffende geneesmiddel wel eens voorschrijven en, zo ja, of zij voldoende

³ Apothekers ontvingen een vragenlijst waarin geneesmiddelen wel aan indicaties waren gekoppeld, met als doel te onderzoeken of apothekers vinden dat zij over voldoende informatie beschikken om hun controle- en voorlichtingsfunctie goed uit te voeren. Het bleek echter dat apothekers over het algemeen niet weten voor welke indicatie een medicijn wordt voorgeschreven, zodat het invullen van de vragenlijst hen niet nuttig voorkwam. De respons was zeer laag. Daarom wordt in dit rapport verder niet ingegaan op de vragenlijst voor apothekers.

weten over de dosering en bijwerkingen van dat geneesmiddel en over de interactie van dat middel met andere geneesmiddelen. De respondent kon, bij onvoldoende informatie over interactie, aangeven om interactie met welk(e) geneesmiddel(en) dat gaat. Tenslotte werd gevraagd of de respondent meer behoefte heeft aan leeftijdspecifieke informatie over het gebruik van een geneesmiddel en, zo ja, welk(e) leeftijdsgroep(en) daarbij de meeste aandacht verdienen.

Bij de vragen naar de mate waarin kennis over een geneesmiddel beschikbaar is, kon worden gescoord op een schaal van 1-5, waarbij de score 1 betekent dat de arts vindt dat hij onvoldoende kennis over dit middel heeft en de score 5 dat hij of zij over voldoende informatie beschikt. Het ging hier dus niet om de hoeveelheid informatie die beschikbaar is, maar om de vraag of de respondenten het gevoel hebben dat zij voldoende weten over het genoemde geneesmiddel. Er werd per geneesmiddel geanalyseerd in hoeverre de respondenten gemiddeld over voldoende kennis over dat middel beschikken en waar de belangrijkste onderzoeksbehoeften voor dat middel lijken te liggen. Onderstaande figuur geeft een voorbeeld van de vragen uit deel een en twee van de vragenlijst.

Figuur: voorbeeldvraag

Schrijft u pediatrische patiënten wel eens _____ voor?					
0 Nee – ga naar de volgende vraag					
0 Ja					
Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:					
Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5
Met welk(e) medicijn(en)? _____					
Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?					
Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?					
0	0-3 maanden				
0	3-12 maanden				
0	1-4 jaar				
0	4-14 jaar				

In het tweede deel van de vragenlijst werd gevraagd naar geneesmiddelen, die niet in het eerste deel van de vragenlijst waren opgenomen, maar waar de respondenten naar eigen zeggen onvoldoende van weten. In een open vraag konden zij het betreffende geneesmiddel noemen en vervolgens werden voor dat middel dezelfde vragen gesteld als voor de middelen in deel 1 van de vragenlijst. De kinderartsen werd de mogelijkheid geboden maximaal vijf geneesmiddelen te noemen. Ruim de helft van de respondenten (64 van de 124) heeft van die mogelijkheid gebruik gemaakt. In het totaal hebben zij daarbij 139 middelen genoemd. Vervolgens werd

nagegaan welke middelen het vaakst zijn genoemd en wat de belangrijkste onderzoeksvragen bij die middelen zijn.

Deel drie van de vragenlijst bestond uit een prioriteringslijst. In deze lijst waren de medicijnen uit deel 1 van de vragenlijst opgenomen. Ook konden de artsen zelf medicijnen aan de lijst toevoegen, bijvoorbeeld de medicijnen die ze in deel 2 van de vragenlijst hadden genoemd. Gevraagd werd welke vijf medicijnen volgens hen prioriteit bij onderzoek verdienen, waarbij het medicijn met de hoogste prioriteit een 1 toegekend zou krijgen, dat met iets lagere prioriteit een 2, enzovoorts tot 5 punten voor het laatste medicijn op hun prioriteitenlijstje. Zo zou iedere arts vijf medicijnen selecteren voor onderzoek. De bedoeling was dat de artsen binnen de top 5 een rangorde aan zouden brengen. Een aantal van hen heeft echter vijf medicijnen geselecteerd zonder daar een rangorde in aan te brengen.

In het totaal is deel 3 van de vragenlijst door 78 van de 124 kinderartsen volledig ingevuld; 50 van de 78 kinderartsen hebben een rangorde aangebracht. De ingevulde lijsten zijn op verschillende manieren geanalyseerd. In eerste instantie is gekeken naar alle 78 ingevulde lijsten. Hierbij is geturfd hoe vaak een medicijn de waarde 1 tot en met 5 heeft gekregen. Vervolgens is een analyse uitgevoerd waarbij een correctie is aangebracht die het mogelijk maakt de vragenlijsten waarin wel en de vragenlijsten waarin geen rangorde is aangebracht met elkaar te vergelijken. Dit verliep als volgt. Zoals aangegeven, konden artsen een 1 toekennen aan het medicijn met de hoogste prioriteit, een 2 aan dat met een iets lagere prioriteit, en zo voorts tot 5 voor het medicijn dat de laagste prioriteit kreeg voor toekomstig onderzoek. In feite kreeg iedere arts dus 15 punten ($1+2+3+4+5$) om aan medicijnen te geven. Deze waarde, 15, werd gebruikt om de prioriteringslijsten die anders ingevuld waren, te normaliseren. Indien bijvoorbeeld minder dan 5 medicijnen zijn geselecteerd, krijgen de geselecteerde medicijnen hogere waarden. Indien meer medicijnen zijn geselecteerd, worden de waarden per medicijn verlaagd. Zo zouden de geselecteerde medicijnen in die lijst altijd op een waarde van 15 komen. De lege cellen, kortom de medicijnen die volgens de respondent nu geen prioriteit hadden voor onderzoek, kregen in de analyse een hoge waarde toegekend. Immers, het medicijn met de laagste waarde (1) heeft de hoogste prioriteit voor toekomstig onderzoek.

Er is een vragenlijst toegestuurd aan 450 kinderartsen, 200 huisartsen en 200 apothekers. De respons op de vragenlijst was als volgt:

	Populatie	Steekproef	Respons		
			Deel 1	Deel 2	Deel 3
Kinderartsen	900	450(50%)	124(27,6%)	64(14,2)	78(17,3%)
Huisartsen	5564	200(3,5%)	30(15%)	8(4%)	17(8,5%)
Apothekers	4007	200(5%)	20(10%)	15(7,5%)	14(7%)

De respons onder huisartsen en apothekers was dermate laag dat wij hebben besloten alleen een statistische analyse te doen van de vragenlijsten ingestuurd door kinderartsen. De vragenlijsten ingestuurd door huisartsen en apothekers zijn echter wel bestudeerd en op de belangrijkste bevindingen daarvan op enkele plaatsen kort ingegaan.

2.5 Interviews

Om de inzichten die uit het literatuuronderzoek en de schriftelijke enquête naar voren zijn gekomen te verdiepen, heeft RAND Europe zowel artsen en apothekers als vertegenwoordigers van belangrijke organisaties binnen de kindergeneeskunde geïnterviewd. In deze paragraaf wordt eerst ingegaan op de interviews met artsen en apothekers en vervolgens op de interviews met beleidsmakers. In Bijlage A bij dit rapport is een lijst met geïnterviewde personen opgenomen.

De te interviewen personen voor de medisch-inhoudelijke interviews zijn geselecteerd aan de hand van suggesties van de leden van de inhoudelijke commissie die in het kader van dit project in het leven is geroepen (meer informatie over deze commissie is te vinden in paragraaf 2.6). Ook zijn enkele respondenten geselecteerd via relevante literatuur op het gebied van kindergeneeskunde. In het totaal zijn 25 medisch specialisten, één huisartsenpraktijk en één apotheek gevraagd aan de interviews deel te nemen. Vanwege tijdgebrek konden niet alle benaderde personen deelnemen. Uiteindelijk zijn twaalf medisch specialisten en één apotheker geïnterviewd. Onder de medisch specialisten waren zowel academisch als perifeer werkende artsen vertegenwoordigd. Ook zijn zowel algemeen kinderartsen als vertegenwoordigers van de voor dit onderzoek relevante specialismen binnen de kindergeneeskunde geïnterviewd. De medisch specialisten zijn veelal in groepen van twee tot vier personen geïnterviewd. Deze interviews duurden anderhalf tot twee uur. Daarnaast zijn enkele individuele interviews afgenomen, veelal telefonisch. Deze duurden ongeveer een uur. Bijna alle interviews zijn door twee leden van het projectteam van RAND Europe afgenomen, waarbij een van hen zich concentreerde op de vragen en de ander op de verslaglegging.

De respondenten voor de interviews met beleidsmakers zijn benaderd omdat zij werkzaam zijn bij een organisatie die een belangrijke plaats inneemt binnen de kindergeneeskunde. Het betrof onder andere vertegenwoordigers van het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Nefarma, het College voor Zorgverzekeringen, het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en het Wetenschappelijk Instituut van Nederlandse Apothekers. In totaal zijn 9 personen geïnterviewd. De interviews duurden gemiddeld twee uur en werden door twee leden van het RAND Europe projectteam afgenomen.

Interviews met artsen en apothekers. Het doel van de interviews met artsen en apothekers was tweeledig. Ten eerste waren de interviews bedoeld om de resultaten van de schriftelijke enquête te valideren en completeren. Tijdens de interviews werden de belangrijkste resultaten van de vragenlijst aan de geïnterviewden voor reacties voorgelegd. Ten tweede werd de artsen en apothekers gevraagd aan te geven welke knelpunten er volgens hen bestaan ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen. Ook werd gevraagd naar oplossingsrichtingen voor de knelpunten die in de ogen van de geïnterviewden het belangrijkste zijn. Het interviewprotocol is opgenomen in Bijlage B.

Interviews met beleidsmakers. Parallel aan de gesprekken met artsen en apothekers zijn drie groepsinterviews gehouden met beleidsmakers die een belangrijke plaats innemen binnen het veld der kindergeneeskunde. Doel van deze interviews was te komen tot inzicht in de knelpunten ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen en de identificatie van mogelijke oplossingsrichtingen voor die knelpunten. De actoren werd gevraagd welke rol zij zelf zouden kunnen spelen bij de verbetering van farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Hierbij werd tevens gevraagd in hoeverre een nieuw op te richten organisatiestructuur een oplossing zou kunnen vormen. Het interviewprotocol is opgenomen in Bijlage B.

Analyse van de resultaten van de interviews. De resultaten van de interviews dienden als input voor de volgende fase van het onderzoek, dat wil zeggen als input voor de scorelijsten (zie §2.6) die door de leden van de inhoudelijke commissie zijn ingevuld. Op basis van de interviews met artsen en apothekers zijn enkele nieuwe (groepen) geneesmiddelen aan de scorelijst toegevoegd. Geneesmiddelen zijn alleen toegevoegd wanneer door drie of meer respondenten is aangegeven dat klinisch onderzoek naar dat geneesmiddel een belangrijke bijdrage kan leveren aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Op basis van de

interviews met beleidsmakers zijn clusters van knelpunten omtrent farmacotherapie bij kinderen en mogelijke oplossingsrichtingen voor die knelpunten geïdentificeerd. De knelpunten zijn in een scorelijst opgenomen als ze minstens drie keer zijn genoemd. Oplossingsrichtingen die redelijk tot zeer uitgebreid besproken zijn, zijn in een scorelijst opgenomen, ook als ze slechts één keer zijn genoemd.

2.6 Inhoudelijke commissie en scorelijsten

Het gehele onderzoek werd begeleid door een inhoudelijke commissie, die bestond uit deskundigen op het gebied van farmacotherapie bij kinderen. De commissie, die speciaal voor dit project was samengesteld door RAND Europe, bestond uit artsen en apothekers met expertise op het gebied van farmacotherapie bij kinderen en uit vertegenwoordigers van organisaties die betrokken zijn bij de ontwikkeling en het beheer van kennis over geneesmiddelen (o.a. Stichting LAREB en Nefarma). De leden van de inhoudelijke commissie zijn zo geselecteerd, dat zij een goede afspiegeling van de bestaande kennis en belangen vormen. Hierdoor wordt gezorgd voor een goede inhoudelijke bijdrage aan het project, maar ook voor realistische resultaten en haalbare oplossingen, waarvan de kans groot is dat zij bij uitvoering ondersteund en geaccepteerd zullen worden. De lijst met leden van de inhoudelijke commissie is opgenomen in Bijlage A.

De inhoudelijke commissie reageerde op de vormgeving van het gehele onderzoek, op conceptversies van het literatuuronderzoek, op de vragenlijst en op de protocollen voor de interviews. Vervolgens werden de resultaten van de interviews met de commissie besproken en werd aan de leden van de commissie gevraagd drie scorelijsten in te vullen. Tenslotte leverde de inhoudelijke commissie commentaar op het conceptrapport. In het onderstaande gaan wij in op de drie scorelijsten die door de leden van de commissie zijn ingevuld. De volledige scorelijsten zijn te vinden in Bijlage C.

1. In de eerste scorelijst werd gevraagd om voor tien categorieën geneesmiddelen aan te geven in hoeverre kennisontwikkeling en kennisverspreiding kunnen bijdragen aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg voor kinderen. Daarbij werd apart aandacht besteed aan veiligheid, werkzaamheid en langetermijneffecten. Het onderscheid tussen kennisontwikkeling en -verspreiding is belangrijk omdat behoeften aan kennis over specifieke geneesmiddelen kan voortkomen uit het ontbreken van die kennis en uit het feit dat artsen, als gevolg van gebrekkige disseminatie, niet op de hoogte zijn van het bestaan ervan. De keuze voor de tien categorieën geneesmiddelen is gebaseerd op de resultaten

van de vragenlijst en van de (groeps-)interviews. Voor ieder van de onderwerpen konden de leden een score geven van 1 tot 5, waarbij 1 betekende dat kennisontwikkeling of kennisverspreiding helemaal niet bijdraagt aan verbetering van medische zorg aan kinderen en 5 betekende dat dit in zeer belangrijke mate bij zal dragen. De scorelijst is door acht leden van de inhoudelijke commissie ingevuld.

2. In de tweede scorelijst werd de leden van de inhoudelijke commissie gevraagd aan te geven in hoeverre de knelpunten die uit de (groeps-)interviews naar voren zijn gekomen een belemmering vormen voor passende farmacotherapeutische zorg aan kinderen.
3. In de derde scorelijst werd de respondenten gevraagd een inschatting te geven van de mogelijke effecten van implementatie van de oplossingsrichtingen op de knelpunten. Dit effect kan positief, neutraal of negatief zijn, dat wil zeggen dat een oplossingsrichting een knelpunt zowel zou kunnen verminderen als zou kunnen versterken. De respondenten werd gevraagd in te schatten wat het effect van een bepaalde oplossingsrichting op de knelpunten is en hoe groot dat effect naar verwachting zal zijn. In de scorelijst zijn de oplossingsrichtingen opgenomen die tijdens de (groeps-) interviews zijn genoemd.

Hoofdstuk 3: Resultaten: de context

3.1 Inleiding

De realisatie van passende farmacotherapeutische zorg voor kinderen wordt niet alleen belemmerd door het gebrek aan kennis over toepassing van specifieke medicijnen bij kinderen, maar ook door tal van andere factoren. In paragraaf 3.2 wordt een overzicht gegeven van alle knelpunten die volgens de betrokkenen optimale zorg aan kinderen in de weg staan. Ook beschrijft deze paragraaf hoe belangrijk de verschillende knelpunten zijn volgens de leden van de inhoudelijke commissie.

Het identificeren van knelpunten betekent echter niet dat deze knelpunten vanzelf zullen verdwijnen. Het is belangrijk dat wordt gezocht naar concrete maatregelen die overheid en andere betrokken partijen kunnen nemen om deze knelpunten weg te nemen. In paragraaf 3.3 wordt beschreven welke oplossingsrichtingen gedurende het project zijn aangedragen. Vervolgens wordt aangegeven welke knelpunten deze oplossingsrichtingen adresseren en in hoeverre de gesuggereerde oplossingsrichtingen volgens de leden van de inhoudelijke commissie wenselijk zijn.

Op basis van de informatie over het belang van de knelpunten en de wenselijkheid van de oplossingsrichtingen zal worden gekomen tot een samenhangend pakket van maatregelen gericht op het oplossen van de belangrijkste problemen ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen. Dit pakket van maatregelen wordt beschreven in paragraaf 3.4.

De samenstelling van een samenhangend pakket van maatregelen moet gepaard gaan met een gedegen implementatieplan. Het is van groot belang dat duidelijk is hoe de maatregelen het best in de praktijk kunnen worden gebracht, welke organisaties daarvoor verantwoordelijk zijn, wat de rol van de verschillende betrokken actoren is, wat de mogelijke valkuilen zijn, etc. In paragraaf 3.5 wordt een aanzet gegeven voor een implementatieplan voor de geselecteerde oplossingsrichtingen.

3.2 Knelpunten

3.2.1 Overzicht van alle genoemde knelpunten

Zoals beschreven in hoofdstuk 2, hebben we in het kader van dit onderzoek twee typen (groeps)interviews gehouden, namelijk interviews met medisch specialisten en interviews met beleidsmakers die betrokken zijn bij de kindergeneeskunde. Hierin werd onder andere gevraagd welke knelpunten zich voordoen in de context van geneesmiddelengebruik bij kinderen. De interviews resulteerden in een lange lijst van knelpunten, die door RAND Europe zijn ingedeeld in vier categorieën. De vier vormen het continuüm van ontwikkeling tot toepassing van medische kennis.

De eerste categorie betreft het ontbreken van de wetenschappelijk onderbouwde kennis die nodig is om te komen tot passende farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Het betreft hier zowel algemene als specifieke farmacotherapeutische kennis. De tweede categorie omvat alle knelpunten die zich voordoen bij het verwerven en ontwikkelen van kennis over farmacotherapie bij kinderen. De derde categorie betreft knelpunten die zich voordoen bij disseminatie van kennis en de vierde categorie omvat knelpunten gerelateerd aan toepassing van kennis in de medische praktijk. In het onderstaande zullen wij de genoemde knelpunten bespreken. Hier wordt de aard van de knelpunten zoals die uit de interviews naar voren kwamen, beschreven. Soms verschilden de meningen over de gevolgen of de ernst van een knelpunt. Dit staat beschreven in het verslag van de groepsinterviews, dat opgenomen is in Bijlage B.

A. GEBREK AAN (EVIDENCE-BASED) KENNIS

A.1 Gebrek aan basale kennis over farmacotherapie bij kinderen

Dit knelpunt heeft betrekking op het feit dat er nog onvoldoende kennis bestaat over orgaanfuncties bij verschillende leeftijdscategorieën, waardoor farmacokinetiek van medicijnen in de kinderleeftijd niet in alle gevallen goed vastgesteld kan worden. Farmacokinetische en farmacologische kennis is van fundamenteel belang voor het vaststellen van de juiste dosering. Dit is van belang alvorens een gerandomiseerde klinische studie naar de effectiviteit van het medicijn zinnig is.

A.2 Gebrek aan specifieke kennis over farmacotherapie bij kinderen

Het ontbreekt artsen vaak aan kennis ten aanzien van het gebruik van specifieke geneesmiddelen voor specifieke aandoeningen. Dit knelpunt wordt uitgebreid toegelicht in hoofdstuk 4 van dit rapport.

B. KENNISONTWIKKELING: BARRIERES

B.1 Methodologische problemen bij het doen van onderzoek bij kinderen.

Deze categorie problemen omvat alle methodologische problemen die het opzetten van degelijk klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen bemoeilijken, zoals de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie en moeilijkheden bij het rekruteren van voldoende patiënten voor onderzoek.

B.2 Juridische problemen bij het doen van onderzoek bij kinderen.

Rondom het doen van onderzoek bij kinderen spelen verschillende juridische problemen waardoor dit onderzoek soms moeilijk tot stand komt. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan juridische eisen die aan onderzoek worden gesteld en aan angst voor juridische aansprakelijkheid voor eventueel optredende bijwerkingen.

B.3 Beleidsmatige problemen rond het doen van onderzoek bij kinderen.

Officieel toetst de centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO) protocollen voor onderzoek bij kinderen, maar volgens een aantal respondenten bekritiseren ook de lokale medisch-ethische toetsingscommissies (METCs) het gehele protocol, waardoor zij het proces van onderzoeksaanvraag onterecht vertragen. Bovendien zijn de METCs vaak onvoldoende deskundig met betrekking tot pediatrie studies, aldus de respondenten.

Een ander beleidsmatig probleem is dat het moeilijk is om producenten van medicijnen te stimuleren klinisch onderzoek te doen bij kinderen. Hiertoe zijn reeds verschillende voorstellen gedaan, maar deze hebben onvoldoende politiek draagvlak.

B.4 Ethische problemen bij het doen van onderzoek bij kinderen.

Ethische argumenten worden vaak aangevoerd om kinderen niet in trials op te nemen. Het zou immers niet ethisch zijn om een controlegroep een geneesmiddel te onthouden waarvan wordt vermoed dat dit het kind kan helpen. Bovendien mag een kind dat al een passende behandeling krijgt niet zomaar worden geïncludeerd in een trial naar een medicijn waarvan de werkzaamheid niet bekend is. Uiteindelijk krijgen ze dit middel vaak toch, ook al is het niet onderzocht. De regelgeving voor onderzoek bij kinderen is om deze redenen strikter dan die voor onderzoek bij volwassenen.

B.5 Financiële problemen rondom het doen van onderzoek bij kinderen.

Onderzoek bij kinderen is duur, duurder dan bij volwassenen. Aangezien een registratie van een kindergeneesmiddel vaak weinig extra inkomsten oplevert, is het voor de farmaceutische industrie niet interessant te investeren in onderzoek bij kinderen. Andere actoren hebben minder geld beschikbaar. Het resultaat hiervan is dat het moeilijk is fondsen te vinden voor klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen, terwijl hier wel grote behoefte naar bestaat.

B.6 Onvoldoende registratie van praktijkervaringen

Informatie over de effectiviteit van een geneesmiddel op de lange termijn, kan pas na registratie verkregen worden. Dergelijke informatie wordt echter niet systematisch verzameld. Ook bijwerkingen worden niet altijd gemeld, terwijl deze een belangrijke bron van informatie kunnen vormen.

C. KENNISVERSNIPPERING

C.1 Onduidelijkheid over onderbouwing van informatie in bijsluiters, richtlijnen, formularia, etc.

Niet alle bijsluiters en formularia bevatten informatie over toepassing van een geneesmiddel bij kinderen. Het is dan onduidelijk of het geneesmiddel beter niet voorgeschreven kan worden, of dat dit wel kan, maar dat het niet voor kinderen is geregistreerd. Ook bieden ze geen inzicht in de achtergrond van de informatie. Het is dus niet duidelijk of een aanbeveling op onderzoek of op ervaring van de specialist is gebaseerd. Ook in richtlijnen wordt de onderbouwing van de aanbevelingen niet altijd nauwkeurig beschreven.

C.2 Kennisontwikkeling artsen

De opleiding tot kinderarts biedt slechts kennis over een beperkt arsenaal aan geneesmiddelen, omdat het niet mogelijk is alle geneesmiddelen tijdens de opleiding aan de orde te laten komen. Daarnaast wordt wellicht te weinig aandacht besteed aan farmacologie. Na de opleiding is het moeilijk voor artsen om op de hoogte te blijven van alle ontwikkelingen. Voor huisartsen geldt dit probleem des te meer.

C.3 Gebrekkige disseminatie van kennis

Veel ervaringskennis blijft binnen beperkte kring. Aangezien goede coördinatiemechanismen ontbreken, moeten artsen vaak individueel initiatief nemen om hun ervaringskennis te delen met andere artsen. De resultaten van onderzoek waarbij negatieve effecten zijn gebleken, blijft veelal beperkt tot de onderzoekers.

Voor veel informatie zijn artsen afhankelijk van de producent van een medicijn, maar deze informatie wordt door veel respondenten niet volledig vertrouwd.

C.4 Off-label voorschrijven

Sommige respondenten stelden dat *off-label* voorschrijven voornamelijk een juridisch probleem is. Andere respondenten stelden dat *off-label* gebruik in principe nooit goed is, omdat de wetenschappelijke basis voor gebruik van een middel ontbreekt.

Bovendien is de arts aansprakelijk als er iets mis gaat. Sommige middelen zullen echter waarschijnlijk nooit voor toepassing bij kinderen geregistreerd worden, maar worden veelvuldig aan kinderen voorgeschreven. Hier bestaat vaak veel ervaringskennis over. Deze kennis wordt niet verzameld.

D. TOEPASSING VAN KENNIS IN DE PRAKTIJK

D.1 Relatie apothekers-artsen

Enkele respondenten stelden dat apothekers, met name zij die in een openbare apotheek werken, met enige regelmaat afwijken van het recept zonder de arts daarover te consulteren. Aan de andere kant gaven apothekers die de vragenlijst invulden of deelnamen aan de interviews, aan dat zij meestal niet weten voor welke indicatie een medicijn wordt voorgeschreven, zodat zij hun controle- en voorlichtingsfunctie onvoldoende kunnen uitoefenen.

D.2 Invloed van omgevingsfactoren

Zelfs wanneer wetenschappelijk onderbouwde kennis over een geneesmiddel beschikbaar is, dan wil dit niet zeggen dat de geneesmiddelen in de praktijk de verwachte effecten hebben. Er zijn verschillende omgevingsfactoren, zoals eetgedrag en de gezinssituatie, die kunnen leiden tot verkeerd gebruik van medicijnen of therapieontrouw.

3.2.2 Evaluatie van de knelpunten

Alle bovengenoemde knelpunten zijn voorgelegd aan de inhoudelijke commissie. Deze kon zich daar goed in vinden. Er zijn dan ook geen nieuwe knelpunten aan de lijst toegevoegd. Wel zijn sommige knelpunten iets preciezer omschreven. Zo is bijvoorbeeld aan het knelpunt *off-label* voorschrijven ook *unlicensed* voorschrijven toegevoegd. Alle knelpunten zijn vervolgens opgenomen in een scorelijst die aan de inhoudelijke commissie is voorgelegd. Deze scorelijst is opgenomen in Bijlage C.

In de scorelijst is de leden van de inhoudelijke commissie gevraagd of en in hoeverre de genoemde knelpunten een goede farmacotherapeutische zorg aan kinderen in de weg staan. Zij konden hun oordeel geven op een vijfpuntsschaal, uiteenlopend van 'helemaal niet' (score = 1) tot 'in zeer belangrijke mate' (score = 5). Tien leden van de inhoudelijke commissie hebben de scorelijst ingevuld. Analyse van de scores leidde tot de volgende resultaten. De resultaten worden gepresenteerd in volgorde van belangrijkheid, waarbij de belangrijkste knelpunten eerst worden genoemd.

Tabel 1: Evaluatie van de knelpunten

Knelpunt	Gemiddelde score	Standaard-deviatie
B.5 Financiële problemen m.b.t. kennisontwikkeling	4,60	0,70
A.2 Gebrek aan specifieke kennis	4,10	0,57
C.3 Gebrekkige disseminatie van kennis	4,00	0,82
B.6 Onvoldoende registratie praktijkervaringen	3,90	0,74
A.1 Gebrek aan basale kennis	3,90	0,88
C.4 Off-label/unlicensed voorschrijven	3,78	0,83
C.2 Kennisontwikkeling artsen	3,70	0,67
B.2 Juridische problemen	3,60	1,35
B.4 Ethische problemen	3,50	0,85
C.1 Kennisachtergrond onvoldoende duidelijk	3,50	0,85
B.3 Beleidsmatige problemen	3,50	0,97
B.1 Methodologische problemen	3,20	0,79
D.1 Rol apothekers	3,11	1,36
D.2 Invloed van omgevingsfactoren	3,00	0,87

Volgens de leden van de inhoudelijke commissie vormen financiële problemen de grootste belemmering voor goede medische zorg aan kinderen. Het merendeel van de respondenten gaf dit knelpunt de maximale score (=5). Ook gebrek aan kennis over specifieke geneesmiddelen en gebrekkige disseminatie van kennis vormen volgens de respondenten belangrijke knelpunten. Opvallend is dat in de top-drie knelpunten uit drie verschillende categorieën staan, namelijk één uit de categorie 'kennislacunes', één uit de categorie 'kennisontwikkeling' en één uit de categorie 'kennisverspreiding'. Dit onderstreept nogmaals dat het belangrijk is niet alleen naar medisch-inhoudelijke, maar ook naar andere knelpunten te kijken die belemmerend werken bij de totstandkoming van optimale farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Het knelpunt 'toepassing van kennis in de praktijk' scoorde relatief laag.

Het feit dat alle knelpunten gemiddeld hoger dan drie scoren, betekent echter dat ze allemaal belangrijk worden gevonden en dat het wegnemen van die knelpunten een belangrijke bijdrage kan leveren aan verbetering van de zorg aan kinderen.

3.3 Oplossingsrichtingen

3.3.1 Overzicht mogelijke oplossingsrichtingen

Tijdens het literatuuronderzoek, de interviews en de bijeenkomsten met de inhoudelijke commissie is een groot aantal knelpunten ten aanzien van geneesmiddelengebruik bij kinderen naar voren gekomen. Er is ook gezocht naar oplossingen voor de genoemde knelpunten. Er zijn niet voor alle knelpunten oplossingen gesuggereerd en ook aan de genoemde oplossingsrichtingen bleken soms bezwaren te kleven. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de mogelijke oplossingsrichtingen, de knelpunten die zij beogen aan te pakken en de voor- en nadelen van die oplossingsrichtingen. In de volgende paragraaf wordt de waarde die aan de oplossingsrichtingen wordt toegekend door de inhoudelijke commissie besproken. Niet alle oplossingsrichtingen die worden besproken, hebben per saldo een positief effect. In deze paragraaf worden alle gesuggereerde oplossingsrichtingen besproken. In de volgende paragrafen wordt het belang ervan aan de orde gesteld.

Naast het bovengenoemde zijn in de gesprekken ook de volgende oplossingsrichtingen naar voren gekomen. Er is echter niet gesproken over de precieze vormgeving van deze oplossingen. De wenselijkheid en haalbaarheid van deze oplossingen is ook niet besproken. Daarom zijn deze oplossingen niet in het vervolg van het project meegenomen. We zullen ze hier kort noemen:

- Betere coördinatie tussen artsen en apothekers (er zou beter gebruik moeten worden gemaakt van de informatie- en toetsingsfunctie van de apotheker);
- Betere coördinatie tussen overheid en industrie (betere afspraken);
- Gebruik maken van alternatieven voor geneesmiddelenonderzoek bij kinderen, bijvoorbeeld farmacokinetisch onderzoek bij varkens of gereguleerd gebruik van *tracers*;
- Faciliteren van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen door middel van advisering en informatievoorziening aan onderzoekers;
- Vergoedingssysteem aanpassen (om te voorkomen dat geneesmiddelen die bewezen niet werkzaam zijn op verzoek van de patiënt worden voorgeschreven en om de industrie te stimuleren registratie na te streven);

A. STIMULEREN KLINISCH ONDERZOEK BIJ KINDEREN

Door de respondenten is meermalen gesuggereerd dat overheid en verzekeraars een actievere rol moeten spelen bij het tot stand brengen van klinisch onderzoek naar geneesmiddelengebruik bij kinderen, vooral bij geneesmiddelen waarvan de patenten zijn verlopen. Overheid en verzekeraars zouden bijvoorbeeld subsidies kunnen verstrekken om er zorg voor te dragen dat specifiek onderzoek tot stand komt. Deze oplossingsrichting gaat expliciet niet in op de rol van de industrie; hiervoor zijn andere stimuleringsmogelijkheden gesuggereerd, die in paragrafen F, G en H besproken zullen worden. De geïnterviewden gaven aan dat het onmogelijk is al het klinisch onderzoek dat nodig is op dit moment te financieren. Een van de respondenten suggereerde dan ook dat een aantal aandachtsgebieden (bijv. de 20 meest voorkomende ziekten) moet worden gekozen, waardoor deze maatregel ook haalbaar wordt. De NVK zou actiever moeten zijn bij het identificeren van gebieden waarop onderzoek noodzakelijk is.

B. VEREENVOUDIGEN KLINISCH ONDERZOEK BIJ KINDEREN

De respondenten gaven aan dat er een aantal Europese en Nederlandse richtlijnen bestaan die beperkend werken voor het tot stand komen van klinisch onderzoek bij kinderen. Versoepeling van de voorwaarden die aan klinisch onderzoek bij kinderen worden gesteld, kan ertoe leiden dat klinisch onderzoek bij kinderen eenvoudiger en sneller tot stand kan komen. Mogelijk nadeel is wel dat versoepeling van de methodologische eisen aan onderzoek kan leiden tot verminderde kwaliteit en betrouwbaarheid van onderzoeksresultaten.

C. REGISTREREN EN ANALYSEREN VAN PRAKTIJKERVARINGEN VAN ARTSEN

Huisartsen, kinderartsen en andere specialisten die geneesmiddelen voorschrijven aan kinderen zien in de praktijk welke effecten die geneesmiddelen hebben. Deze praktijkervaringen worden echter niet of nauwelijks geregistreerd. De respondenten hebben aangegeven dat het belangrijk is te komen tot betere monitoring en registratie van de effecten van geneesmiddelen, de dosering waarbij die middelen werken en de optredende bijwerkingen. De geregistreeerde informatie zou vervolgens ook moeten worden geanalyseerd. Dit is met name belangrijk voor geneesmiddelen waarop geen patent (meer) rust. In die gevallen zal de farmaceutische industrie namelijk, nog minder dan bij andere medicijnen, geïnteresseerd zijn onderzoek uit te zetten.

Alhoewel de bovengenoemde maatregel waardevolle informatie kan opleveren, dient wel te worden opgemerkt dat de wetenschappelijke waarde van de resulterende kennis lager is dan de kennis die voortkomt uit een *randomized clinical trial*, onder andere als gevolg van het ontbreken van een controlegroep.

Nadeel van deze maatregel is dat de werkdruk van artsen toeneemt als gevolg van administratieve taken. Dit nadeel zou kunnen worden weggenomen door het treffen van flankerende maatregelen, zoals het opleiden van research-verpleegkundigen die administratieve taken uit handen van artsen kunnen nemen.

D. BUNDELING VAN KENNIS IN DATABESTANDEN, RICHTLIJNEN E.D.

Alhoewel in veel gevallen wetenschappelijk getoetste gegevens over de toepassing van een specifiek medicijn ontbreken, is er ook veel informatie over farmacotherapie bij kinderen wel voorhanden. Deze kennis is echter behoorlijk versnipperd en zou volgens de geïnterviewden beter kunnen worden gebundeld. Bij bundeling van informatie zou tevens beter kunnen worden onderbouwd waar deze informatie op is gebaseerd, dat wil zeggen welk bewijsmateriaal eraan ten grondslag ligt. Er zijn in dit verband een groot aantal alternatieve oplossingsrichtingen geformuleerd, die afzonderlijk of in combinatie zouden kunnen worden uitgevoerd.

Gesuggereerd zijn onder andere de ontwikkeling van een centraal databestand, een nationaal kinderformularium en nationale richtlijnen. Ook werd gevraagd om meer aandacht in bijsluiters en het Farmacotherapeutisch Kompas voor toepassing van geneesmiddelen bij kinderen. Daarbij zou steeds moeten worden aangegeven wat de

bron van kennis is (bijv. *randomized clinical trial*, ander type onderzoek of praktijkervaringen). Tenslotte werd gepleit voor systematische reviews die wetenschappelijke informatie verzamelen en die informatie analyseren. Hiermee worden twee doelen tegelijk bereikt: bestaande informatie wordt op systematische wijze verzameld en geanalyseerd en vormt zo een betrouwbare informatiebron, terwijl ook duidelijk wordt welke informatie nog niet aanwezig of nog onvoldoende is gevalideerd.

Er zijn echter ook een aantal problemen aan deze oplossingsrichting verbonden. Ten eerste legt het opstellen van algemeen geldende richtlijnen een grote druk op de organisatie die daarvoor verantwoordelijk is. Er bestaat immers niet in alle gevallen consensus over hetgeen in de richtlijnen moet worden opgenomen. Onduidelijk is welke organisatie een dergelijke verantwoordelijkheid kan en durft te nemen. Ten tweede bestaat het gevaar dat richtlijnen klakkeloos worden overgenomen, zonder dat wordt bekeken of het bij specifieke patiënten beter is van de richtlijnen af te wijken. Ook kunnen ontwikkelingen in de kiem worden gesmoord doordat weinig meer wordt 'geëxperimenteerd'.⁴ Tenslotte bestaat het gevaar dat geneesmiddelen die worden aanbevolen een monopoliepositie kunnen krijgen. De fabrikant zou de prijs van dat middel kunnen laten stijgen.

E. ACCEPTATIE VAN *OFF LABEL* VOORSCHRIJVEN

Momenteel valt *off-label* voorschrijven van geneesmiddelen onder de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Dit brengt bij artsen onzekerheid met zich mee ten aanzien van de juridische aansprakelijkheid omtrent *off-label* voorschrijven. Dit kan er bijvoorbeeld toe leiden dat artsen bijwerkingen van geneesmiddelen die zij *off-label* voorschrijven niet melden. Gesuggereerd is om een consistent beleid ten aanzien van het *off-label* voorschrijven van geneesmiddelen te ontwikkelen en te implementeren, leidend tot grotere bewustwording van het probleem. Acceptatie van *off-label* voorschrijven zou leiden tot openlijker communicatie, waardoor bijwerkingen bijvoorbeeld eerder worden gemeld en niet in elk ziekenhuis het "wiel opnieuw moet worden uitgevonden". Nadeel is echter dat acceptatie van *off-label* voorschrijven een signaal lijkt te zijn dat wetenschappelijke onderbouwing van geneesmiddelengebruik niet belangrijk wordt gevonden. De vraag is dan ook of dit beschouwd kan worden als een consistent beleid.

F. PATENTVERLENGING

De enige actor die genoeg geld lijkt te hebben om klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen uit te voeren is de farmaceutische industrie. Deze heeft echter onvoldoende belang bij het uitvoeren van dit onderzoek. Om die reden zijn door de respondenten verschillende maatregelen gesuggereerd om de industrie te stimuleren klinisch onderzoek bij kinderen uit te voeren. De eerste mogelijkheid die werd genoemd, was het verlengen van een patent van een geneesmiddel dat reeds voor volwassenen is geregistreerd wanneer de industrie dat geneesmiddel ook bij kinderen onderzoekt. Vooral wanneer er een grote markt voor dat middel bestaat, is een dergelijke patentverlenging lucratief. In de Verenigde Staten bestaat sinds 1997 een dergelijk initiatief.

Er zijn echter ook een aantal nadelen aan deze maatregel verbonden. Ten eerste zal de industrie alleen onderzoek bij kinderen doen wanneer patentverlenging lucratief is. Er zal diensgevolge weinig onderzoek naar zeldzame ziekten worden gefinancierd, omdat patentverlenging weinig oplevert wanneer het middel slechts aan een kleine patiëntenpopulatie wordt voorgeschreven. Hierin is de problematiek gelijk aan die van de weesgeneesmiddelen. Een ander mogelijk nadeel is dat onderzoek bij kinderen puur wordt gedaan om patentverlenging van het geneesmiddel voor volwassenen af te dwingen, terwijl dat onderzoek bij kinderen minder relevant is. In de Verenigde Staten is dit inderdaad gebleken. De zogenaamde "pediatric rule" heeft geleid tot meer pediatrische studies, maar die werden voornamelijk gedaan voor middelen die lucratief zijn in de volwassenmarkt (EMEA, 2001: p. 2-3).

Deze maatregel richt zich alleen op geneesmiddelen waarop nog een patent rust. Er zijn dus aanvullende maatregelen nodig om te stimuleren dat ook klinisch onderzoek bij kinderen wordt gedaan bij geneesmiddelen waarop geen patent rust. Tenslotte is het noodzakelijk dat deze maatregel op Europees niveau wordt ingevoerd. Dit

⁴ Lombarts et al. stellen hierover in de 'Consensus medisch-specialistische richtlijnen': Verder bergt richtlijnontwikkeling het gevaar in zich van een remmende werking op nieuwe ontwikkelingen. Immers, het is denkbaar dat het initiatief wegneemt bij mensen. (Lombarts (red.), 1996: p.27.)

betekent dat de beslissing over invoering van deze maatregel niet binnen Nederland kan worden genomen, maar dat de Nederlandse overheid slechts op Europees niveau kan bepleiten dat deze maatregel ingevoerd zou moeten worden.

G. REGISTRATIE VAN EEN GENEESMIDDEL INTREKKEN

Een andere maatregel die is gesuggereerd om de farmaceutische industrie te stimuleren tot investeringen in *randomized clinical trials* bij kinderen, is om de registratie van een geneesmiddel voor de volwassen patiëntenpopulatie in te trekken als niet ook onderzoek bij kinderen wordt verricht.

Deze maatregel heeft volgens de geïnterviewden echter meer na- dan voordelen. Belangrijk nadeel is dat intrekking van de registratie betekent dat volwassenen die het betreffende middel krijgen voorgeschreven dat geneesmiddel niet langer zouden kunnen krijgen. Dit wordt onethisch gevonden wanneer is aangetoond dat het middel voor volwassenen werkzaam is en dus is geregistreerd. Ook kinderen die dat middel *off-label* krijgen voorgeschreven, kunnen daarvan de dupe zijn.

Deze maatregel kan alleen worden ingevoerd bij nieuwe geneesmiddelen, dat wil zeggen middelen die nog in de registratiefase zitten. Dit betekent dat aanvullende maatregelen nodig zijn om onderzoek van de grond te krijgen naar geneesmiddelen waarop geen patent meer rust, of waarop reeds lange tijd een patent rust. Bovendien is deze maatregel alleen zinvol wanneer deze in Europees verband wordt genomen. De geïnterviewden hebben aangegeven dat aan de politieke haalbaarheid van deze maatregel kan worden getwijfeld, omdat de politiek (met name de EU) de neiging zou hebben de industrie te beschermen. De wetgeving met betrekking tot geneesmiddelenonderzoek valt binnen de Europese Unie onder de portefeuille economische zaken.

H. BOETEBEPALING INVOEREN

Een laatste maatregel die is gesuggereerd om de farmaceutische industrie te stimuleren tot het doen van klinisch onderzoek bij kinderen, is het zogenaamde conditioneel registreren. Dit betekent dat een geneesmiddel dat voor volwassenen is geregistreerd alleen op de markt mag komen op voorwaarde dat de industrie binnen een x-aantal jaar ook onderzoek bij kinderen verricht. Doet zij dat niet, dan volgt een boete of doorhaling van de registratie. De belangrijkste voordelen van deze maatregel zijn dat de farmaceutische industrie eerder geneigd zal zijn onderzoek bij

kinderen te doen zonder dat introductie van het geneesmiddel op de markt wordt vertraagd; en dat de overheid een machtsmiddel heeft om klinisch geneesmiddelenonderzoek bij nieuw te registreren middelen af te dwingen.

Nadeel is dat deze maatregel alleen kan worden ingevoerd bij nieuwe geneesmiddelen, dat wil zeggen middelen die nog in de registratiefase zitten. Ook geldt voor deze maatregel, evenals voor de twee bovengenoemde, maatregelen dat het alleen zinvol is deze maatregel in Europees verband te nemen en dat aan de politieke haalbaarheid van deze maatregel kan worden getwijfeld, omdat de politiek (m.n. de EU) de neiging zou hebben de industrie te beschermen. Tenslotte is het de vraag of het ethisch verantwoord is om registratie van een geneesmiddel in te trekken als dit middel gebleken effectief is bij volwassenen.

I. KENNISCENTRUM FARMACOTHERAPIE BIJ KINDEREN

Een van de vragen die CVZ aan RAND Europe heeft gesteld, is de vraag in hoeverre het belangrijk is dat er een organisatie in het leven wordt geroepen die zich specifiek bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen. Het onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat het zeer belangrijk wordt gevonden een dergelijke organisatie op te richten.

Het kenniscentrum zou specifieke problemen binnen de kindergeneeskunde onder de aandacht moeten brengen. De meeste respondenten vonden dat het kenniscentrum zich expliciet op farmacotherapie bij kinderen zou moeten richten en niet op de kindergeneeskunde in het algemeen. De organisatie zou onderwerpen voor klinisch onderzoek moeten identificeren en als vraagbaak voor kinderartsen en huisartsen kunnen dienen. Om deze taken goed te kunnen vervullen, moet de organisatie op de hoogte zijn van onderzoek dat landelijk en mondiaal gaande is om dubbel werk te voorkomen.

De belangrijkste taak van de organisatie zou verder zijn het verzamelen en verspreiden van informatie. Ter ondersteuning van deze taken lijkt het zinnig een database op te zetten en te beheren waarin empirische en ervaringskennis worden verzameld. Zo wordt ook duidelijk welk onderzoek niet nodig is. Deze kennis zou vervolgens verspreid moeten worden. Het kenniscentrum kan ook voorlichting geven over *off-label* en *unlicensed* gebruik van medicijnen.

Deze maatregel heeft als voordeel dat farmacotherapie bij kinderen expliciet en op structurele wijze aandacht krijgt. Nadelen werden niet genoemd.

J. OPLEIDING KINDERARTS

Tijdens de interviews en de tweede bijeenkomst van de inhoudelijke commissie werd opgemerkt dat kinderartsen tijdens hun studie slechts met een beperkt arsenaal geneesmiddelen in aanraking komen en niet snel geneigd zijn nieuwe middelen te proberen. Als oplossing voor dit knelpunt werd gesuggereerd om een module farmacologie in de opleiding tot kinderarts op te nemen, zodat kinderartsen beter op de hoogte zijn van de wetenschappelijke inzichten op het gebied van farmacologie bij kinderen. Nadelen van deze oplossingsrichting zijn niet genoemd.

3.3.2 Evaluatie van oplossingsrichtingen door de inhoudelijke commissie

Op basis van de groepsinterviews en de opmerkingen gemaakt door de leden van de inhoudelijke commissie is een scorelijst samengesteld. In deze scorelijst zijn de oplossingsrichtingen A-J uit bovenstaande paragraaf opgenomen. Op verzoek van de inhoudelijke commissie is de oplossingsrichting 'landelijk kinderformularium' expliciet in de scorelijst opgenomen. De scorelijst was erop gericht na te gaan in hoeverre de gesuggereerde oplossingsrichtingen bijdragen aan het wegnemen van de knelpunten. De vragenlijst is ingevuld door de leden van de inhoudelijke commissie en is opgenomen in Bijlage C.

De leden van de inhoudelijke commissie is gevraagd om aan te geven in hoeverre de oplossingsrichtingen van invloed zijn op de knelpunten, dat wil zeggen in hoeverre zij de knelpunten wegnemen of juist verergeren. De respondenten konden de scores -2, -1, 0, +1 en +2 geven. De score -2 betekent dat implementatie van de oplossingsrichting het knelpunt sterk zal vergroten. De score +2 betekent dat implementatie van de oplossingsrichting sterk zal bijdragen aan het wegnemen van het knelpunt. De score 0 betekent dat de oplossingsrichting geen invloed heeft op het knelpunt.

De onderstaande tabel laat zien welk effect de oplossingsrichtingen volgens de leden van de inhoudelijke commissie hebben op ieder van de knelpunten. Van de scores die de respondenten aan de oplossingsrichtingen hebben toegekend, is een gemiddelde berekend. Dit laat zien welk effect de verschillende oplossingen volgens de respondenten op de verschillende knelpunten hebben. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de resultaten, waarbij de score '++' betekent dat de respondenten

een grote positieve bijdrage van de oplossing aan het knelpunt verwachten en de score '--' een grote verergering van het knelpunt inhoudt.

Tabel 3: Effect van de oplossingsrichtingen op de knelpunten

	Gebrek aan basale kennis	Gebrek aan specifieke kennis	Methodologische problemen	Juridische problemen	Beleidsmatige problemen	Ethische problemen	Financiële problemen	Problemen m.b.t. registratie	Kennisachtergrond onbekend	Kennisontwikkeling artsen	Gebrekkige disseminatie kennis	Off-label/unlicensed voorschrijven	Rol apothekers	Invloed omgevingsfactoren
Registratie praktijkervaringen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bundelen bestaande kennis	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+
Landelijk kinderformularium	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+
Acceptatie off-label/unlicensed voorschrijven	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0
Stimuleren klinisch onderzoek	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vereenvoudigen onderzoek	+	++	+	+	+	-	+	+	+	+	0	+	+	+
Kenniscentrum farmacotherapie	++	++	+	+	++	+	+	++	+	+	++	++	+	++
Patentverlenging	+	+	+	-	-	0	+	+	0	-	+	+	-	-
Registratie intrekken	-	-	0	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Boetebepaling invoeren	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Opleiding kinderarts	++	++	+	+	+	+	+	+	++	++	++	+	+	+

++ = gemiddelde score is 1,01 t/m 2,00 (d.w.z. grote positieve bijdrage aan het wegnemen van het knelpunt)

+ = gemiddelde score is 0,01 t/m 1,00 (d.w.z. positieve bijdrage aan het wegnemen van het knelpunt)

0 = gemiddelde score is 0 (d.w.z. geen effect op het knelpunt)

- = gemiddelde score is -0,01 t/m -1,00 (d.w.z. dat de oplossingsrichting het knelpunt verergert)

-- = gemiddelde score is -1,01 t/m -2,00 (d.w.z. dat de oplossingsrichting het knelpunt aanzienlijk verergert)

De score die de respondenten aan de oplossingsrichting gaven, is vermenigvuldigd met het relatieve gewicht dat de respondenten aan het knelpunt toekenden. Het resultaat is een gewogen gemiddelde, dat weergeeft hoeveel belang de respondenten gemiddeld aan de verschillende oplossingsrichtingen hechten. Vervolgens is berekend in hoeverre de respondenten het met elkaar eens waren over het belang van de verschillende oplossingsrichtingen. Dit leidde tot de volgende resultaten.

Tabel 2: Evaluatie van de oplossingsrichtingen

Oplossingsrichting	Gemiddelde score (gewogen)	Standaard-deviatie
Kenniscentrum farmacotherapie	1,18	0,34
Module farmacologie in opleiding kinderarts	0,99	0,25
Bundelen bestaande kennis	0,97	0,17
Landelijk kinderformularium	0,97	0,38
Stimuleren klinisch onderzoek	0,84	0,28
Registratie praktijkervaringen	0,65	0,37
Vereenvoudigen onderzoek	0,39	0,72
Patentverlenging	0,16	0,99
Acceptatie <i>off-label/unlicensed</i> voorschrijven	-0,33	1,16
Boetebepaling invoeren	-0,38	0,98
Registratie intrekken	-0,44	1,00

De analyse van de resultaten van de scorelijst maakt duidelijk dat de volgende zes oplossingsrichtingen als beste opties uit de bus komen, dat wil zeggen dat deze volgens de leden van de inhoudelijke commissie de grootste bijdrage leveren aan het wegnemen van de knelpunten zonder dat andere knelpunten worden verergerd:

- Kenniscentrum farmacotherapie
- Module farmacologie in opleiding kinderarts
- Bundelen bestaande kennis
- Landelijk kinderformularium
- Stimuleren klinisch onderzoek
- Registratie praktijkervaringen

De berekende standaarddeviaties laten zien dat de consensus over het nut van deze oplossingsrichtingen over het algemeen redelijk groot is.

De volgende oplossingsrichtingen behaalden een negatieve score, dat wil zeggen dat deze volgens de inhoudelijke commissie de meeste knelpunten zouden verergeren en weinig tot niets zouden verbeteren:

- Acceptatie *off-label/unlicensed* voorschrijven
- Registratie intrekken
- Boetebepaling invoeren

Zoals de relatief grote standaarddeviatie laat zien, bestaat er echter geen consensus over het belang van deze oplossingsrichtingen. Over acceptatie van *off-label/unlicensed* bestond een duidelijk verschil van mening. Enkele commissieleden beoordeelden deze oplossingsrichting gematigd positief, terwijl anderen een lage tot zeer lage score aan deze oplossing toekenden. Eén van de commissieleden kende zelfs de laagst mogelijk score aan deze oplossing toe. De oplossingsrichtingen 'registratie intrekken' en 'boetebepaling invoeren' werden over het algemeen laag gescoord, maar één van de commissieleden kende erg hoge scores aan deze oplossingen toe, waardoor de gemiddelde score sterk werd verhoogd.

De oplossingsrichtingen 'vereenvoudigen klinisch onderzoek' en 'patentverlenging' scoorden over het algemeen gematigd positief. De beperkte consensus over deze oplossingen betekent echter dat het, onzes inziens, onverstandig is om deze zonder meer te implementeren. Meer inzicht in de sterke en zwakke kanten van deze oplossingsrichtingen is nodig alvorens over implementatie daarvan te beslissen.

In de volgende paragrafen zullen wij ingaan op de oplossingsrichtingen die volgens de leden van de inhoudelijke commissie de belangrijkste bijdrage leveren aan het wegnemen van de geïdentificeerde knelpunten. In paragraaf 3.4 wordt ingegaan op de samenhang van de oplossingsrichtingen en in paragraaf 3.5 wordt vervolgens aandacht besteed aan de implementatie van deze oplossingsrichtingen.

3.4 Naar een samenhangend pakket van maatregelen

Dit onderzoek is gericht op het identificeren van oplossingsrichtingen die bijdragen aan het verbeteren van de farmacotherapeutische zorg die aan kinderen wordt gegeven. Daarbij wordt gestreefd naar een samenhangend en uitvoerbaar pakket van maatregelen dat op een zo efficiënt mogelijke wijze bijdraagt aan het beoogde doel. Met samenhangend wordt bedoeld op een zodanige samenstelling van het pakket van maatregelen dat de belangrijkste, geïdentificeerde knelpunten worden

aangepakt zonder dat andere knelpunten worden verergerd. Met uitvoerbaar wordt bedoeld op een zodanige vormgeving van de maatregelen dat zij succesvol in praktijk kunnen worden gebracht. In deze paragraaf wordt vooral ingegaan op de samenhang van de maatregelen; in de volgende paragraaf wordt vervolgens aandacht aan de implementatie van die maatregelen besteed.

De inhoudelijke commissie heeft zes oplossingsrichtingen geïdentificeerd die in belangrijke mate bijdragen aan het wegnemen van de knelpunten. Voor sommige knelpunten zijn meerdere oplossingsrichtingen geïdentificeerd, terwijl voor andere knelpunten nauwelijks oplossingen zijn aangedragen. Over de samenhang van oplossingen kunnen de volgende opmerkingen worden gemaakt:

- Het 'kenniscentrum farmacotherapie' scoort zeer hoog op de scorelijst en levert volgens de commissieleden een bijdrage aan het wegnemen van alle geïdentificeerde knelpunten. De grootste bijdrage wordt verwacht ten aanzien van alle knelpunten in de categorie 'kennislacunes', alle knelpunten in de categorie 'kennisverspreiding' en de knelpunten 'beleidsmatige problemen' en 'invloed omgevingsfactoren'. Gezien het grote belang dat aan deze oplossing wordt gehecht en de verwachting dat alle knelpunten worden aangepakt, verdient deze oplossingsrichting prioriteit.
- De oplossingen (a) 'bundelen bestaande kennis' en (b) 'landelijk kinderformularium' zijn nauw aan elkaar gerelateerd. Dit wordt bevestigd door de grote overeenkomsten in de scores die aan deze oplossingen zijn toegekend. Van beide oplossingen wordt verwacht dat zij een belangrijke bijdrage zullen leveren aan het wegnemen van de volgende knelpunten: 'gebrek aan specifieke kennis', alle knelpunten in de categorie 'kennisverspreiding' en het knelpunt 'rol apothekers'. Gezien de grote overeenkomsten tussen de oplossingsrichtingen lijkt het niet zinvol in beide oplossingsrichtingen tegelijkertijd te investeren. Het zou, onzes inziens, beter zijn de activiteiten te concentreren op één van de oplossingsrichtingen, waarbij opstellen van een landelijk kinderformularium op korte termijn de voorkeur verdient. Deze maatregel is zeer concreet en lijkt op een redelijke termijn te realiseren. Uiteraard kan een landelijk kinderformularium niet tot stand komen zonder dat de bestaande, relevante kennis wordt gebundeld.
- De oplossingsrichting 'invoeren van een module farmacologie in de opleiding van kinderartsen' scoort hoog en levert volgens de inhoudelijke commissie een belangrijke bijdrage aan het wegnemen van de knelpunten in de categorieën 'kennislacunes' en 'kennisverspreiding'. De bijdrage aan 'kennisontwikkeling' en

'toepassing van kennis in de praktijk' is kleiner, maar de verwachting is dat deze oplossingsrichting ook een positieve bijdrage kan leveren aan het wegnemen van deze knelpunten. In het algemeen worden van deze relatief eenvoudige maatregel grote positieve effecten verwacht en deze maatregel dient dan ook op korte termijn geïmplementeerd te worden.

- De oplossingsrichting 'stimuleren klinisch onderzoek' scoort hoog op de scorelijst en is vooral gericht op het wegnemen van de knelpunten: 'gebrek aan basale kennis over farmacologie bij kinderen', 'gebrek aan kennis over specifieke geneesmiddelen' en 'kennisontwikkeling artsen'. Aan de overige knelpunten levert deze oplossingsrichting een geringe bijdrage. Gezien het grote belang dat de commissieleden hechten aan de knelpunten die hiermee aangepakt kunnen worden, verdient implementatie van deze oplossing prioriteit.
- Over het algemeen werd de oplossingsrichting 'registreren en analyseren van praktijkervaringen' positief beoordeeld, maar niet van groot belang geacht. Deze oplossing is uiteraard gerelateerd aan het knelpunt 'onvoldoende registratie van praktijkervaringen' dat niet hoog scoorde op de lijst van knelpunten. Dit lijkt erop te duiden dat de commissieleden weliswaar het nut van deze oplossing inzien, maar er geen prioriteit aan toekennen. Vermoedelijk wordt registratie van praktijkervaringen gezien als 'tweede keus', dat wil zeggen als oplossingsrichting die alleen zinvol is wanneer het niet lukt om op andere wijze wetenschappelijk getoetste gegevens te verzamelen. Kortom, registratie van praktijkervaringen is geen slecht idee, maar dit verdient geen prioriteit bij de implementatie van oplossingen.

Opvallend is dat de oplossingsrichtingen die hoog scoren slechts een beperkte bijdrage leveren aan het wegnemen van de barrières voor kennisontwikkeling. Methodologische, juridische, beleidsmatige, ethische en financiële problemen worden nauwelijks aangepakt, terwijl deze toch als belangrijke knelpunten worden gezien. Het is dan ook van belang over aanvullende oplossingsrichtingen na te denken. De genoemde oplossingen dragen ook nauwelijks bij aan oplossing van de knelpunten rondom toepassing van kennis in de praktijk. Deze knelpunten worden door de commissieleden echter niet zo belangrijk gevonden. Het zoeken van oplossingen voor deze knelpunten verdient momenteel dan ook geen prioriteit.

Een ander opvallend resultaat is dat geen van de oplossingsrichtingen die werd genoemd om de farmaceutische industrie te stimuleren, positief wordt beoordeeld. Voor het veelgenoemde probleem dat de industrie weinig interesse heeft in klinisch onderzoek bij kinderen, is dus binnen dit onderzoek geen goede oplossing naar voren

gekomen. Mogelijk zijn andere oplossingsrichtingen denkbaar die dit probleem beter adresseren. Uit de literatuur kwamen enkele mogelijke andere oplossingsrichtingen naar voren.⁵ In de eerste plaats werd overdraagbare patentverlenging genoemd. Dit betekent dat een farmaceutisch bedrijf een patentverlenging kan krijgen voor een van haar producten wanneer zij onderzoek doet naar een geneesmiddel waar geen patent meer op rust. Een andere optie vormen financiële incentives (in de vorm van een prijs of onderzoekscontract) vanuit de overheid richting het farmaceutische bedrijf dat als eerste data aanlevert voor de registratie van een bepaald geneesmiddel voor gebruik bij kinderen. Tenslotte bestaat discussie over de mogelijkheid om markt- of data-exclusiviteit voor een specifieke pediatrische indicatie toekennen aan de organisatie die het eerst data aanlevert die leiden tot registratie van een geneesmiddel waarop geen patent meer rust.

Het bovenstaande betekent dat op basis van de analyse van de scorelijsten kan worden gekomen tot het volgende samenhangende pakket van maatregelen: (a) oprichten van een kenniscentrum farmacotherapie; (b) opstellen van een landelijk kinderformularium; (c) invoeren van een module farmacotherapie in de opleiding tot kinderarts; en (d) stimuleren klinisch onderzoek. Daarnaast moet worden nagedacht over maatregelen om de industrie te stimuleren tot het doen van onderzoek. Dit laatste valt echter buiten het kader van dit onderzoek.

3.5 Implementatie van de oplossingsrichtingen

Voorgaande paragrafen beschreven de resultaten van het onderzoek. Om deze echter op effectieve wijze te benutten, is een goede implementatie van belang. In deze paragraaf bespreken we een aantal manieren waarop de oplossingsrichtingen volgens het onderzoeksteam van RAND Europe uitgevoerd zouden kunnen worden en welke factoren van invloed zijn op de haalbaarheid daarvan. Verder wordt voor elke oplossingsrichting besproken welke actoren een belangrijke rol zouden kunnen spelen.

A. KENNISCENTRUM FARMACOTHERAPIE BIJ KINDEREN

Inleiding. Een van de vragen die CVZ aan RAND Europe heeft gesteld, is in hoeverre het belangrijk is dat er een organisatie in het leven wordt geroepen die zich specifiek bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen. Het onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat het zeer belangrijk wordt gevonden een dergelijke organisatie op te

⁵ Europe Economics, 2001.

richten. Tijdens de groepsinterviews werd dit onderwerp enkele malen spontaan naar voren gebracht. Ook scoorde deze oplossingsrichting het hoogst in de scorelijst die door de leden van de inhoudelijke commissie is ingevuld. Er lijkt dus alom overeenstemming te bestaan over het belang van een organisatie die zich specifiek bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen.

Minder duidelijk is echter nog hoe deze organisatie er precies uit moet zien, dat wil zeggen dat geen duidelijkheid bestaat over de taken die de organisatie zou moeten vervullen, over de wenselijke organisatiestructuur, over de financiering van de organisatie, etc.

Taken. Desgevraagd vonden de meeste respondenten in de groepsinterviews dat de organisatie zich expliciet op farmacotherapie bij kinderen zou moeten richten en niet op de kindergeneeskunde in het algemeen. De organisatie zou een intermediaire rol kunnen vervullen tussen onderzoekers en financiers van onderzoek. De organisatie zou onderwerpen voor klinisch onderzoek moeten identificeren en als vraagbaak voor kinderartsen en huisartsen kunnen dienen. Om deze taken goed te kunnen vervullen, moet de organisatie op de hoogte zijn van onderzoek dat landelijk en mondiaal gaande is, zodat dubbel werk voorkomen kan worden. Ter ondersteuning van deze taken lijkt het zinnig een database op te zetten en te beheren waarin empirische en mogelijk ook ervaringskennis wordt verzameld. Deze kennis zou vervolgens actief en passief verspreid moeten worden, namelijk actief door te publiceren en naar buiten te treden op congressen, en passief door vragen van artsen te beantwoorden. De organisatie kan ook voorlichting geven over *off-label* en *unlicensed* gebruik van medicijnen. Aangezien veel nadruk ligt op het verzamelen en verspreiden van kennis, zullen we in het navolgende spreken van het 'kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen'.

Personele eisen. Bij het kenniscentrum zouden in ieder geval een kinderarts, een huisarts en een apotheker werkzaam moeten zijn. Verdere invulling van het personeelsbestand zou afhangen van de taken die de organisatie gaat vervullen. Als onderzoeksinitiatieven worden gesteund en/of een database wordt beheerd, is het ook zinvol een researchverpleegkundige in dienst te nemen. De meeste werknemers van het kenniscentrum zouden parttime bij het kenniscentrum werken en parttime in de medische praktijk.

Financiering. De financiering van het kenniscentrum is nog ongewis. Om een vaste rol in de kindergeneeskunde te kunnen gaan spelen, is structurele financiering

noodzakelijk. Een mogelijkheid van zogenaamde 'multi-actor financiering', waarbij bijvoorbeeld het Ministerie van VWS een basissubsidie geeft en andere actoren ook een bijdrage leveren, zou de lasten spreiden. Eén respondent gaf echter aan dat dit een onbetrouwbare constructie is en dat het risico bestaat dat actoren naar elkaar wijzen als (aanvullende) financiering nodig is. Deze constructie zou dus kunnen leiden tot een onduidelijke verdeling van verantwoordelijkheden. Afhankelijk van de structuur en taken van de organisatie is een andere financiering en financieringsbron gerechtvaardigd. Financiering van het kenniscentrum door de farmaceutische industrie zou ook een mogelijkheid zijn, maar is wel omstreden, omdat dit een schijn van belangenverstrengeling met zich mee zou kunnen brengen.

Structuur. Verschillende respondenten hebben aangegeven dat het belangrijk is dat er een organisatie in het leven wordt geroepen die zich specifiek bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen. De meningen over de positie van een dergelijk kenniscentrum ten opzichte van andere organisaties binnen de (kinder-) geneeskunde verschillen. Sommigen stelden dat een nieuwe organisatie nodig is, die nauw zal samenwerken met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Stichting Lareb, het Nederlands Huisartsen Genootschap, het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), enzovoorts. De organisatie zou moeten aansluiten bij bestaande structuren, zodat informatie-uitwisseling en samenwerking vlot tot stand komen. Hieronder zullen we enkele opties verder uitwerken. Tevens zal de rol van verschillende actoren worden belicht. Ten eerste bespreken we de optie om een nieuwe organisatie te formeren uit meerdere bestaande organisaties. Een tweede optie is om een bestaande organisatie om te vormen tot het kenniscentrum. Ten derde kan het kenniscentrum onderdeel worden van een bestaande organisatie, zonder een zelfstandige eenheid te worden. Een vierde optie tenslotte is om de taken van het kenniscentrum te verdelen over bestaande organisaties. Ook in dit geval wordt geen aparte organisatiestructuur opgericht.

Voor iedere optie geldt dat moet worden bepaald of het kenniscentrum ook specialistische werkgroepen zal hebben en of die kunnen aansluiten bij de bestaande subspecialistische commissies van de NVK.

Actoren. In de opties voor vormgeving van de organisatiestructuur wordt de rol van verschillende actoren besproken. De volgende actoren komen hierbij aan de orde:

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) vormt het vertegenwoordigend orgaan voor alle Nederlandse Kinderartsen. De bijdrage van de NVK zou zijn dat het reeds een belangrijk netwerk heeft, bestaande uit alle kinderartsen. De NVK is bij alle artsen bekend en algemeen erkend als centraal orgaan in de kindergeneeskunde. Het jaarlijks congres biedt een goede gelegenheid voor informatieverbreiding en ook andere activiteiten voor informatieverzameling en -verspreiding zullen vanaf het begin breed draagvlak en een betrouwbaar imago hebben.

Stichting Lareb beheert een spontaan meldingssysteem waar artsen en apothekers vermoede, nog onbekende, bijwerkingen kunnen melden, ook wel "signaalgenerering" genoemd. Lareb slaat de gegevens op in een databank en analyseert ze. De gegevens worden ook doorgegeven aan het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de World Health Organisation, welke een wereldwijd databank bijhoudt. Na analyse kan de beslissing genomen worden om een medicijn of bijwerking verder te onderzoeken. Stichting Lareb heeft dus ervaring met het verzamelen en analyseren van data, tot op heden alleen met betrekking tot bijwerkingen van geneesmiddelen.

Het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp) is een afdeling van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering van de Pharmacie (KNMP) die zich richt op dataverzameling en informatievoorziening aan apothekers. WINAp beheert de G-standaard, een databestand dat informatie over genees- en hulpmiddelen bevat (o.a. medicatie- en therapiebewakingsgegevens) en primair is bedoeld voor ziekenhuis- en openbare apotheken. De KNMP is bezig met het opzetten van een controlesysteem voor apothekers; aan de advieskant is de KNMP minder actief. WINAp heeft dus reeds een databestand dat dient voor informatievoorziening aan apothekers en heeft dus inhoudelijke expertise die apothekers en artsen van nut kan zijn. Dit zou gekoppeld kunnen worden aan of onderdeel kunnen worden van de activiteiten van het kenniscentrum. WINAp zou met haar expertise op het gebied van dataverzameling bovendien een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het starten en onderhouden van een database door het kenniscentrum. Ook kan WINAp, eventueel samen met de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA) zorgen voor contacten tussen apothekers en artsen. NVZA heeft namelijk een speciale werkgroep die zich bezighoudt met kinderen.

Het Dutch Cochrane Centre, onderdeel van de Cochrane Collaboration, richt zich op ontwikkeling, onderhoud en verspreiding van systematische literatuuroverzichten, die inmiddels mondiale bekendheid genieten. Het Cochrane Centre zou met haar expertise en bekendheid dan ook een bijdrage kunnen leveren aan het kenniscentrum.

Het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) is een instantie die structuur biedt aan kinderartsen die onderzoek doen en hiervoor informatie nodig hebben van hun collega's in het hele land. Deze onderzoekers vragen het NSCK het onderwerp waarnaar zij onderzoek doen, een ziekte of een medicijn, op het NSCK-kaartje te zetten. De ziektes die over het algemeen op het kaartje komen, zijn ziektes die niet zo veel voorkomen of waarvan de prevalentie onbekend is. Het kaartje, waarop maximaal 10 ziektes staan, wordt maandelijks naar alle kinderartsen gestuurd. Die vullen op het kaartje in of zij een patiënt met deze ziekte hebben gehad in hun praktijk en of zij bijwerkingen hebben opgemerkt bij patiënten met een van de vermelde ziektes. De onderzoeker of, waar het bijwerkingen betreft, LAREB, stuurt vervolgens een vragenlijst naar alle artsen die een bepaalde ziekte of bijwerking hebben gerapporteerd.

Het werk van het NSCK wordt, gezien de respons van 92%, belangrijk gevonden. Een bekende en haalbare infrastructuur voor informatieverzameling is reeds aanwezig. Deze zou ingebed kunnen worden in het kenniscentrum, zodat de verzamelde informatie een groter publiek zou bereiken.

Het Pediatric Pharmacology Network (PPN) is een netwerk van kinderartsen uit alle academische ziekenhuizen in Nederland en het Juliana Kinderziekenhuis te Den Haag, gecoördineerd door het Centre for Human Drug Research in Leiden. PPN is in 1997 opgericht om onderwerpen voor onderzoek bij kinderen te inventariseren en onderzoekers te ondersteunen bij het schrijven van een goed onderzoeksprotocol voor onderzoek bij kinderen. Het netwerk heeft geen structurele financiering. De leden van PPN hebben aangegeven dat zij met hun expertise graag bijdragen aan een kenniscentrum, ook als dit centrum PPN zelf niet zou incorporeren. De leden van PPN vormen een goed geïnformeerd netwerk van vooraanstaande kinderartsen.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen in Nederland. Het NHG werkt aan de bevordering van een wetenschappelijk onderbouwde uitoefening van de huisartsgeneeskunde en is onder andere verantwoordelijk voor de behandelrichtlijnen voor huisartsen. Deze NHG-

standaarden bevatten adviezen voor anamnese, diagnose en behandeling, waarbij altijd naar de aanwezige wetenschappelijke literatuur wordt verwezen. De standaarden vormen een goede basis voor identificatie van kennislacunes en voor verdere informatieverbreiding onder huisartsen. Betrokkenheid van het NHG is van belang om de band tussen apothekers, kinderartsen en huisartsen te versterken.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) verzorgt de registratie van geneesmiddelen. Het CBG behandelt nationale en Europese aanvragen. Ook is het CBG verantwoordelijk voor de geneesmiddelenbewaking; de uitvoering hiervan is in handen van Stichting Lareb. Daarnaast beheert het CBG een uitgebreide geneesmiddeleninformatiebank, waarin alle geneesmiddelen met een registratie zijn opgenomen. De informatie uit deze databank zou deel uit moeten maken van de database van het kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen.

Het European Network for Drug Investigation in Children (ENDIC) is een netwerk van kinderartsen uit 10 Europese landen. ENDIC is een virtuele organisatie; er is geen structuur met adres en personeel. De leden van ENDIC komen 2 tot 4 keer per jaar bijeen om te praten over geneesmiddelenonderzoek bij kinderen. De discussies gaan zowel over medisch-inhoudelijke vraagstukken, zoals de minst invasieve manier om geneesmiddelenonderzoek te doen bij kinderen, of over vragen die leven bij de leden over gebruik van een geneesmiddel bij een kind. Ook wordt gediscussieerd over mogelijke samenwerking bij het doen van onderzoek. Verder praat ENDIC over mogelijkheden om geneesmiddelenonderzoek bij kinderen in Europa te stimuleren. ENDIC probeert regeringen en de European Medicines Evaluation Agency (EMA) ervan te overtuigen dat hier meer aandacht voor moet zijn en dat de industrie gestimuleerd moet worden, bijvoorbeeld door patentverlenging zoals in de VS gebeurt. Naast ENDIC bestaat ook de European Society for the Development of Pharmacology (ESDP). Dit netwerk bestaat sinds 1988 en is een meer wetenschappelijk forum dat één keer in de twee jaar bijeenkomt. ENDIC en ESDP zouden geen rol hebben in het kenniscentrum, maar vormen wel een belangrijk contactpunt voor het kenniscentrum.

Opties voor het kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen

Wanneer men nadenkt over de mogelijkheden om een kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen vorm te geven, dan doen zich vier mogelijkheden voor:

- 1) Er wordt een nieuwe organisatie opgericht waarin vertegenwoordigers van verschillende bestaande organisaties meewerken;

- 2) Een bestaande organisatie verandert haar doelstelling en taken zo, dat deze organisatie het kenniscentrum kan worden;
 - 3) Het kenniscentrum wordt geen aparte organisatie, maar wordt onderdeel van een bestaande organisatie;
 - 4) Het kenniscentrum wordt geen aparte organisatie, maar de taken die het centrum zou moeten uitvoeren, worden verdeeld over bestaande organisaties.
- We zullen ieder van deze opties bespreken.

1) Nieuwe organisatie formeren uit meerdere bestaande organisaties.

In de eerste plaats zou een organisatie geformeerd kunnen worden uit vertegenwoordigers van verschillende bestaande organisaties. Medewerkers van de betrokken organisaties zouden meewerken aan de oprichting van het kenniscentrum en hier eventueel in deeltijd werken, terwijl zij voor het grootste deel van het tijd verbonden blijven aan hun oorspronkelijke werkgever. Zo brengt ieder zijn eigen expertise in, maar zorgt er ook voor dat het kenniscentrum is ingebed in bestaande structuren.

Voordeel: Doordat de belangrijkste betrokken organisaties ieder een bijdrage leveren vanuit hun eigen expertise, ontstaat een kenniscentrum dat direct veel expertise huisvest en een goed netwerk heeft. Door deze deskundigen samen te brengen in één organisatie en kantoor, wordt afstemming tussen de belangrijkste actoren verzekerd.

Nadeel: Hoewel de expertise van bestaande organisaties wordt ingebracht, zal het kenniscentrum een langere aanlooperperiode hebben dan een bestaande organisatie waarvan de taken worden uitgebreid, zoals in optie 2 zal worden besproken. Immers, de benodigde infrastructuur (werkruimtes, ondersteunend en uitvoerend personeel, onderlinge werkverdeling) moet nog worden aangebracht. Bovendien hebben enkele respondenten gesteld dat het veld door de creatie van een nieuwe organisatie verder zou worden versnipperd, terwijl al zoveel expertise aanwezig is in de bestaande organisaties.

Het kenniscentrum zou gevormd worden met expertise van tenminste de NVK, Stichting Lareb, Dutch Cochrane Centre, NHG, (WINAp) en het NSCK. PPN zou opgaan in de nieuwe organisatie, omdat het als aparte organisatie overbodig zou worden. Samenwerking met het European Network for Drug Investigation in Children (ENDIC) is belangrijk en kan zorgen voor Europese afstemming van de activiteiten van het kenniscentrum.

2) Bestaande organisatie omvormen tot het kenniscentrum.

Er zijn verschillende bestaande organisaties die uitgebouwd kunnen worden tot kenniscentrum. PPN en het NSCK lijken hier het meest voor in aanmerking te komen en worden hieronder nader besproken.

De leden van het Pediatric Pharmacology Network hebben aangegeven dat zij een deel van de voorziene taken van het op te richten kenniscentrum reeds verrichten. Immers, zij identificeren en initiëren op kleine schaal onderzoek. Zij zouden deze taak graag op structurele wijze voortzetten en aanvullen met het verzamelen en verspreiden van informatie. Tot op heden hebben zij hiervoor echter onvoldoende geld en tijd gehad, zodat zij geen personeel in dienst konden nemen.

Voordelen: PPN wordt gevormd door artsen en farmacologen van alle academische ziekenhuizen in Nederland. De expertise en het netwerk zijn dus reeds aanwezig.

Nadelen: PPN is nog relatief onbekend. Bij navraag tijdens de interviews bleken artsen PPN niet te kennen, terwijl zij de deelnemende leden wel kennen. Het netwerk heeft dus nog weinig naamsbekendheid. Formele contacten met huisartsen- en apothekersorganisaties bestaan tot op heden niet.

Een andere bestaande organisatie die in aanmerking zou kunnen komen om de taken van het kenniscentrum farmacotherapie te vervullen is het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde. NSCK zou voorzien kunnen worden van een breder takenpakket, zodat dataverzameling over meer dan de huidige tien ziektebeelden zou kunnen plaatsvinden. Ook zou verspreiding van kennis een grotere rol krijgen in het takenpakket van NSCK. Deze optie is overigens niet met het NSCK besproken.

Voordeel: De infrastructuur voor informatievergaring is al aanwezig: er is een secretaresse en het kaartjessysteem is inmiddels bekend bij veel kinderartsen. Ook bestaat reeds een beperkt netwerk van contacten met kinderartsen.

Nadeel: Het NSCK heeft geen ervaring met de taken die het speerpunt zou moeten vervullen; het zou een belangrijke taakverschuiving zijn. Immers, NSCK houdt zich alleen bezig met het verzamelen van informatie over een kleine groep weinig voorkomende ziekten. Deze groep wordt bewust klein gehouden om de deelnemende artsen niet te veel te belasten. Dataverzameling op grotere schaal zou inhouden dat de bestaande infrastructuur voor informatievergaring aangepast zou moeten worden. Daarnaast heeft het NSCK nauwelijks ervaring met het analyseren en verspreiden van informatie en met het identificeren van onderzoeksonderwerpen. Net als bij PPN geldt dat NSCK nog klein en relatief onbekend is.

3) Kenniscentrum onderdeel maken van een bestaande organisatie.

Een alternatief voor de vorige optie is om het kenniscentrum onderdeel te maken van een bestaande organisatie, bijvoorbeeld als werkgroep, commissie of afdeling. Het kenniscentrum wordt dan ingebed in een bestaande structuur. De moederorganisatie geniet reeds naamsbekendheid en beschikt over een netwerk, maar hoeft haar hoofdtaken niet te wijzigen. De volgende organisaties lijken hiervoor in aanmerking te komen.

Het kenniscentrum zou een commissie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde kunnen worden.

Voordeel: Naamsbekendheid en basisstructuur zijn reeds aanwezig. De sterke kanten van de NVK zoals beschreven bij de eerste optie, gelden hier ook.

Nadeel: De NVK is weinig actief, omdat de leden onvoldoende tijd hebben voor nevenactiviteiten. Dit probleem zou ook kunnen gelden als het kenniscentrum bij de NVK wordt ondergebracht, omdat het wellicht te weinig prioriteit zou krijgen. De mate van prioriteit die aan het kenniscentrum wordt toegedicht, hangt uiteraard samen met de beschikbare financiering.

Ook zou het kenniscentrum een werkgroep binnen de Stichting Lareb kunnen worden.

Voordeel: Naamsbekendheid en basistructuur zijn reeds aanwezig. De sterke kanten van Lareb gelden hier ook.

Nadeel: Het kenniscentrum past niet binnen de huidige taakstelling van Lareb. Als het al haalbaar zou zijn, zou dit tot verwarring kunnen leiden.

Dezelfde bezwaren gelden voor het Cochrane Centre en het Rijksinstituut voor Milieuhygiëne, omdat zij zich alleen richten op het verzamelen van wetenschappelijke informatie, terwijl het kenniscentrum op de langere termijn wellicht ook ervaringskennis zou moeten documenteren.

Tenslotte zou het Nederlands Huisartsen Genootschap het kenniscentrum kunnen huisvesten.

Voordeel: Het NHG heeft reeds veel ervaring met het bundelen van informatie in richtlijnen en staat zeer goed bekend bij huisartsen.

Nadeel: Het NHG zal een minder vanzelfsprekend aanspreekpunt zijn voor apothekers en kinderartsen.

4. Taken verdelen over bestaande organisaties, zonder een aparte structuur op te richten.

Tenslotte zou ook overwogen kunnen worden om de taken van het kenniscentrum wel te definiëren, maar vervolgens te verdelen over bestaande organisaties. Dit zou als volgt kunnen plaatsvinden:

- ♦ NVK voor het verspreiden van kennis
- ♦ Cochrane voor het bundelen van kennis
- ♦ Lareb voor het registreren van bijwerkingen
- ♦ WiNap voor het verzamelen van farmacologische kennis
- ♦ NSCK voor onderzoek naar zeldzame ziektes

Voordeel: Er wordt aangesloten bij bestaande structuren en expertise. Het voordeel is dat geen aparte structuur opgericht hoeft te worden en dat de bestaande organisaties met relatief weinig extra inspanning hun activiteiten kunnen aanpassen aan de extra taken. De activiteiten van het kenniscentrum kunnen dus snel gestart worden.

Nadeel: Deze optie heeft enkele belangrijke nadelen. In de eerste plaats zal het centrum geen centraal aanspreekpunt hebben, waar artsen en apothekers terecht kunnen met hun vragen. Daarnaast is de coördinatie van de taken moeilijk te realiseren als er geen verantwoordelijke instantie is. Tenslotte zou fragmentatie van de taken ertoe leiden dat het centrum niet als krachtige eenheid internationale contacten kan onderhouden.

Positionering van het kenniscentrum. De meningen over de positie van het kenniscentrum ten opzichte van andere organisaties binnen de (kinder-) geneeskunde verschillen. Sommigen stelden dat een nieuwe organisatie nodig is, die nauw zal samenwerken met de belangrijkste actoren in het veld der kindergeneeskunde. De organisatie zou moeten aansluiten bij bestaande structuren, zodat bekendheid en afstemming met het veld verzekerd zijn. De vier opties hebben ieder voor- en nadelen. Wellicht ligt de oplossing in een bundeling van de verschillende opties, bijvoorbeeld als het takenpakket van PPN wordt uitgebreid door expertise van Stichting Lareb, Cochrane Centre en WINAp toe te voegen.

In alle gevallen dient te worden nagedacht over de juridische status en financiering van het kenniscentrum. In sommige opties is sprake van een informele constructie, waarbij de taken worden verdeeld over verschillende organisaties (optie 4). Een iets formelere vorm is de commissie of afdeling (optie 3), terwijl in opties 2 en 1 sprake is van formele vaststelling van taken en activiteiten, zij het in de vorm van een stichting, een zelfstandig bestuursorgaan of een vereniging.

B. LANDELIJK KINDERFORMULARIUM

Inleiding. Informele initiatieven in Utrecht, Rotterdam en Amsterdam hebben reeds geleid tot enkele kinderformularen, waarin op overzichtelijke wijze kinderdoseringen voor een groot aantal diagnoses worden gegeven. Alhoewel deze daar niet voor waren bedoeld, worden de formularen inmiddels in diverse delen van het land gebruikt. Verschillende respondenten hebben aangegeven dat het goed zou zijn als een landelijk kinderformularium zou worden gemaakt.

Inhoud. Het kinderformularium zou, net als de huidige versies, informatie bevatten over dosering, toediening en eventuele risico's van medicijnen. Hierbij zou echter vermeld moeten worden op basis van welke kennis deze informatie in het formularium is opgenomen. Met andere woorden: is de informatie gebaseerd op een klinische studie, of opgenomen aan de hand van consensusbijeenkomsten of ervaringskennis van enkele artsen. Tevens zou vermeld moeten worden of een medicijn een kinderregistratie heeft. Zo kunnen artsen bepalen hoe zeker zij kunnen zijn van de werkzaamheid van het geneesmiddel. Volgens sommige respondenten zou ook de prijs erbij vermeld moeten worden. Voorstanders verwachten dat een overzicht van wetenschappelijk getoetste gegevens de kennis, de houding en het gedrag van artsen zal veranderen (LSV, 1996). Hiervan kunnen kinderartsen, huisartsen en apothekers profiteren zodat de uitkomsten van zorg geoptimaliseerd kunnen worden. Het is in dit kader belangrijk dat het kinderformularium tevens inzicht biedt in de bestaande kennis die relevant is voor de huisartsenpraktijk. Tenslotte zal het opstellen van een kinderformularium duidelijk maken welke informatie nog ontbreekt. Zo kan worden bijgedragen aan het opstellen van een onderzoeksagenda voor farmacotherapeutisch onderzoek in de kindergeneeskunde.

Implementatie. Voor implementatie van een landelijk kinderformularium zijn geld, tijd, informatie en consensus nodig. Geld is nodig om de uren van de makers en de druk- en verspreidingskosten te betalen. De kosten van ontwikkeling van het formularium hoeven niet hoog te zijn, omdat veel informatie al aanwezig is en het maken van een formularium in vergelijking met een klinische studie een klein project is. De informatie vormt in zoverre een probleem, dat naar veel medicijnen geen onderzoek is gedaan. Hier is informatie uit consensusbijeenkomsten en van individuele artsen van belang. Enkele respondenten gaven aan dat het soms lastig zal zijn om consensus te krijgen over de keuze en het gebruik van een medicijn. Ten slotte kan het kinderformularium slechts bijdragen aan een goede farmacotherapeutische zorg als nieuwe kennis regelmatig wordt verwerkt en beschikbaar wordt gemaakt. Er is dus wel structurele financiering nodig. Op lange termijn zou het goed

zijn als de farmacotherapeutische kennis uit het kinderformularium gekoppeld zou worden aan pediatrische diagnoses met de bijbehorende therapiebehoefte. Een voorstel voor classificatie van bestaande kennis en implementatie van het kinderformularium op korte en lange termijn is opgenomen in Bijlage D.

Mogelijke nadelen. Sommigen zijn van mening dat het medisch handelen niet kan worden gereduceerd tot formularia of richtlijnen. Navolging van de richtlijnen/formularia komt de gemiddelde groep patiënten weliswaar ten goede, maar kan nadelig zijn voor de individuele patiënt. Daarmee zou voorbij worden gegaan aan het unieke en onvoorspelbare karakter van de arts-patiënt relatie en aan de inherente beperkingen van de medische wetenschap. De vrees voor vermindering van de professionele autonomie ligt in het verlengde hiervan. Verder bergt het het gevaar in zich van een remmende werking op nieuwe ontwikkelingen. Het is immers denkbaar dat initiatief tot kennisontwikkeling bij mensen wordt weggenomen, omdat al een behandeladvies bestaat. Gevaar is dat richtlijnen reeds gedeeltelijk zijn achterhaald tijdens de ontwikkeling ervan (LSV, 1996), tenzij goede maatregelen voor het up-to-date houden zijn genomen. Hierbij is het ook van belang dat een continue financiering gegarandeerd is.

Te betrekken actoren. Het landelijk kinderformularium zal opgesteld moeten worden door kinderartsen en apothekers. Dit zou kunnen gebeuren vanuit het kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen, maar het zou ook door de NVK, NSCK, het CVZ of het Ministerie van VWS geïnitieerd kunnen worden. Individuele artsen hebben reeds stappen ondernomen om het landelijk kinderformularium ten uitvoer te brengen, maar deze zijn nog in een vroeg stadium. Bovendien is nog geen financiering gevonden. Eén van de huidige formularia is tot stand gekomen met steun van een farmaceutisch bedrijf. Sponsoring door private actoren lijkt dan ook een reële optie, maar deze wordt niet door alle leden van de inhoudelijke commissie als wenselijk beschouwd. Anderzijds zou participatie van de farmaceutische industrie nuttig kunnen zijn, omdat producenten veel informatie hebben. Bij de uitvoering van het kinderformularium zouden, behalve bovengenoemde actoren, ook andere actoren die over kennis beschikken, zoals de Stichting Lareb, Dutch Cochrane Centre en het Wetenschappelijk instituut Nederlandse Apothekers, betrokken moeten worden. Zij beschikken over grote hoeveelheden informatie, die een basis kunnen vormen voor een formularium, maar die bovendien helpen de wetenschappelijke onderbouwing van een behandeladvies te bepalen.

C. MODULE FARMACOLOGIE IN OPLEIDING KINDERARTS

Inleiding. Uit de groepsinterviews kwam duidelijk naar voren dat kinderartsen tijdens hun opleiding slechts een beperkt arsenaal geneesmiddelen leren kennen en niet altijd op de hoogte zijn van de meest recente inzichten op het gebied van farmacotherapie bij kinderen. Daarbij werd gedoeld op het ontbreken van zowel algemene farmacologische kennis als kennis over specifieke geneesmiddelen. In de groepsinterviews werd als oplossing voor dit probleem met name het beter bundelen van bestaande kennis genoemd. Tijdens de tweede bijeenkomst van de inhoudelijke commissie werd het opnemen van een module farmacologie in de opleiding tot kinderarts als concrete oplossingsrichting genoemd. Deze werd ook in de scorelijst opgenomen en scoorde daarop hoog.

Implementatie. Over het belang van het opnemen van een module farmacologie in de opleiding tot kinderarts zijn alle leden van de inhoudelijke commissie het eens. De haalbaarheid van deze maatregel lijkt groot. Het opnemen van een dergelijke module staat reeds in het opleidingsplan voor interne geneeskunde. Het enige mogelijke bezwaar dat tegen deze oplossingsrichting is aangevoerd, is dat het opleidingsprogramma van kinderartsen reeds overvol is.

Te betrekken actoren. Het Concilium Paediatricum, waarin de opleiders kindergeneeskunde zijn vertegenwoordigd, is verantwoordelijk voor het opleidingsbeleid. Het Concilium zal, in samenspraak met het bestuur van de NVK en het PPN, invulling moeten geven aan de nieuwe module.

D. STIMULEREN KLINISCH ONDERZOEK

Inleiding. Het gebrek aan wetenschappelijk getoetste kennis kan het beste worden aangepakt door klinisch onderzoek uit te voeren. Aangezien dit in de kindergeneeskunde niet profijtelijk is voor de belangrijkste financiers van onderzoek, de farmaceutische industrie, zal stimulering middels beleidsmaatregelen en financiële impulsen nodig zijn. Regelgeving op Europees niveau zal meer invloed hebben, maar is moeilijker te realiseren.

Implementatie. Klinisch onderzoek bij kinderen is duur, dus de financiële haalbaarheid van deze oplossing is problematisch. Pediatrische farmacologie is geen interessante markt voor de farmaceutische industrie en het Ministerie van VWS is niet bereid klinisch onderzoek te financieren. Toch werden subsidies door het Ministerie of door zorgverzekeraars als de meest kansrijke optie beschouwd. De inhoudelijke commissie heeft gesuggereerd dat CVZ of ZON/MW middels top-down rondes onderzoek stimuleert, zoals dat in het verleden reeds is

gedaan met de "lijst van 31" en tegenwoordig met het "Signalement doelmatigheid in de zorg" (CVZ, 2001). Maatregelen om de farmaceutische industrie te stimuleren, worden niet kansrijk geacht. In ieder geval zal het initiatief uit moeten gaan van de overheid en eventueel van zorgverzekeraars. Het kan zijn dat het onderwerp van studie bepalend is voor de financier van onderzoek. Als een middel nieuw op de markt wordt gebracht, zou het voor de hand liggen dat de producent gestimuleerd wordt het middel ook voor gebruik bij kinderen te onderzoeken. Als het echter gaat om een middel dat al bestaat en waar misschien zelfs geen patent meer op rust, dan zijn andere financiers of andere stimuleringsmaatregelen nodig.

Te betrekken actoren. Voor de identificatie van onderwerpen voor onderzoek en voor de uitvoering daarvan zijn kinderartsen, verenigd in de NVK, essentieel. Daarnaast kunnen uit studies van het Dutch Cochrane Centre, de Stichting Lareb of van andere actoren kennislacunes naar voren komen die middels klinisch onderzoek ingevuld zouden kunnen worden. Het kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen zou hier een leidende rol kunnen spelen. Voor de financiering van het onderzoek kunnen verschillende actoren in aanmerking komen: het Ministerie van VWS, het CVZ, ZON/MW, zorgverzekeraars en natuurlijk de farmaceutische industrie. Ook de Europese Commissie kan onderzoek financieren. Het is echter moeilijk voor Nederlandse organisaties om de omvang van de hoeveelheid geld die beschikbaar is voor onderzoek bij kinderen te beïnvloeden. Zowel in de Verenigde Staten als in Europa zijn echter initiatieven ondernomen om onderzoeksgeld beschikbaar te stellen. Nederlandse initiatieven zouden hierop moeten aansluiten om optimaal effect te bereiken.

Hoofdstuk 4: Resultaten: medisch-inhoudelijk

4.1 Inleiding

In het voorgaande hoofdstuk zijn de beleidsmatige resultaten van het onderzoek beschreven. Hiermee werden de eerste drie doelstellingen van het onderzoek vervuld. Voor uitvoering van de vierde doelstelling – identificeren van de behoefte aan onderzoek naar specifieke geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen – is gebruik gemaakt van een separaat onderzoekstraject. Na een literatuuronderzoek, dat de aanwezige kennis met betrekking tot een aantal ziektevelden samenvatte, werden vragenlijsten verstuurd en interviews gehouden om een beeld te krijgen van de behoefte aan aanvullende kennis. De methodologie hiervan is terug te vinden in hoofdstuk 2 van dit rapport. Dat hoofdstuk eindigt in paragraaf 2.6 met een beschrijving van scorelijsten die door de inhoudelijke commissie zijn ingevuld. Deze scorelijsten waren het uiteindelijke middel om de doelstelling te vervullen. Een uitgebreide beschrijving van de methoden van onderzoek en de resultaten die in dit hoofdstuk worden beschreven, is te vinden in het achtergronddocument "Farmacotherapie bij kinderen: Kennislacunes in beeld gebracht".

4.2 Het literatuuronderzoek

Algemene reviews

Het literatuuronderzoek gaat van start met een beschrijving van reviews over farmacotherapie bij kinderen in het algemeen, dosering, farmacokinetiek en -dynamiek, bijwerkingen en interacties. Algemene reviews hebben zich de laatste jaren gericht op de mate waarin geneesmiddelen *off-label* en *unlicensed* worden voorgeschreven. Auteurs vonden *off-label* gebruik (het voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie) variërend van 35% tot 89%. Veel hiervan is gerelateerd aan dosering. Slechts weinig medicijnen zijn onderzocht en geregistreerd voor toepassing bij kinderen. De medicijnen die wel zijn geregistreerd, hebben soms een registratie voor een beperkte leeftijdsgroep. Neonaten vallen hier vrijwel nooit onder.

Het Farmacotherapeutisch Kompas beschrijft technieken om een dosis voor kinderen af te leiden uit de volwassen dosering; de zogenoemde 'Schaal van Denekamp'. Deze kent echter belangrijke beperkingen. Hierbij wordt bijvoorbeeld geen rekening gehouden met mogelijke verschillen in functie van de zich nog ontwikkelende

organen, aangezien de Schaal van Denekamp uitsluitend een afgeleide is van gewicht (de signaaldosering van volwassenen van 70 kilo).

Alternatieven voor het uitrekenen van een juiste dosering zijn wel voorhanden, maar het blijft lastig om gegevens van andere leeftijdsgroepen te extrapoleren, omdat de farmacokinetiek van medicijnen bij kinderen sterk kan variëren als gevolg van het wisselende metabolisme in verschillende leeftijdsgroepen. Hoewel al veel onderzoek naar farmacokinetiek en -dynamiek is gedaan, is dit lang niet voor alle medicijnen goed in kaart gebracht.

Slechts weinig artikelen richtten zich op de wijze van toediening van medicijnen, terwijl die bij kinderen vaak anders is dan bij volwassenen. Een eenvoudige, niet al te pijnlijke toediening is van groot belang om goede therapietrouw van het kind en de ouders te verzekeren. Het komt echter voor dat een medicijn in een andere vorm ook een andere werking heeft. Hierover bestaat nog weinig kennis. Hoewel vaak moet worden afgetast wat de meest passende dosis is voor de individuele patiënt, is ook weinig bekend over mogelijke bijwerkingen die deze (*unlicensed*) manier van medicijngebruik genereert. Er is slechts een handvol artikelen gepubliceerd met als onderwerp bijwerkingen, en slechts een recente systematisch review van *case reports* over bijwerkingen. In artikelen over trials worden bijwerkingen zelfs niet genoemd. Twee studies keken naar bijwerkingen gerelateerd aan *off-label* en *unlicensed* voorgeschreven medicijnen. In de ene studie bleek in ruim 30% van de bijwerkingen sprake te zijn van *off-label* of *unlicensed* voorschrijven. Een andere studie vond bijwerkingen in 11% van de pediatrische patiënten die medicijnen kregen voorgeschreven.

Specifieke ziektebeelden

Behalve op algemene overzichtsstudies richtte het onderzoek zich op vijf ziektegebieden die van groot belang zijn in de kindergeneeskunde. In ieder van de ziektegebieden werd een aantal aandoeningen bestudeerd en werd besproken wat bekend is over de farmacotherapeutische behandeling hiervan.

De Nederlandse situatie

In Nederland is op verschillende plaatsen informatie beschikbaar over gebruik en dosering van geneesmiddelen. Het Farmacotherapeutisch Kompas wordt aan iedere arts en apotheker in Nederland ter beschikking gesteld en bevat informatie over alle in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen. Bij een aantal middelen wordt een kinderdosering genoemd. Ook bevat het Farmacotherapeutisch Kompas sinds 2000 een hoofdstuk over farmacotherapie bij kinderen. Daarnaast zijn uit lokale

initiatieven enkele zogenoemde "kinderformularen" voortgekomen. In tegenstelling tot het Farmacotherapeutisch Kompas richten deze zich uitsluitend op de pediatrie populatie. De kinderformularen geven op korte en overzichtelijke wijze aanwijzingen voor gebruik van een groot aantal geneesmiddelen. De informatiebronnen waarop de aanwijzingen zijn gebaseerd worden echter niet vermeld, waardoor het niet mogelijk is klinische trials te onderscheiden van ervaringskennis van de artsen die betrokken waren bij het ontwikkelen van de formularen. Op sommige specifieke terreinen in de kindergeneeskunde bestaan overigens wel aparte handleidingen, zoals 'blauwdrukken' en boekjes voor antimicrobiële therapie.

Conclusie

In de literatuur is gedocumenteerd dat *off-label* en *unlicensed* voorschrijven onderdeel is van de dagelijkse praktijk in de kindergeneeskunde. Slechts weinig middelen zijn goed onderzocht voor toepassing in verschillende leeftijdsgroepen. Het is bovendien opvallend dat medicijnen waarover al relatief veel bekend is, zoals anti-epileptica en psychofarmaca, als prioriteit worden gezien voor verder onderzoek. Blijkbaar heeft de grote hoeveelheid literatuur over deze onderwerpen slechts beperkte toepasbaarheid. Bij kinderen speelt niet alleen de dosering, maar ook de wijze van toediening van een medicijn een belangrijke rol. De lange-termijneffecten van medicijnen zijn veelal onbekend, terwijl die juist bij kinderen, die nog een heel leven voor zich hebben, van belang zijn.

4.3 Vragenlijsten en interviews

Uit de vragenlijsten kwam informatie over de medicijnen waarvoor onderzoek naar de dosering, bijwerkingen of interacties volgens de respondenten nodig was. Tevens gaven de respondenten aan welke medicijnen volgens hen prioriteit voor nader onderzoek verdienen. De resultaten werden in interviews met verscheidene kinderartsen en apothekers besproken. Op basis van de informatie uit het literatuuronderzoek, de vragenlijst en de interviews kwam de volgende lijst met geneesmiddelen naar voren. Van een aantal middelen is tussen haakjes de merknaam genoemd, omdat deze bekender is dan de stofnaam.

Gedragsmedicatie en psychofarmaca

- methylfenidaat (Ritalin)
- fluoxetine (Prozac)
- algemeen

Pijnbestrijding

- nieuwe NSAIDs
- clonidine
- algemeen

Nieuwe anti-epileptica

- topiramaat
- lamotrigine
- algemeen

Groeihormoon

- algemeen

Middelen tegen allergie en astma

- inhalatiecorticosteroiden
- cetirizine (Zyrtec)
- dectropine
- montelukast (Singulair)
- algemeen

Prednison

- algemeen

Middelen tegen slaapstoornissen

- melatonine
- midazolam (Dormicum)
- algemeen

Middelen tegen gastro-intestinale aandoeningen

- cisapride (Prepulsid)
- omeprazol (Losec)
- algemeen

Antibiotica

- macroliden
- amoxicilline (Clamoxyl)
- amoxicilline met clavulaanzuur (Augmentin)
- algemeen

Anaesthetica

- algemeen

Deze lijst fungeerde als basis voor de laatste discussie van de inhoudelijke commissie. Op deze wijze is een volgende valideringsstap ingebouwd in het onderzoeksproces, aangezien met name het onderscheid tussen gebrek aan kennis en gebrekkige verspreiding van die kennis steeds centraler kwam te staan.

4.4 Scorelijsten

Op basis van het literatuuronderzoek, de vragenlijsten en de interviews kwam bovenstaande lijst met geneesmiddelen naar voren. De leden van de inhoudelijke commissie hebben vervolgens op een scorelijst aangegeven of kennisontwikkeling dan wel verspreiding van bestaande kennis meer zou bijdragen aan een goede farmacotherapeutische zorg voor

kinderen. Deze vraag is gespecificeerd in kennis over veiligheid (inclusief interacties en bijwerkingen), werkzaamheid (inclusief dosering en toediening) en inzicht in lange-termijneffecten. Daarbij werd steeds gevraagd in hoeverre het een probleem betrof van kennisontwikkeling of van kennisverspreiding. Onder 'kennisontwikkeling' wordt alle kennis die wordt opgedaan in klinisch empirisch onderzoek verstaan. Onder 'kennisverspreiding' valt kennis die wel aanwezig is, maar die niet bekend is of verspreid onder de beroepsgroep (bijv. doordat deze niet is opgenomen in systematische reviews, formularia of richtlijnen). Voor ieder van de onderwerpen konden de leden een score geven van 1 tot 5, waarbij 1 betekende dat kennisontwikkeling of kennisverspreiding helemaal niet bijdraagt aan verbetering van medische zorg aan kinderen en 5 betekende dat dit in zeer belangrijke mate bij zal dragen. De resultaten worden hieronder weergegeven. De scorelijst is door acht leden van de inhoudelijke commissie ingevuld.

SCORELIJST SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN:

Gemiddelden en standaarddeviatie (tussen haakjes)

Geneesmiddel	Veiligheid incl. interacties en bijwerkingen		Werkzaamheid incl. dosering en toediening		Lange-termijn- Effecten	
	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding
Gedragsmedicatie & psychofarmaca						
Methylfenidaat (Ritalin)	2,88 (0,83)	4,13 (1,13)	3,13 (0,83)	3,38 (1,19)	4,13 (0,83)	3,75 (1,16)
Fluoxetine (Prozac)	3,50 (1,41)	3,71 (1,11)	3,88 (0,91)	3,50 (1,20)	4,13 (0,99)	3,63 (1,19)
Algemeen	3,75 (1,04)	3,75 (1,04)	3,88 (0,99)	3,63 (1,19)	4,25 (1,04)	3,75 (1,28)
Pijnbestrijding						
Nieuwe NSAIDs	3,88 (0,99)	3,63 (1,41)	4,00 (0,93)	3,38 (1,51)	3,63 (1,06)	3,00 (1,31)
Clonidine	3,00 (0,76)	3,38 (1,30)	3,75 (1,16)	3,38 (1,30)	3,88 (1,36)	2,88 (1,36)
Algemeen	3,50 (0,93)	3,75 (1,04)	3,63 (0,92)	3,38 (1,30)	3,13 (1,13)	3,13 (1,13)
Nieuwe anti-epileptica						
Topiramaat	3,33 (1,21)	3,67 (1,21)	3,00 (1,26)	3,17 (1,47)	4,17 (1,17)	3,40 (1,34)
Lamotrigine	3,33 (1,21)	3,67 (1,21)	3,00 (1,26)	3,17 (1,47)	4,17 (1,17)	3,40 (1,34)
Algemeen	3,29 (1,11)	3,71 (1,11)	3,29 (1,25)	3,43 (1,27)	4,14 (1,07)	3,43 (1,13)
Groeihormoon						
Algemeen	2,00 (0,89)	3,14 (1,21)	2,00 (1,26)	3,14 (1,21)	2,86 (1,35)	3,14 (1,35)
Prednison						
Algemeen	2,38 (1,19)	3,50 (1,60)	2,00 (1,07)	3,00 (1,60)	2,50 (1,07)	3,38 (1,60)
Middelen tegen allergie en astma						
Inhalatiecorticosteroiden	2,38 (1,06)	3,50 (1,41)	2,38 (1,19)	3,13 (1,46)	3,13 (1,25)	3,75 (1,04)
Cetirizine (Zyrtec)	2,43 (0,79)	3,14 (1,57)	2,86 (1,07)	3,29 (1,50)	2,71 (1,25)	3,14 (1,68)
Deptropine	2,14 (0,90)	3,57 (1,90)	1,86 (0,90)	3,29 (1,80)	2,00 (1,00)	3,57 (1,62)
Montelukast (Singulair)	3,00 (1,15)	3,57 (1,81)	3,00 (1,15)	3,29 (1,50)	3,00 (1,41)	3,43 (1,72)

Algemeen	2,71 (1,11)	3,29 (1,70)	2,71 (1,11)	3,29 (1,50)	2,86 (1,35)	3,29 (1,70)
Middelen tegen slaapstoornissen						
Melatonine	3,43 (1,27)	3,29 (1,38)	3,57 (1,27)	3,43 (1,40)	3,43 (1,27)	3,29 (1,38)
Midazolam (Dormicum)	2,88 (1,25)	3,88 (0,99)	2,38 (1,06)	3,75 (1,16)	3,13 (1,46)	3,25 (1,49)
Algemeen	3,38 (0,92)	3,38 (1,30)	3,63 (0,92)	3,50 (1,51)	3,38 (1,19)	3,50 (1,60)
Gastro-intestinale middelen						
Cisapride (Prepulsid)	3,00 (1,31)	3,88 (0,99)	3,13 (1,36)	3,75 (1,28)	3,43 (1,13)	3,43 (1,40)
Omeprazol (Losec)	3,00 (1,41)	3,63 (1,06)	3,38 (1,51)	3,75 (1,04)	3,57 (1,27)	3,71 (1,11)
Algemeen	3,38 (1,19)	3,75 (1,04)	3,63 (1,19)	3,63 (1,06)	3,71 (1,38)	3,71 (1,11)
Antibiotica						
Macroliden	2,75 (1,04)	3,13 (1,25)	2,38 (0,92)	2,88 (0,99)	2,75 (0,89)	3,13 (1,25)
Amoxicilline (Clamoxyl)	2,00 (0,93)	2,63 (1,30)	1,88 (0,83)	2,50 (0,76)	2,25 (1,04)	2,75 (1,39)
Amoxicilline + clavulaan- zuur (Augmentin)	2,13 (0,83)	3,00 (1,20)	2,00 (0,76)	2,63 (0,74)	2,38 (0,92)	3,00 (1,20)
Algemeen	2,63 (0,92)	3,13 (1,36)	2,50 (1,31)	2,88 (1,13)	2,63 (0,92)	3,00 (1,20)
Anaesthetica						
Algemeen	2,57 (0,79)	3,29 (1,11)	2,71 (0,76)	3,43 (1,27)	3,17 (0,98)	3,50 (1,22)

Tijdens de groepsinterviews en gesprekken met de inhoudelijke commissie bestond vaak discussie of een kennislacune een gevolg was van een gebrek aan klinisch onderzoek of van onvoldoende kennisverspreiding. Op dit onderscheid zullen we hier dan ook als eerste ingaan. Vervolgens zal worden besproken of er verschillen bestaan in het type kennistekorten op het gebied van veiligheid, werkzaamheid en lange-termijneffecten. Tenslotte zal op enkele specifieke medicijnen en groepen van medicijnen worden ingegaan.

4.5 Kennisontwikkeling

De gemiddelde score voor kennisontwikkeling over de gehele scorelijst was 3,06 wat kan worden opgevat als een bovengemiddeld maar niet heel groot belang dat de leden van de inhoudelijke commissie hechten aan de ontwikkeling van kennis (ook in vergelijking met kennisverspreiding, zie later).

De hogere scores werden vooral gegeven in de kolom 'lange-termijneffecten'; volgens de leden een belangrijk onderwerp voor nader klinisch onderzoek. Slechts prednison en de antibiotica scoorden lager dan gemiddeld met betrekking tot kennisontwikkeling over lange-termijneffecten. De middelen die het hoogst scoren met betrekking tot kennisontwikkeling zijn gedragsmedicatie en nieuwe anti-epileptica in het algemeen. De specifieke middelen die het hoogst scoren, vallen ook binnen deze groep: topiramaat en lamotrigine enerzijds en methylfenidaat en fluoxetine anderzijds. In alle gevallen krijgt kennisontwikkeling met betrekking tot lange-termijneffecten de hoogste score. Daarnaast wordt onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe NSAIDs nodig geacht. Alle bovengenoemde middelen hebben een score van 4 of hoger op kennisontwikkeling met betrekking tot lange-termijneffecten, wat betekent dat het als zeer belangrijk wordt beschouwd hier nader onderzoek naar te verrichten.

Zeer lage scores (lager dan 2,5) werden gegeven voor kennisontwikkeling met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid van groeihormoon, middelen tegen allergie en astma, prednison en middelen tegen slaapstoornissen. Geconcludeerd kan worden dat deze middelen geen prioriteit verdienen voor nader klinisch onderzoek vergeleken met andere middelen op de scorelijst.

4.6 Kennisverspreiding

De leden van de inhoudelijke commissie gaven een hogere gemiddelde score aan kennisverspreiding dan aan kennisontwikkeling: 3,38. Dit betekent dat de leden van de inhoudelijke commissie over het algemeen meer waarde hechten aan verspreiding van bestaande kennis dan aan het verzamelen van nieuwe klinische data. De verschillen tussen de scores voor kennisontwikkeling en kennisverspreiding zijn opvallend groot waar het de veiligheid van medicijnen betreft. Vrijwel alle medicijnen scoren hoger dan 3,5 voor kennisverspreiding over veiligheid, terwijl tegelijkertijd vrijwel alle middelen lager dan 3 scoren als het gaat over de noodzaak van kennisontwikkeling over veiligheid. Dit verschil is wellicht te verklaren uit het feit dat medicijnen al vroeg in het proces van ontwikkeling op veiligheid moeten worden getest. Mogelijk vinden de leden van de inhoudelijke commissie dat dergelijke tests en wellicht ook ervaringskennis voldoende informatie verschaffen, zodat dergelijk onderzoek niet direct noodzakelijk is. Soms is ook de openbaarheid van kennis een probleem. De onderwerpen werkzaamheid en lange-termijneffecten laten een ander beeld zien: hier zijn de scores voor kennisontwikkeling en kennisverspreiding ongeveer even hoog.

Het middel dat het hoogst scoort op kennisverspreiding, is methylfenidaat (4,13 voor kennisverspreiding over veiligheid en 3,75 voor verspreiding over lange-termijneffecten). Eén lid vond kennisverspreiding over de veiligheid van methylfenidaat niet nuttig en scoorde 2, maar alle andere leden van de commissie vonden het juist zeer nuttig en kenden de waarde 4 of 5 toe. Dit betekent dat methylfenidaat bij uitstek een middel is waarover al veel onderzoek openbaar is gemaakt, vooral op het gebied van veiligheid en werkzaamheid, maar waarbij de verspreiding van de resultaten over de diverse betrokken beroepsgroepen (zoals kinderartsen, huisartsen, psychiaters) veel zou bijdragen aan betere farmacotherapeutische zorg aan kinderen, met name wat kennis over de veiligheid betreft. Andere middelen waarover betere verspreiding van kennis aanzienlijk zou bijdragen aan betere zorg aan kinderen betreffen middelen voor pijnbestrijding en gastro-intestinale middelen.

Kennisverspreiding werd het minst nuttig geacht voor anaesthetica en antibiotica, maar ook hier lagen de gemiddelde scores nog rond de 3, wat impliceert dat het middel weliswaar geen prioriteit heeft, maar dat de zorg aan kinderen gebaat is bij betere verspreiding van kennis.

4.7 Onderzoeksbehoefte

Veiligheid

Zoals hierboven reeds is gesteld, valt op dat kennisontwikkeling over veiligheid consequent lager scoort dan kennisverspreiding over veiligheid, terwijl dit bij werkzaamheid en lange-termijneffecten niet zo is. Dit duidt erop dat verspreiding van kennis meer bijdraagt aan een betere zorg aan kinderen dan ontwikkeling van kennis wanneer het aankomt op veiligheid, terwijl dit weer minder opgaat voor de andere categorieën. Wel was voor een aantal middelen de standaarddeviatie hoger voor kennisverspreiding dan voor kennisontwikkeling, ofwel er bestaat minder consensus onder de leden van de inhoudelijke commissie over het belang hiervan. Het medicijn dat het hoogste scoort in de kolom 'veiligheid' is methylfenidaat, gevolgd door midazolam, cisapride, gastro-intestinale middelen in het algemeen en pijnbestrijdingsmiddelen in het algemeen. In alle gevallen liggen de hoge scores in de kolom 'kennisverspreiding over de veiligheid van deze middelen'.

Werkzaamheid

De hoogste scores met betrekking tot werkzaamheid werden gegeven voor pijnbestrijdingsmiddelen en gastro-intestinale middelen. Terwijl bij pijnbestrijding

vooral een behoefte aan kennisontwikkeling bestaat, is bij de gastro-intestinale middelen meer sprake van een noodzaak tot verspreiding van bestaande kennis. De scores ten aanzien van werkzaamheid zijn over het algemeen lager dan voor veiligheid en lange-termijneffecten. Alleen de nieuwe NSAIDs hebben een hoge score (4,0) met een relatief lage standaarddeviatie (0,93).

Lange-termijneffecten

De gemiddelde scores voor ontwikkeling en verspreiding van kennis over lange-termijneffecten liggen veel hoger dan die voor veiligheid en werkzaamheid. Bovendien lijkt een redelijke mate van consensus over de scores te bestaan, aangezien de standaarddeviaties over het algemeen laag zijn.

Dit hoge gemiddelde is vooral een gevolg van de hoge scores voor kennisontwikkeling voor gedragsmedicatie en psychofarmaca in het algemeen en methylfenidaat en fluoxetine in het bijzonder, voor de nieuwe anti-epileptica in het algemeen en voor topiramaat en lamotrigine in het algemeen. Bij de anti-epileptica geldt dat kennisontwikkeling over lange-termijneffecten zeer nuttig wordt geacht, maar dat kennisverspreiding op dit moment niet nuttig wordt geacht; de kennis moet immers eerst worden ontwikkeld.

Kennisontwikkeling en -verspreiding over de lange-termijneffecten van groeihormoon, prednison en antibiotica verdient volgens de leden geen hoge prioriteit. In al bovengenoemde gevallen ligt de score voor kennisontwikkeling lager dan 3 en die voor kennisverspreiding lager dan 3,5.

In onderstaande paragraaf zullen de resultaten nogmaals worden belicht, maar nu per groep geneesmiddelen.

4.8 Korte bespreking resultaten per groep geneesmiddelen

Gedragsmedicatie en psychofarmaca: Veel van de hoogste waarden zijn toegekend aan deze groep geneesmiddelen, in het bijzonder wat betreft de lange-termijneffecten van deze middelen. Hiervoor is zowel kennisontwikkeling als kennisverspreiding nodig om tot betere zorg aan kinderen te komen. De afzonderlijke middelen methylfenidaat en fluoxetine hebben daarnaast hoge scores voor kennisverspreiding over de veiligheid. Over methylfenidaat bestaat consensus dat kennisontwikkeling over de veiligheid en werkzaamheid enigszins bijdraagt, maar dat kennisverspreiding meer zou bijdragen aan verbetering van de pediatrische

farmacotherapeutische zorg. Bij fluoxetine worden kennisontwikkeling en kennisverspreiding over veiligheid en werkzaamheid even belangrijk geacht.

Pijnbestrijding: Kennisontwikkeling en kennisverspreiding over de nieuwe NSAIDs dragen volgens de leden van de inhoudelijke commissie in belangrijke mate bij aan betere farmacotherapeutische zorg. Alleen kennisverspreiding over lange-termijneffecten wordt minder nuttig geacht, wellicht omdat middelen voor pijnbestrijding minder vaak dan andere medicatie chronisch worden ingezet. Over clonidine wordt kennisontwikkeling over werkzaamheid en lange-termijneffecten belangrijk geacht.

Nieuwe anti-epileptica: Bij de nieuwe anti-epileptica vallen vooral de hoge scores voor kennisontwikkeling over lange-termijneffecten op. Dit geldt zowel voor anti-epileptica in het algemeen als voor topiramaat en lamotrigine in het bijzonder.

Groeihormoon: De scores voor kennisontwikkeling en kennisverspreiding over groeihormoon waren relatief laag. Kennisontwikkeling over de veiligheid, werkzaamheid en lange-termijneffecten zal slechts in beperkte mate bijdragen aan verbetering van de farmacotherapie bij kinderen, terwijl kennisverspreiding nog tot enige verbetering zou kunnen leiden.

Middelen tegen allergie en astma: De leden van de inhoudelijke commissie verwachten relatief weinig verbeteringen als onderzoek zou worden gedaan naar middelen tegen allergie en astma. De score voor kennisverspreiding over de lange-termijneffecten van inhalatiecorticosteroïden valt dan ook op: 3,75. Daarnaast zijn de scores voor deprotonine opvallend. Terwijl kennisontwikkeling over de werkzaamheid van dit middel nauwelijks nuttig wordt geacht – het krijgt de laagste score in de hele tabel – bestaat geen overeenstemming over het nut van kennisverspreiding over de veiligheid van het middel.

Prednison: Dit middel kreeg een aparte categorie in de scorelijst, omdat het voor verschillende ziektebeelden kan worden toegepast. Over kennisontwikkeling over dit middel bestaat redelijke consensus: dit zou in bescheiden mate bijdragen aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg. Over het nut van kennisverspreiding bestaat geen consensus (met een standaarddeviatie van 1,6).

Middelen tegen slaapstoornissen: Melatonine, dat in de interviews een aantal keer werd genoemd, verdient geen bijzondere aandacht volgens de inhoudelijke commissie. Verspreiding van kennis over de werkzaamheid en veiligheid van midazolam daarentegen, zou in belangrijke mate bijdragen aan verbetering van de pediatrische farmacotherapie. Verdere ontwikkeling van de kennis hierover wordt op dit moment minder nuttig geacht.

Gastro-intestinale middelen: De leden van de inhoudelijke commissie zijn het er redelijk over eens dat verspreiding van kennis over alle gastro-intestinale middelen,

inclusief cisapride en omeprazol, belangrijker is dan ontwikkeling van kennis over deze middelen.

Antibiotica: Ontwikkeling en verspreiding van kennis over antibiotica wordt relatief minder belangrijk gevonden. Kennisontwikkeling zou enigszins bijdragen aan verbeterde farmacotherapie bij kinderen, kennisverspreiding in iets sterkere mate. Hierbij valt op dat de scores voor amoxicilline (Clamoxyl) lager zijn dan voor de overige antibiotica. Dit correspondeert met de uitkomsten van de vragenlijst en van de interviews, waaruit bleek dat over dit middel al voldoende kennis aanwezig is.

Anaesthetica: Voor anaesthetica geldt hetzelfde als voor de antibiotica: ontwikkeling en verspreiding van kennis worden relatief minder belangrijk gevonden (met scores rond de 3). Hieruit blijkt dat ontwikkeling en verspreiding wel zouden bijdragen aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg, maar in minder sterke mate dan bij andere middelen.

4.9 Conclusie

De resultaten maken duidelijk dat er nog veel kan worden verbeterd aan de beschikbaarheid van kennis over farmacotherapeutische zorg voor kinderen. Voor sommige groepen van geneesmiddelen is nog kennisontwikkeling nodig, terwijl over andere middelen al veel bekend is. Deze kennis is echter niet in alle gevallen voldoende verspreid over de gebruikers. Een aantal middelen kwam zowel uit de literatuur, de vragenlijst, de groepsinterviews als de scorelijsten naar voren. Over sommige middelen bestond consensus dat onderzoek weinig toegevoegde waarde zou hebben, terwijl over andere middelen consensus bestond dat juist wel onderzoek nodig is (zoals bij gedragsmedicatie, en pijnbestrijdingsmiddelen). Tenslotte is er nog een groep middelen waarover geen consensus bestaat. Deftropine en prednison zijn hier duidelijke voorbeelden van. In het algemeen werd duidelijk dat er een groot gebrek is aan kennis over de lange-termijneffecten van veel middelen.

Tenslotte is meerdere malen benadrukt dat de neonaten een extra kwetsbare en groeiende groep vormen, waarnaar nog nauwelijks onderzoek is gedaan en waarover ook in de praktijk weinig bekend is over de effecten en veiligheid van geneesmiddelen.

Hoofdstuk 5: Conclusie en discussie

Dit afsluitende hoofdstuk bevat de conclusies uit het onderzoek met de volgende doelstellingen:

1. In kaart brengen van de knelpunten die een optimale farmacotherapeutische behandeling van kinderen in de weg staan.
2. Identificeren van mogelijke oplossingsrichtingen voor de gevonden knelpunten.
3. Nagaan in hoeverre een organisatiestructuur, die zich specifiek bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen, een van de oplossingen kan zijn en welke kenmerken die organisatiestructuur zou moeten hebben.
4. Identificeren van de behoefte aan onderzoek naar specifieke geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen.

Ook bevat dit hoofdstuk een discussiegedeelte waarin deze conclusies in een breder perspectief worden geplaatst.

5.1 Conclusies

Knelpunten ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen. Het begrip knelpunten wordt hier in brede zin gehanteerd, dat wil zeggen dat alle denkbare knelpunten een plaats binnen dit onderzoek hebben. De inventarisatie van knelpunten heeft plaatsgevonden door middel van interviews met zorgverleners en beleidsmakers. De genoemde knelpunten zijn door de onderzoekers geclusterd. De inhoudelijke commissie heeft vervolgens beoordeeld welke clusters van knelpunten volgens haar de grootste belemmering vormen voor goede farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Dit leidde tot de onderstaande vijf knelpunten. Over het belang van deze knelpunten bestond consensus onder de leden van de commissie.

- Financiële problemen ten aanzien van de totstandkoming van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen;
- Gebrek aan kennis over potentieel bij kinderen te gebruiken en reeds bij kinderen gebruikte geneesmiddelen;
- Gebrekkige disseminatie van kennis over farmacotherapie bij kinderen;
- Onvoldoende registratie van praktijkervaringen van artsen; en
- Gebrek aan basale farmacologische kennis over kinderen.

Geen van de knelpunten die uit de interviews naar voren kwamen, scoorde echter laag. Dit bevestigt dat de tijdens de interviews genoemde knelpunten ook volgens de leden van de inhoudelijke commissie belangrijke belemmeringen vormen voor de

totstandkoming van optimale farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Om de zorg aan kinderen te verbeteren, is het dus van belang ieder van deze knelpunten aan te pakken. De bovengenoemde vijf knelpunten kregen echter de hoogste scores en lijken prioriteit te verdienen.

Oplossingsrichtingen voor de geïdentificeerde knelpunten. De tweede doelstelling van het onderzoek was het identificeren van mogelijke oplossingen voor de gevonden knelpunten. Wanneer in de interviews knelpunten werden genoemd, werd ook gevraagd naar oplossingen voor die knelpunten. Vaak ook werden de mogelijke voor- en nadelen van die oplossingsrichtingen besproken. De inhoudelijke commissie heeft vervolgens aangegeven welke oplossingsrichtingen zij het meest kansrijk acht. Op basis van die beoordeling door de inhoudelijke commissie heeft RAND Europe een pakket van oplossingen samengesteld en voor elk van die oplossingen een aanzet tot implementatie gegeven. Het is gebleken dat de volgende maatregelen de grootste bijdrage kunnen leveren aan het wegnemen van de knelpunten:

- De oprichting van een nieuwe organisatie met als specifieke opdracht farmacotherapie bij kinderen. Dit kenniscentrum wordt in het navolgende nader beschreven;
- De introductie van een module farmacologie in de opleiding tot kinderarts;
- De ontwikkeling van een landelijk kinderformularium dat informatie geeft over de wijze waarop en de dosering waarin geneesmiddelen aan kinderen moeten worden voorgeschreven en dat beschrijft waarop die informatie is gebaseerd;
- De introductie van (financiële) stimulansen voor de totstandkoming van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen. Bij deze oplossingsrichting werd met name gedoeld op het beschikbaar stellen van publieke middelen, bijvoorbeeld in de vorm van subsidies, ter stimulering van onderzoek.

Voor elk van deze vier maatregelen is in hoofdstuk 3 van het rapport een aanzet tot implementatie gegeven, waarbij onder andere is ingegaan op de actoren die een centrale rol in die implementatie zouden moeten spelen.

Opvallend is dat de oplossingsrichtingen die het hoogst scoorden zich voornamelijk richten op het beter bundelen en verspreiden van bestaande kennis en in mindere mate op het wegnemen van de barrières voor kennisontwikkeling. Tevens valt het op dat bij de oplossingsrichtingen die hoog scoren vooral een rol is weggelegd voor publieke organisaties. De oplossingen die erop gericht zijn de farmaceutische industrie aan te zetten tot het doen van meer klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen, scoorden laag. Hierop wordt in de discussie nader ingegaan.

Oprichting 'Kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen'. De derde doelstelling van het onderzoek was na te gaan of een organisatiestructuur, die zich specifiek bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen, een oplossing voor de knelpunten op dat gebied kan zijn en, zo ja, welke kenmerken die structuur moet hebben. Het bovenstaande heeft reeds duidelijk gemaakt dat de oprichting van een dergelijke organisatie de hoogst scorende oplossingsrichting was. Een dergelijke organisatiestructuur verdient dus zeker aanbeveling. Hoe deze organisatie er precies uit moet gaan zien, is onduidelijk. De taken van een dergelijke organisatie zijn echter wel duidelijk geworden. Het kenniscentrum, dat zich expliciet op farmacotherapie bij kinderen moet richten, zou onderwerpen voor klinisch onderzoek moeten identificeren en als vraagbaak voor kinderartsen en huisartsen kunnen dienen. Ter ondersteuning van deze taken is het nuttig een database op te zetten en te beheren waarin empirische en mogelijk ook ervaringskennis wordt verzameld. Deze kennis zou vervolgens actief en passief verspreid moeten worden. De belangrijkste actoren in de kindergeneeskunde zouden betrokken moeten zijn bij de vormgeving van het kenniscentrum. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, het Pediatric Pharmacology Network, het Dutch Cochrane Centre, de Stichting Lareb, het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers en het Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde kunnen hieraan een bijdrage leveren

Opties voor vormgeving van het kenniscentrum zijn:

- Een nieuwe organisatie formeren uit meerdere bestaande organisaties.
- Een bestaande organisatie, zoals het Pediatric Pharmacology Network of het Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde, omvormen tot het kenniscentrum.
- Het kenniscentrum zou onderdeel kunnen worden van een bestaande organisatie, zonder een zelfstandige eenheid te worden.
- De taken van het kenniscentrum verdelen over bestaande organisaties. Ook nu wordt geen aparte organisatiestructuur opgericht.

In hoofdstuk drie is reeds besproken welke rol de verschillende actoren in het kenniscentrum zouden kunnen spelen en wat de voor- en nadelen van de verschillende opties zijn.

Klinisch onderzoek naar specifieke geneesmiddelen. Het vierde doel van dit onderzoek was het identificeren van de behoefte aan onderzoek naar specifieke geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen. Dit was een van de oorspronkelijke onderzoeksvragen van CVZ en ook uit de beoordeling van de knelpunten door de inhoudelijke commissie bleek dat het gebrek aan kennis over specifieke geneesmiddelen

een belangrijk knelpunt is. Uit literatuuronderzoek, vragenlijsten en interviews was een lijst geneesmiddelen voortgekomen ten aanzien waarvan een informatiebehoefte lijkt te bestaan. Hierbij was het van belang te weten te komen in hoeverre gebrek aan klinisch onderzoek naar bepaalde veelgebruikte medicijnen het probleem vormt. Immers, sommige medicijnen worden al jarenlang op grote schaal aan kinderen voorgeschreven, terwijl hier geen registratie voor bestaat. Het zou zo kunnen zijn dat inmiddels zoveel ervaringskennis bestaat, dat een klinisch trial niet nodig wordt geacht. Verspreiding van deze ervaringskennis en vergaring van kennis over de lange-termijneffecten kan dan nog wel belangrijk zijn. De inhoudelijke commissie heeft aangegeven in hoeverre ontwikkeling en verspreiding van kennis over deze geneesmiddelen kan bijdragen aan betere farmacotherapeutische zorg voor kinderen. Daarbij is steeds een onderscheid gemaakt tussen kennis over veiligheid, werkzaamheid en lange-termijneffecten van die geneesmiddelen. De resultaten zijn te vinden in hoofdstuk 4.

De leden van de inhoudelijke commissie gaven aan dat belangrijke aandachtsgebieden voor klinische geneesmiddelenonderzoek liggen bij gedragsmedicatie en psychofarmaca, pijnbestrijding, nieuwe anti-epileptica, middelen tegen slaapstoornissen en gastro-intestinale middelen. Binnen deze aandachtsgebieden wordt om speciale aandacht gevraagd voor de lange-termijneffecten van gedragsmedicatie en psychofarmaca en van nieuwe anti-epileptica en de werkzaamheid van nieuwe NSAIDs.

Bij het identificeren van onderzoeksbehoeften is de inbreng van een groot aantal artsen verkregen. Gedurende dat traject werd duidelijk dat de meningen over de te stellen onderzoeksprioriteiten zijn verdeeld. De bovenstaande aandachtsgebieden zijn dan ook niet de enige gebieden waarnaar in de toekomst klinisch onderzoek moet worden verricht. Het uitvoeren van klinisch geneesmiddelenonderzoek op die gebieden kan echter wel een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van farmacotherapeutische zorg aan kinderen.

Tenslotte dient te worden opgemerkt dat tijdens verschillende fasen van het onderzoek duidelijk is geworden dat niet alleen het ontwikkelen van kennis, maar ook het verspreiden van de ontwikkelde kennis veel aandacht verdient. Alleen wanneer bestaande kennis ook bij de betrokken beroepsgroepen bekend is, kan klinisch onderzoek een positief effect op de medische praktijk hebben. De implementatie van bovengenoemde oplossingsrichtingen kan een belangrijke bijdrage aan kennisverspreiding leveren.

5.2 Discussie

De omvang van het probleem. Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is bij te dragen aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Aangenomen wordt dat belangrijke verbeteringen in deze zorg kunnen worden aangebracht. De precieze omvang van de problematiek is echter moeilijk in te schatten. In dit onderzoek zijn echter wel aanwijzingen voor de omvang van de problematiek te vinden. Het literatuuronderzoek dat in het kader van dit onderzoek is uitgevoerd, heeft duidelijk gemaakt dat veel onderzoek naar farmacotherapie bij kinderen is gedaan, maar dat desondanks nog grote kennislacunes bestaan. Deze kennislacunes bleken betrekking te hebben op zowel de veiligheid, de werkzaamheid als de lange-termijneffecten van die geneesmiddelen. Bovendien werd tijdens dit onderzoek duidelijk dat niet alle artsen op de hoogte zijn van de meest recente wetenschappelijke inzichten op het gebied van farmacotherapie bij kinderen, onder andere doordat daar tijdens de opleiding tot kinderarts beperkt aandacht voor is en omdat het bijna onmogelijk is alle relevante vakliteratuur te volgen.

Het bovenstaande maakt duidelijk dat niet alle behandelbeslissingen wetenschappelijk onderbouwd zijn. Dit betekent echter niet per definitie dat de zorg die in de medische praktijk wordt gegeven niet passend is. Voor zover wij hebben kunnen nagaan, zijn er nauwelijks studies gedaan waarin onderzocht is in hoeverre de zorg die aan kinderen wordt gegeven daadwerkelijk niet goed zou zijn. Er zijn echter wel voorbeelden bekend van geneesmiddelen die niet zijn onderzocht voor de pediatrische populatie en die, na het voorschrijven daarvan, tot ernstige bijwerkingen bij kinderen hebben geleid. Dit leidt tot de conclusie dat kinderen soms geen optimale farmacotherapeutische zorg krijgen, maar dat niet duidelijk is hoe wijdverbreid deze problematiek is.

Een aantal problemen die in de kindergeneeskunde spelen, zijn niet uniek voor dit specialisme. Een aantal methodologische problemen en beleidsmatige problemen zijn bijvoorbeeld evenzeer van toepassing in de 'volwassen'geneeskunde. Daarnaast geldt een aantal problemen die bij weesgeneesmiddelen en voor middelen voor geriatrie patiënten spelen, evenzeer voor geneesmiddelen die bij kinderen worden toegepast.

De rollen van de betrokken actoren.

De rol van Nederland. Dit onderzoek heeft zich vooral gericht op de rol die Nederlandse (of in Nederland opererende) organisaties kunnen spelen bij het wegnemen van de knelpunten ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen. Veel van de beschreven knelpunten spelen echter niet alleen op nationaal, maar ook op Europees en zelfs mondiaal niveau. Het is dus de vraag in hoeverre in ons land oplossingen voor die problemen kunnen worden gevonden en in hoeverre deze onafhankelijk van internationale ontwikkelingen kunnen worden geïmplementeerd.

Sommige van de gesuggereerde oplossingsrichtingen hebben een duidelijk Nederlandse oriëntatie (bijv. introductie van een module farmacologie in de opleiding van kinderartsen), terwijl andere oplossingsrichtingen alleen in internationaal verband zinvol zijn (bijv. de maatregelen gericht op het stimuleren van de farmaceutische industrie). Weer andere oplossingen zouden zowel op internationaal als op nationaal niveau kunnen worden uitgevoerd. Een goede afstemming en rolverdeling is dan wel nodig. Dit geldt bijvoorbeeld ten aanzien van klinisch geneesmiddelenonderzoek; onderzoek naar een specifiek geneesmiddel kan vaak zowel binnen Nederland als daarbuiten worden uitgevoerd. Het zou echter inefficiënt zijn wanneer onderzoek dubbel wordt gedaan en daarom is het belangrijk inzicht te hebben in onderzoek dat in verschillende landen loopt.

Bij de implementatie van de oplossingsrichtingen dient dus rekening gehouden te worden met de mogelijkheden en de beperkingen die voortvloeien uit het bestaan van internationaal (met name Europees) beleid en wet- en regelgeving op het gebied van farmacotherapie bij kinderen. Deze constatering heeft echter geen grote gevolgen voor de oplossingsrichtingen die volgens de inhoudelijke commissie met prioriteit geïmplementeerd dienen te worden. Het kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen kan op zichzelf een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van zorg aan kinderen. Deze rol kan nog versterkt worden wanneer dit centrum zich aansluit bij een Europees netwerk dat op het betreffende gebied actief is. De introductie van de module farmacologie in de opleiding tot kinderarts kan op nationaal niveau plaatsvinden, evenals de ontwikkeling van een landelijk kinderformularium. Bij dit laatste zou echter wel geprofiteerd kunnen worden van ontwikkelingen die in het buitenland (bijvoorbeeld Groot-Brittannië) gaande zijn. Financiële stimulansen vanuit de Nederlandse overheid en zorgverzekeraars kunnen, naast eventuele Europese fondsen, stimuleren tot het doen van klinisch geneesmiddelenonderzoek.

De rol van de overheid en van de industrie. Een belangrijke vraag is bij wie de verantwoordelijkheid voor de aanpak van de knelpunten en de implementatie van de oplossingsrichtingen dient te liggen. Er is immers een groot aantal actoren in de publieke en private sector bij de problematiek betrokken. Met name ten aanzien van de financiering van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen bestaat veel discussie: is dit de verantwoordelijkheid van de overheid of van de farmaceutische industrie?

Klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen is duur en volgens actoren uit de publieke sector kan alleen de farmaceutische industrie de hoge kosten daarvan dragen. De farmaceutische industrie initieert echter niet al het onderzoek waaraan behoefte bestaat. Producenten van geneesmiddelen zullen niet snel onderzoek initiëren dat vanuit commercieel oogpunt weinig interessant is. Bovendien is onderzoek bij kinderen, ook voor producenten, door methodologische en ethische beperkingen moeilijk te realiseren.

Tijdens dit onderzoek is duidelijk geworden dat financiële problemen de belangrijkste belemmering vormen voor het doen van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen. Men zou dus verwachten dat de oplossingsrichtingen die ten doel hebben de farmaceutische industrie te stimuleren tot het doen van meer onderzoek hoog zouden scoren. Dit bleek binnen dit onderzoek niet het geval te zijn. Gezien het belang dat aan dit knelpunt werd gehecht, lijkt het dus van groot belang na te gaan of er andere oplossingsrichtingen denkbaar zijn waarmee de wenselijke veranderingen in gang kunnen worden gezet. Daarbij dient te worden opgemerkt dat sommige van de oplossingsrichtingen die in ons onderzoek niet als kansrijk worden gezien, momenteel op Europees niveau worden overwogen en in de toekomst mogelijk geïmplementeerd worden. De politieke omstandigheden voor stimulering van de industrie zijn op Europees niveau overigens niet optimaal. De regelgeving omtrent registratie van geneesmiddelen valt namelijk onder het dossier economische zaken, zodat de nadruk meer ligt op de economische positie van de farmaceutische industrie dan op de kwaliteit van het farmacotherapeutisch handelen bij kinderen.

Een oplossingsrichting die wel hoog scoorde was het stimuleren van onderzoek door middel van subsidies vanuit overheid en zorgverzekeraars. Deze geven echter aan weinig geld voor klinisch geneesmiddelenonderzoek beschikbaar te hebben, waardoor niet al het onderzoek waaraan behoefte bestaat, kan worden gerealiseerd. De combinatie van gebrek aan geld bij publieke actoren en gebrek aan interesse bij private actoren leidt ertoe dat financiering van klinisch geneesmiddelenonderzoek een

belangrijk knelpunt ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen blijft. Vooralsnog lijkt geen eenduidige oplossing te bestaan om deze patstelling te doorbreken.

De rol van kinderartsen en huisartsen. Kinderartsen en huisartsen zijn de grootste voorschrijvers van geneesmiddelen aan kinderen. In dit onderzoek is de rol van huisartsen enigszins onderbelicht gebleven. Dit heeft verschillende oorzaken. Het percentage geneesmiddelen dat huisartsen *off-label* voorschrijven is lager dan het percentage dat kinderartsen *off-label* voorschrijven. Bovendien kunnen huisartsen in moeilijke gevallen doorverwijzen naar de kinderarts. Dit lijkt erop te duiden dat de problematiek omtrent farmacotherapie bij kinderen onder huisartsen wellicht minder groot is dan onder kinderartsen. Dit wordt mogelijk onderstreept door het feit dat huisartsen minder interesse toonden aan het onderzoek deel te nemen. Toch is dit onderzoek ook voor huisartsen van groot belang en kan implementatie van de geprioriteerde oplossingsrichtingen ook bijdragen aan verbetering van de zorg die zij aan kinderen geven. Zo kan ontwikkeling van een landelijk kinderformularium ook voor huisartsen van grote betekenis zijn. Bij implementatie van de oplossingen moet de belangrijke rol die huisartsen spelen ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen dan ook niet uit het oog worden verloren. Bij de oprichting van het kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen kan daar bijvoorbeeld rekening mee worden gehouden.

Van kunst tot wetenschap. Zoals eerder is aangegeven, zijn in Nederland voor een groot aantal van de potentieel bij kinderen te gebruiken geneesmiddelen geen wetenschappelijk getoetste gegevens beschikbaar. Het voorschrijven van die geneesmiddelen is dus in de huidige situatie meer kunst dan wetenschap; artsen vertrouwen op hun kennis over de werkzaamheid van het geneesmiddel bij volwassenen, op hun eigen ervaringen en die van hun collega's. De kunst bestaat eruit dat artsen op basis van alle informatie waarover zij beschikken een optimale dosering van een passend geneesmiddel proberen voor te schrijven.

In de medische wereld bestaat echter een roep om een betere wetenschappelijke onderbouwing van het voorschrijven van geneesmiddelen. Er zou klinisch onderzoek moeten worden gedaan om meer inzicht te krijgen in farmacologie bij kinderen in het algemeen en de veiligheid, werkzaamheid en lange-termijneffecten van specifieke geneesmiddelen in het bijzonder. Deze roep om *evidence based medicine* is hoorbaar bij verschillende betrokken actoren, waaronder artsen, onderzoekers, beleidsmakers en verzekeraars. Het is echter onmogelijk om op korte termijn wetenschappelijk onderzoek te doen naar alle geneesmiddelen die nu nog *off-label* aan kinderen worden voorgeschreven. Zelfs wanneer onderzoek is gedaan, blijft het een kunst om deze

kennis op de juiste wijze op de juiste patiënt toe te passen. Voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen zal dan ook nog lange tijd meer kunst dan wetenschap blijven. Het is echter wel goed te streven naar een situatie waarin de te nemen beslissingen meer en meer een wetenschappelijke basis krijgen.

Literatuurlijst

Anker, J.N. van den, *Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen*,
Geneesmiddelenbulletin, november 2000.

College voor Zorgverzekeringen, *Signalement doelmatigheid in de zorg*, Amstelveen,
2001.

Council of the European Union, *Council Resolution as adopted by a vote of the
council of Health Ministers on 14 December 2000*, Brussel, 2000.

CPMP, *Memorandum concerning paediatric medicinal products*, plaats en datum
onbekend.

EMA, *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the
paediatric population*, CPMP/ICH/2711/99, Londen, 2000.

EMA, *Report on the pediatric rule and exclusivity (US FDA); the European paediatric
initiative*, Londen, 2001.

European Commission, *Better medicines for children; proposed regulatory actions on
paediatric medicinal products*, Brussel, 2002.

Inspectie voor de Gezondheidszorg, *Kwaliteit van zorg in de kinder- en
jeugdpsychiatrie*, Den Haag, 2002.

Jong, G. 't, *Unlicensed and off-label drug use in children*, Erasmus Universiteit
Rotterdam, 2002.

Lombarts, M.J.M.H., et al., *Consensus over medisch-specialistische richtlijnen 1996*,
Landelijke Specialisten Vereniging, Alkmaar, 1996.

Ministerie van VWS, *Memo betreffende stimuleren onderzoek werking medicatie bij
kinderen*, Den Haag, 12 november 2001.

Bijlage A: Lijst van geïnterviewden

De volgende personen verleenden medewerking aan oriënterende gesprekken:

- ♦ Dr. K. Burggraaf, Paediatric Pharmacology Network
- ♦ Drs. A.C. van Grootheest, Stichting LAREB
- ♦ Dhr. R. Rodrigues Perreira, Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde
- ♦ Prof.dr. J.M. Wit, Leids Universitair Medisch Centrum, Pediatric Pharmacology Network

De volgende personen deden mee aan de medisch inhoudelijke interviews:

- Prof.dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- Mw.dr. N. Bouwmeester, kinderanaesthesist, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- Prof.dr. G.J. Bruining, kinderendocrinoloog, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- Prof.dr. Y.A. Hekster, klinisch farmacoloog, UMC St. Radboud Nijmegen
- Dr. J.G.M. Hendriksen, kinderneuropsycholoog, AZM Maastricht
- Mw.dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderendocrinoloog, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam, tevens directeur van de Nederlandse Groeistichting
- Mw.dr. J.G. Hugtenburg, Universiteit Utrecht farmacologie en apotheker te Amstelveen
- Dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.
- Mw.dr. L.W.A. van Suijlekom-Smit, kinder-reumatoloog, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- Mw.dr. A.A.P.H. Vaessen-Verberne, kinderlongarts, St. Ignatius Ziekenhuis Breda
- Dr. W.A. Verwijs, kinderarts, Hofpoort Ziekenhuis Woerden
- Dr. L. Vlasveld, kinderarts, Reinier de Graaf Gasthuis Delft
- Dr. G. van der Vlist, kinderarts, Diaconessenhuis Utrecht

De volgende personen participeerden in de meer beleidsmatig georiënteerde interviews:

- Mw.drs. J.S. Eggermont, namens Nefarma, de vereniging van de research georiënteerde industrie
- Dr. A.J.A. Elferink, Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
- Mw.drs. A.J. van 't Hof, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- Mw.drs. A. Horikx, Wetenschappelijk Instituut voor Nederlandse Apothekers, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering van de Pharmacie
- Drs. J. Labadie, Stichting Lareb

- Mr.drs. J. Lisman, Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
- Drs. M. Olling, Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
- Dr. R. Rodrigues Pereira, Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde
- Mw.drs. V.M.L. Seelen, College voor Zorgverzekeringen
- Prof.dr. B.H. Stricker, Inspectie voor de Gezondheidszorg

De volgende personen participeerden in één of meerdere bijeenkomsten van de inhoudelijke commissie:

- Prof.dr. J.N. van den Anker, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam, Pediatric Pharmacology Network, European Network for Drug Investigation in Children
- Dr. H. van Bronswijk, Nefarma
- Prof.dr. J.K. Buitelaar, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. K. Burggraaf, Paediatric Pharmacology Network
- Drs. A.C. van Grootheest, Stichting LAREB
- dr. M.O. Hoekstra, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. M. de Hoog, Sophia Kinderziekenhuis
- Prof.dr. M. Offringa, Dutch Cochrane Centre, Paediatric Pharmacology Network
- Mw.dr. C.M.A. Rademaker, Wilhelmina Kinderziekenhuis
- Dr. J.A.J.M. Taminiau, Amsterdams Medisch Centrum
- mw.drs. A.C.G. Voordouw, Agentschap College ter Beoordeling Geneesmiddelen
- Dr. A.G. Vulto, Academisch Ziekenhuis Rotterdam
- Prof.dr. J.M. Wit, Leids Universitair Medisch Centrum

Bijlage B: Vragenlijsten en groepsinterviews

B.1 VRAGENLIJST VOOR KINDERARTSEN EN HUISARTSEN

Verkorte versie. Van ieder onderdeel van de vragenlijst is de introductie en de eerste vraag opgenomen.

Bij de beantwoording van de vragen geldt:

- 1 = ik heb nauwelijks informatie over van dit medicijn
3 = ik heb redelijk accurate informatie over dit medicijn
5 = ik heb ruim voldoende informatie over dit medicijn

Deel 1

1) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens amoxicilline voor?

- ☐ Nee – ga naar de volgende vraag
☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? _____

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden
☐ 3-12 maanden
☐ 1-4 jaar
☐ 4-14 jaar

Deel 2

Uw andere ervaringen

Kunt u aangeven over welke vijf medicijnen die niet in bovenstaande lijst voorkomen u onvoldoende informatie heeft waar het de behandeling van pediatrische patiënten betreft?

1. _____

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? _____

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden
☐ 3-12 maanden
☐ 1-4 jaar
☐ 4-14 jaar

Deel 3: Uw prioriteiten

Tenslotte willen wij u vragen welke vijf medicijnen van de volgende lijst volgens u de hoogste prioriteit voor verder onderzoek verdienen. Wilt u degene met de hoogste prioriteit een 1 geven, de volgende een 2, enzovoorts tot nummer 5? Als u een bepaalde ziekte of leeftijdsgroep in gedachte heeft waarvoor dit medicijn verder onderzocht dient te worden, dan kunt u dit aangeven in de kolom 'voor indicatie'.

Medicijn	Prioriteit	Voor indicatie
Amoxicilline		
Beclometason		
Budesonide		
Carbamazepine		
Cetirizine		
Coffeïne		
Deptropine		
Desmopressine		
Domperidon		
Fenobarbital		
Fluoxetine		
Fluticason		
Fluvoxamine		
Hydrocortison		
Inhalatie corticosteroïden		
Insuline		
Levothyroxine		
Loratadine		
Methylfenidaat		
Miconazol		
Oxazepam		
Prednison		
Salbutamol		
Sulfasalazine		
Trimethoprim		
5-asa/sulfasalazine		
Anders, nl:		
Anders, nl:		
Anders, nl:		

Heeft u nog overige opmerkingen? Gelieve deze op deze pagina of op een losse pagina te schrijven.

Hartelijk dank voor uw medewerking!

U kunt de ingevulde vragenlijst in de gefrankeerde retourenvelop terugsturen.

B.2 INTERVIEWPROTOCOL

1 - Introductie van het project

- ♦ Doel van CVZ
- ♦ RAND Europe
- ♦ Activiteiten tot op heden ondernomen
- ♦ Plaats van dit interview in het project
- ♦ De onderwerpen die vandaag aan de orde zullen komen

2 - Voorstelronde

- ♦ De deelnemers wordt gevraagd kort aan te geven voor welke organisatie zij werken, wat de rol van die organisatie is met betrekking tot geneesmiddelen-voorziening voor kinderen, en wat hun eigen rol daarin is.

3 - Actoren betrokken bij de kindergeneeskunde

- ♦ Wat zijn volgens u de belangrijkste actoren binnen het veld van de kindergeneeskunde? En waarom is de rol van deze actor(en) volgens u belangrijk? Bij actoren kan bijvoorbeeld worden gedacht aan de volgende organisaties. Andere organisaties mogen uiteraard ook worden genoemd.
 - Ministerie van VWS
 - CBG
 - Farmaceutische industrie
 - NVK
 - Stichting LAREB
 - Kinderartsen
 - Apothekers
 - Patiëntenorganisaties
 - College voor Zorgverzekeringen
 - Etc.

4 - Geneesmiddelengebruik bij kinderen

De oorspronkelijke vraag van het onderzoek had betrekking op de prioritering van toekomstig klinisch onderzoek binnen het veld van de kindergeneeskunde. Deze vraag werd ingegeven door het feit dat voor veel van de potentieel bij kinderen te gebruiken geneesmiddelen, geen wetenschappelijk getoetste gegevens beschikbaar zijn. Daar zijn verschillende redenen voor. Duidelijk is geworden dat de oplossing voor deze problematiek niet alleen moet worden gezocht in klinisch onderzoek, maar ook in het zodanig aanpassen van de beleidsmatige structuur rondom geneesmiddelenonderzoek en rond de kindergeneeskunde in het algemeen dat de noodzakelijke verbeteringen worden gefaciliteerd.

Wij willen u allereerst een aantal vragen stellen over de mate waarin kennislacunes binnen de kindergeneeskunde volgens u een probleem vormen. Vervolgens willen wij graag vragen wat volgens u de belangrijkste (organisatorische) knelpunten binnen de kindergeneeskunde zijn en wat volgens u denkbare oplossingsrichtingen zijn.

A - Kennislacunes binnen de kindergeneeskunde

- ♦ In hoeverre vormen kennislacunes binnen de kindergeneeskunde volgens u een probleem? Welk type kennislacunes zijn daarbij volgens u het belangrijkste, bijvoorbeeld een tekort aan informatie over de juiste dosering, of mogelijke bijwerkingen?
- ♦ In hoeverre worden deze kennislacunes volgens u veroorzaakt doordat te weinig klinisch onderzoek naar geneesmiddelengebruik bij kinderen wordt gedaan, en in hoeverre spelen andere factoren een rol? Welke factoren zijn dat? Een factor kan bijvoorbeeld zijn dat wel klinisch onderzoek wordt gedaan, maar dat de resultaten daarvan onvoldoende worden gedissemineerd, zodat artsen niet van dat onderzoek op de hoogte zijn.

B - Organisatorische knelpunten

Uit discussies tot op heden binnen ons project zijn gevoerd, zijn de volgende organisatorische knelpunten (belemmeringen voor onderzoek naar en toepassing van geneesmiddelen bij kinderen) naar voren gekomen:

- Bureaucratische opstelling van sommige overheidsinstellingen
 - Onderzoek naar geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen is weinig aantrekkelijk voor de farmaceutische industrie
 - Coördinatie tussen verschillende organisaties is onvoldoende
 - Kennis is niet centraal beschikbaar
 - Regulering werkt beperkend
- ♦ In hoeverre kunt u zich vinden in de genoemde knelpunten?
 - ♦ Zijn er nog andere knelpunten die volgens u aandacht verdienen? Welke zijn dat?
 - ♦ Welke van de genoemde knelpunten zijn volgens u het belangrijkste?

5 - Oplossingsrichtingen

- ♦ Ten aanzien van het belangrijkste knelpunt:
 - Hoe zou het knelpunt volgens u het best aangepakt kunnen worden?
 - Welke bestaande organisatie zou daar de verantwoordelijkheid voor moeten nemen?
 - In hoeverre en hoe zou uw eigen organisatie kunnen bijdragen aan het aanpakken van dit knelpunt?
- ♦ Deze vraag herhalen voor het daarna belangrijkste knelpunt.

6 - Organisatie van de kindergeneeskunde

- ♦ Welke actoren zouden een grotere rol moeten spelen bij de verbetering van de geneesmiddelentoediening bij kinderen?
- ♦ Zou een nieuw op te richten organisatie bij kunnen dragen aan het in kaart brengen en helpen oplossen van de knelpunten? Moet dit een geheel nieuwe organisatie zijn, of een samenwerkingsverband tussen bestaande organisaties? Indien dit laatste het geval is, welke organisaties?

- ♦ Welke taken zou zo'n organisatiestructuur moeten hebben?

7 - Afsluitende vragen en opmerkingen

- ♦ Heeft u verder nog opmerkingen of vragen?
- ♦ Informatie geven over het vervolg van het project (incl. feedback)
- ♦ De deelnemers hartelijk bedanken voor hun medewerking

B.3 VERSLAG GROEPSINTERVIEWS: KNELPUNTEN EN OPLOSSINGSRICHTINGEN

A. GEBREK AAN (EVIDENCE BASED) KENNIS

A.1. Gebrek aan basale kennis over farmacotherapie bij kinderen

Veel respondenten gaven aan dat kennis over de farmacokinetiek van medicijnen bij kinderen noodzakelijk is, maar dat deze kennis moeilijk te verwerven is. Volgens hen is meer basale kennis nodig over orgaanfuncties bij verschillende leeftijdscategorieën, waardoor farmacokinetiek van medicijnen in de kinderleeftijd niet goed vastgesteld kan worden. Kennis over de farmacokinetiek zou de basis moeten vormen voor het bepalen van de juiste dosering. Momenteel wordt de dosering veelal bepaald aan de hand van de Schaal van Denekamp, die uitgaat van het lichaamsoppervlak, maar volgens veel van de geïnterviewden is deze schaal onvoldoende precies.

A.2. Gebrek aan specifieke kennis over farmacotherapie bij kinderen

Uit de literatuur en de vragenlijsten (zie ook hoofdstuk 4) blijkt dat het artsen vaak ontbreekt aan kennis ten aanzien van het gebruik van specifieke geneesmiddelen voor specifieke aandoeningen. Dit knelpunt verdient afzonderlijk aandacht aangezien de identificatie van specifieke kennislacunes een van de centrale vragen binnen dit onderzoek is. Om die reden wordt in hoofdstuk 4 en het daaraan ten grondslag liggende rapport (Van Beusekom, *et al.*, Farmacotherapie bij kinderen: Kennislacunes in beeld gebracht, Leiden: RAND Europe, april 2002) uitgebreid op dit knelpunt ingegaan.

B. KENNISONTWIKKELING: BARRIERES

Tijdens de interviews werden de volgende beperkingen voor het opzetten van klinisch onderzoek bij kinderen genoemd:

B.1. Methodologische problemen bij het doen van onderzoek bij kinderen

Onderzoek bij kinderen is methodologisch gezien lastiger dan bij volwassenen. In de eerste plaats vormen pediatrische patiënten geen homogene groep. Gegevens over

jongere kinderen vormen niet altijd een logisch afgeleide van gegevens over oudere kinderen, en vice versa. De respondenten stellen dan ook dat kinderen uit verschillende leeftijdsgroepen en ontwikkelingsfasen moeten worden opgenomen in onderzoek. Juist in trials zouden echter alle patiënten gelijk behandeld moeten worden om de werkzaamheid van het medicijn goed te kunnen vaststellen. Dit doet echter geen recht aan de heterogene pediatrie populatie, waardoor de uitkomsten een vertekend beeld kunnen opleveren.

Een tweede probleem is volgens de respondenten dat in Nederland vaak niet genoeg kinderen met een bepaald ziektebeeld kunnen worden geïdentificeerd om een goede trial op te zetten. In Nederland of Europa zou veel onderzoek wél mogelijk zijn als het in multicenter studies wordt ondergebracht. Hierdoor wordt het echter veel complexer om het onderzoek te organiseren.

B.2 Juridische problemen bij het doen van onderzoek bij kinderen

Op internationaal (ICH-11) en nationaal (Wet Medisch Onderzoek bij mensen (WMO)) niveau bestaan richtlijnen voor het opzetten van een protocol voor onderzoek bij kinderen. Bepaalde typen onderzoek, zoals placebo-gecontroleerd onderzoek, zijn volgens dit protocol nauwelijks realiseerbaar. Enkele geïnterviewden gaven aan dat zij verwachten dat nieuwe Europese richtlijnen de mogelijkheden van klinisch onderzoek bij kinderen verder zullen beperken. Op Europees niveau bestaat sinds 2001 een nieuwe richtlijn (Richtlijn 2001/20/EG) ten aanzien van het initiëren van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Als deze richtlijn gevolgd wordt, zal volgens de respondenten nog weinig klinisch onderzoek plaats kunnen vinden; niet bij volwassenen en niet bij kinderen. De *European Medicines Evaluation Agency* (EMA), de Europese organisatie ter beoordeling van geneesmiddelen, heeft nog weinig uitspraken over kinderfarmacotherapie gedaan. Wel bestaat, zoals in hoofdstuk 1 werd beschreven, de laatste jaren meer aandacht voor het onderwerp.

Vervolgens zijn ook de eisen waaraan een onderzoek moet voldoen, alvorens een medicijn geregistreerd wordt, zeer streng. Veel farmaceutische bedrijven doen daarom liever onderzoek in andere landen. Nederlandse artsen kunnen dan echter niet in het onderzoek participeren en kunnen daar dus ook de wetenschappelijke vruchten niet van plukken. Ook zijn farmaceutische bedrijven bang dat zij juridisch aansprakelijk gesteld zullen worden wanneer ernstige bijwerkingen optreden.

Volgens de respondenten zijn de eisen die de Nederlandse overheid stelt aan medisch onderzoek strenger dan in de meeste andere Europese landen. Bij bestudering van de eisen, blijkt de inhoud van de Nederlandse tekst nauwelijks af te wijken van de eisen die vanuit de Europese Commissie aan medisch onderzoek worden gesteld (zie: WMO, 1998; Richtlijn 2001/20/EG). Meerdere respondenten stelden dat de WMO beperkend werkt voor onderzoek bij kinderen in Nederland, maar over de reden hiervoor verschilden de meningen. Sommigen stelden dat de regels zelf te strikt zijn, anderen stelden dat de regels op zich wel goed zijn, maar te strikt worden gehandhaafd. Enkele respondenten stelden dat de personen die verantwoordelijk zijn voor handhaving van de WMO onvoldoende deskundig zijn op het gebied van de kindergeneeskunde om een onderzoeksprotocol op waarde te kunnen schatten. Sommigen stelden dat dit medisch onderzoek bij kinderen vrijwel onmogelijk maakt. Anderen gaven aan dat het nog wel mogelijk is dergelijk onderzoek te doen: "een goed onderzoeksprotocol zal immers zelden of nooit worden afgekeurd."

B.3. Beleidsmatige problemen rond het doen van onderzoek bij kinderen

Verschillende respondenten gaven aan dat de lokale medisch-ethische toetsingscommissies (METCs) van ziekenhuizen een bureaucratische en vertragende rol spelen die wettelijk gezien geen basis meer heeft. Volgens de wet keurt de centrale medisch-ethische commissie (CCMO) namelijk het protocol op methodologische en ethische gronden. De medisch-ethische toetsingscommissies mogen dan nog slechts commentaar leveren voorzover dat van toepassing is op de specifieke situatie in hun ziekenhuis. Bij multicenter onderzoek is gebleken dat de METCs van de betrokken ziekenhuizen ieder afzonderlijk het gehele protocol bekritiseren, met als gevolg verschillende commentaren op hetzelfde protocol. De commissies stemmen hun werk namelijk niet onderling af. Dergelijk commentaar, dat volgens respondenten zeer gedetailleerd en niet altijd even relevant is, vertraagt het onderzoek onnodig en leidt tot frustratie bij de onderzoekers.

Daarnaast is het moeilijk om de farmaceutische industrie te stimuleren meer onderzoek te doen; de politiek beschermt volgens sommige respondenten de industrie te veel om op doortastende manier maatregelen te kunnen nemen. Een voorstel om de registrerende autoriteiten bijvoorbeeld meer instrumenten te geven om hogere eisen te stellen aan registratieverzoeken zou het in de Europese politieke context nooit halen.

Overigens kunnen ook artsen en ouders van patiënten de voortgang van een onderzoek belemmeren. Ouders zijn niet gauw geneigd hun kind bloot te stellen aan onderzoek. Volgens enkele respondenten hebben niet alle artsen ook zin om tijd en moeite in onderzoek te steken, omdat zij het belang van het onderzoek niet zouden inzien. Zij zullen ouders dan ook niet motiveren. Ook de media spelen hier soms een belemmerende rol. Door negatieve berichtgeving over een medicijn of over geneesmiddelenonderzoek in het algemeen zullen ouders zich minder gauw door een arts laten overtuigen.

B.4. Ethische problemen bij het doen van onderzoek naar kinderen

Ethische argumenten worden vaak aangevoerd om kinderen niet in trials op te nemen. Het zou immers niet ethisch zijn om een controlegroep een geneesmiddel te onthouden waarvan wordt vermoed dat dit het kind kan helpen. Bovendien mag een kind dat al een passende behandeling krijgt niet zomaar worden geïncludeerd in een trial naar een medicijn waarvan de werkzaamheid niet bekend is. Uiteindelijk krijgen ze dit middel vaak toch, ook al is het niet onderzocht. Dit wordt door veel respondenten als veel minder ethisch beschouwd dan het uitvoeren van klinisch onderzoek, omdat het middel nu *off-label* wordt voorgeschreven aan patiënten zonder dat hiervoor een wetenschappelijke basis bestaat. Bovendien wordt een geneesmiddel binnen een onderzoek op veel gecontroleerder wijze toegediend, waardoor eventuele schadelijke gevolgen eerder opgemerkt worden en beter behandeld kunnen worden.

Het wordt niet ethisch geacht om onderzoek te doen bij kinderen als het onderzochte geneesmiddel daarna niet beschikbaar zal zijn voor gebruik. De meeste METCs willen daarom ook de garantie dat het middel bij gebleken effectiviteit op de markt zal blijven. Anders zou het kunnen gebeuren dat een middel voor sommige patiënten in het onderzoek effectief blijkt te zijn, maar dat het middel voor de producent te veel risico's meedraagt om het te blijven produceren. Vergoeding van het medicijn kan echter niet worden gegarandeerd.

B.5. Financiële problemen rondom het doen van onderzoek bij kinderen

Onderzoek bij kinderen is duur, duurder dan onderzoek bij volwassenen. Dit komt onder andere doordat er extra eisen aan onderzoek worden gesteld (bijvoorbeeld ten aanzien van de recrutering van patiënten) en doordat het medicijn eerst bij

volwassenen op veiligheid onderzocht dient te zijn, alvorens het bij kinderen onderzocht mag worden.

Het is voor de farmaceutische industrie vaak niet interessant om apart onderzoek te doen bij kinderen. Een aparte kinderregistratie heeft niet veel meerwaarde voor de producenten, vooral als het medicijn toch wel door artsen wordt voorgeschreven en door de zorgverzekeraars wordt vergoed. Hierboven werd reeds gesteld dat ook regelgeving een belemmering vormt voor de farmaceutische industrie om onderzoek bij kinderen uit te voeren.

Klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt steeds minder uit de zogenaamde tweede geldstroom van universitair onderzoek gefinancierd, omdat NWO en KNAW vinden dat de industrie dit moet financieren. Ook stichtingen en fondsen die tot doel hebben de bestrijding van een bepaalde ziekte te ondersteunen, financieren volgens een respondent nauwelijks nog klinisch geneesmiddelenonderzoek.

Farmaceutische bedrijven financieren dus het merendeel van het klinisch onderzoek. Artsen zijn daardoor voor onderzoek grotendeels afhankelijk van de industrie. Dit onderzoek wordt alleen betaald door de industrie als het commercieel interessant is. Basaal onderzoek, bijvoorbeeld naar farmacokinetiek of naar orgaanfuncties, of onderzoek naar lange-termijneffecten, wordt vrijwel nooit door de industrie betaald. Hierdoor blijven veel belangrijke kennislacunes bestaan. Ook is het niet waarschijnlijk dat nog onderzoek zal plaatsvinden naar geneesmiddelen waarop geen patent meer rust.

Ook het huidige vergoedingensysteem werd als knelpunt genoemd. Geneesmiddelen die *off-label* voorgeschreven worden, worden vrijwel altijd vergoed, omdat vergoeding niet toetsend gekoppeld is aan indicatie. Alleen op papier is dat wel zo. De overheid vergoedt aldus *off-label* voorgeschreven middelen. Dit biedt geen stimulans tot het doen van onderzoek ten behoeve van registratie van het middel. Als een medicijn wel onderzocht en geregistreerd is, is dat geen garantie dat het bij gebleken werkzaamheid wel in het vergoedingenpakket zal worden opgenomen.

Sommige geneesmiddelen worden in bepaalde toedieningsvormen niet vergoed, terwijl die comfortabeler voor kinderen zijn. Een goed voorbeeld hiervan is een nieuwe toedieningsvorm van Ritalin, die het gebruik van dit geneesmiddel veel comfortabeler maakt voor kinderen. De bestaande toedieningsvorm is echter zeer goedkoop, terwijl de nieuwe vele malen duurder is. De overheid heeft daarom

besloten deze vorm niet te vergoeden. De producent heeft nu gedreigd het middel in deze vorm van de markt te halen.

B.6. Onvoldoende registratie van praktijkervaringen

Follow-up onderzoek was geregeld onderwerp van gesprek in de groepsinterviews. Informatie over effectiviteit van medicijnen voor chronische ziekten kan slechts na registratie worden verkregen. Hiervoor ontbreken echter de faciliteiten en soms ook de interesse bij artsen. De effectiviteit van medicijnen in de dagelijkse praktijk is echter ook moeilijk te meten, omdat niet voor omgevingsfactoren kan worden gecontroleerd en omdat op verschillende momenten dezelfde parameter moet worden gemeten, terwijl het lichaamseigenschappen van het kind veranderen. Bovendien verdwijnt een kind, als het de volwassen leeftijd bereikt, uit het oog van de kinderarts waardoor follow-up moeilijk tot stand komt.

Bijwerkingen worden niet altijd gemeld, terwijl deze een belangrijke bron van informatie kunnen vormen. Sommige respondenten gaven aan dat zij bijwerkingen niet altijd melden, omdat het vaak vage klachten betreft (bijv. hoofd- of buikpijn) en dat het niet altijd duidelijk is of deze samenhangen met het gebruik van een specifiek geneesmiddel. Verder werd genoemd dat het feit dat veel geneesmiddelen *off-label* worden voorgeschreven, met zich meebrengt dat de drempel om bijwerkingen te melden hoger wordt. Een strikte opstelling van wetshandhavers kan hier dus tot een beperktere informatievergaring leiden, terwijl het *off-label* voorschrijven daar niet mee afneemt. Sommige respondenten gaven daarentegen aan dat zij nog onbekende en ernstige bijwerkingen wel altijd doorgeven, maar dat zij deze niet vaak zien. Anderen vertelden dat dit mogelijk wordt veroorzaakt doordat Stichting Lareb weinig bekendheid aan haar werk geeft.

C. KENNISVERSNIPPERING

C.1. Onduidelijkheid over onderbouwing van informatie in bijsluiters, richtlijnen, formularia, etc.

Niet alle bijsluiters bevatten informatie over toepassing van een geneesmiddel bij kinderen. Het is dan onduidelijk of het geneesmiddel beter niet voorgeschreven kan worden, of dat dit wel kan, maar dat een kinderdosering niet is geregistreerd.

De bestaande kinderformularia vormen een goede informatiebron en worden inmiddels in heel Nederland gebruikt. Aangezien deze formularia in eerste instantie voor intern gebruik bestemd waren, bieden ze geen inzicht in de achtergrond van de informatie. Het is dus niet duidelijk of een aanbeveling op onderzoek of op ervaring van de specialist gebaseerd is. Zo verworden de kinderformularia tot standaarden voor behandeling, terwijl niet alle aanbevolen doseringen op wetenschappelijk onderzoek gebaseerd zijn.

Richtlijnontwikkeling verloopt vaak moeizaam doordat geen consensus bestaat over de juiste standaard van behandeling. Immers, bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs zal ervaringskennis de basis moeten vormen voor de richtlijn. Op deze wijze levert richtlijnontwikkeling een goede basis voor het identificeren van kennislacunes. Tenslotte is een richtlijn alleen nuttig als die bijgesteld wordt zodra nieuwe kennis beschikbaar komt. Het *up to date* houden van een richtlijn is vaak een tijdrovende bezigheid, waar vaak geen financiële ondersteuning voor bestaat.

Richtlijnontwikkeling vindt in de kindergeneeskunde niet altijd in samenspraak met de beroepsgroep plaats. Medewerking van de beroepsgroep is echter nodig om een deskundige inbreng op het gebied van kindergeneeskunde zeker te stellen en om te garanderen dat er draagkracht bestaat voor het resultaat van het werk van een richtlijncommissie.

C.2 Kennisontwikkeling artsen

De opleiding tot algemeen kinderarts en de opleiding tot gespecialiseerd kinderarts bieden slechts kennis over een beperkt arsenaal aan geneesmiddelen. In de opleiding wordt volgens enkele respondenten onvoldoende aandacht besteed aan farmacologie. Artsen doen dus ervaring op met een beperkt aantal middelen en zijn diensgevolge vaak huiverig een nieuw middel te proberen.

Daarnaast is het moeilijk voor artsen om op de hoogte te blijven van alle ontwikkelingen; voor huisartsen is dit probleem nog groter. Artsen schrijven dus middelen voor waar ze onvoldoende informatie over hebben. Het kan dan gebeuren dat ze middelen voorschrijven waarvan inmiddels bekend is dat ze niet werkzaam zijn of waarvoor een beter alternatief bestaat.

C.3 Gebrekkige disseminatie van kennis

Veel ervaringskennis blijft binnen beperkte kring. Aangezien goede coördinatie-mechanismen ontbreken, moeten artsen vaak individueel initiatief nemen om hun ervaringskennis met andere artsen te delen. Dit kost veel tijd en moeite en niet alle artsen hebben interesse in nieuwe (ervarings-)kennis. Andere artsen schrijven het medicijn waarover de kennis beschikbaar is gekomen echter ook gewoon voor. Zij profiteren niet van de beschikbaar gekomen kennis, waardoor hun patiënten waarschijnlijk niet optimaal behandeld worden.

Voor alle genoemde informatie zijn de artsen in belangrijke mate afhankelijk van de farmaceutische industrie. Deze ondersteunt vaak de kosten van congresbezoek en stuurt informatie over medicijnen. Ondersteuning van congresbezoek wordt echter in toenemende mate aan banden gelegd door bijvoorbeeld de Inspectie voor de Gezondheidszorg, die dergelijke sponsoring beoordeelt als belangenverstrengeling. De respondenten geven aan dat zij zelf voldoende in staat zijn te beoordelen of dergelijke ondersteuning door de industrie verantwoord is of niet.

Enkele respondenten geven aan dat zij de folders van producenten niet altijd vertrouwen. Deze suggereren altijd een goede werkzaamheid zonder noemenswaardige problemen. De arts moet dan de subspecialisten raad vragen over de werkelijke kwaliteit van het medicijn. Het is enkele respondenten opgevallen dat veel artsen terugvallen op vertrouwde medicatie tot er meer bekend is over het nieuwe medicijn.

Zowel artsen als patiënten zoeken medische informatie op het internet. De kwaliteit van deze informatie is echter niet altijd eenduidig en het is onduidelijk in hoeverre de informatie betrouwbaar is. Hierdoor is het moeilijk voor hen om zich te verlaten op deze kennis.

De farmaceutische industrie merkt volgens eigen zeggen ook beperkingen in haar mogelijkheden om informatie over medicijnen te verstrekken. Producenten geven namelijk wel regelmatig nascholingscursussen, maar die worden volgens richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) geaccrediteerd. Deze NHG-bepaling stelt dat alleen accreditatie wordt verkregen als het middel in een NHG-standaard wordt voorgeschreven. Nieuwe middelen vallen dus per definitie buiten de boot. Zo wordt de artsen informatie onthouden. Andere respondenten stellen echter dat ook niet-geaccrediteerde cursussen georganiseerd kunnen worden. Artsen die

echt geïnteresseerd zijn, komen dan ook wel. Bovendien hoeft nascholing over die middelen niet alleen vanuit de industrie georganiseerd te worden.

Een ander probleem met kennisverspreiding heeft te maken met de verspreiding van kennis over negatieve effecten van medicijnen. Onderzoek waarbij negatieve effecten blijken, levert nuttige informatie op. Dit geldt voor onderzoek bij alle leeftijdsgroepen. Onsuccesvol onderzoek wordt echter nauwelijks geregistreerd en gepubliceerd. Immers, als een producent een trial uitvoert en de effecten zijn zo negatief dat registratie voor een bepaalde indicatie niet gerealiseerd kan worden, dan zal men de resultaten van het onderzoek niet openbaar maken. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) zal ook niet openbaar maken dat een registratie is geweigerd en waarom. Ook als men dergelijke informatie bekend wil maken, kan dit bemoeilijkt worden omdat wetenschappelijke tijdschriften het niet interessant vinden. Een respondent stelde dat een *abstract* over een medicijn dat veel bijwerkingen bleek te hebben, niet voor het congres van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde werd geaccepteerd. Als het medicijn wel voor een andere indicatie is geregistreerd, dan kan het wel *off-label* voorgeschreven worden.

C.4. *Off-label* voorschrijven

De geïnterviewde artsen gaven zeer verschillende antwoorden op de vraag of *off-label* gebruik een probleem is. Sommigen vonden dat dit geen probleem van de artsen, maar van de industrie is. Vaak heeft de arts geen alternatief en zal dus niet wachten tot het medicijn geregistreerd wordt. Sommige middelen zullen nooit geregistreerd worden voor gebruik bij kinderen, maar worden al jarenlang gebruikt. In de praktijk is hier dan ook voldoende kennis over.

Anderen stelden dat *off-label* gebruik in principe nooit goed is, omdat de wetenschappelijke basis voor gebruik van een middel ontbreekt. Bovendien is de arts aansprakelijk als er iets mis gaat. Artsen kunnen zich tegen deze aansprakelijkheid beschermen door een artsenverklaring te schrijven en *informed consent* van de ouders te verkrijgen, maar in de praktijk gebeurt dit weinig. Artsen vinden dit een papieren rompslomp die geen nut heeft voor de behandelpraktijk, vooral als het chronische ziekten betreft. Zij moeten dan regelmatig een nieuwe artsenverklaring schrijven voor hetzelfde medicijn. Eén respondent verwacht dat dit in de toekomst in toenemende mate tot problemen zal leiden, omdat schadeclaims gebruikelijker

worden en de controle op *off-label* voorschrijven door beroepsverenigingen, belangenverenigingen en overheid zal toenemen.

D. TOEPASSING VAN KENNIS IN DE PRAKTIJK

D.1 Relatie apothekers-artsen

Enkele respondenten stelden dat apothekers, met name openbare apothekers, met enige regelmaat afwijken van het recept zonder de arts daarover te consulteren. Zij geven bijvoorbeeld een andere dosis, een ander geneesmiddel of een andere toedieningswijze. Ziekenhuisapothekers worden over het algemeen zeer gewaardeerd, omdat artsen er met vragen terecht kunnen en omdat zij de recepten goed controleren.

De geïnterviewde apothekers die de vragenlijst invulden en zij die deelnamen aan de interviews gaven aan dat zij meestal niet weten of een medicijn *off-label* wordt voorgeschreven, omdat de indicatie er niet bij wordt vermeld. Zij kunnen echter wel zien of de dosering ongewoon is en overleg plegen met de arts als zij onzeker zijn over het recept.

De rol van apothekers bestaat verder uit controle op interacties en voorlichting aan (ouders van) patiënten over goed gebruik van het geneesmiddel. Een respondent gaf echter aan met zoveel verschillende apothekers te werken, dat het moeilijk is erop te vertrouwen dat ieder van hen zijn taken goed uitvoert. Deze respondent vindt het dan ook primair de verantwoordelijkheid van de arts om te controleren of het kind ook andere medicijnen krijgt voorgeschreven

D.2 Invloed van omgevingsfactoren

Tenslotte hebben de geïnterviewden aangegeven dat zelfs wanneer wetenschappelijk onderbouwde kennis over geneesmiddelen beschikbaar is, de effecten daarvan niet volledig kunnen worden voorspeld. Er zijn verschillende omgevingsfactoren genoemd die daarop van invloed kunnen zijn, zoals het eetgedrag en de gezinssituatie van het kind, die kunnen leiden tot verkeerd gebruik van medicijnen of therapie-ontrouw.

Bijlage C: Vragenlijsten inhoudelijke commissie

BELEIDSKNELPUNTEN

NAAM _____

Omcirkel a.u.b. in hoeverre de volgende punten⁶ een belemmering vormen voor goede medische zorg aan kinderen.

	Helemaal niet	Vrijwel niet	Enigszins	In belangrijke mate	In zeer belangrijke mate
A. KENNISLACUNES					
A1. Gebrek aan basale kennis over farmacotherapie bij kinderen	1	2	3	4	5
A2. Gebrek aan kennis over toepassing van specifieke medicijnen	1	2	3	4	5
B. KENNISONTWIKKELING					
B1. Methodologische problemen bij het doen van klinisch onderzoek naar kinderen	1	2	3	4	5
B2. Juridische problemen bij het doen van onderzoek naar kinderen (wet- en regelgeving)	1	2	3	4	5
B3. Beleidsmatige problemen rondom het doen van onderzoek bij kinderen	1	2	3	4	5
B4. Ethische problemen bij het doen van onderzoek naar kinderen	1	2	3	4	5
B5. Financiële problemen rondom het doen van onderzoek bij kinderen	1	2	3	4	5
B6. Onvoldoende registratie van praktijkervaringen	1	2	3	4	5

⁶ Zie de "Samenvatting groepsinterviews" voor een beschrijving van alle knelpunten.

	Helemaal niet	Vrijwel niet	Enigszins	In belangrijke mate	In zeer belangrijke mate
C. KENNISVERSPREIDING					
C1. Kennisachtergrond richtlijnen, formularia, etc. onvoldoende duidelijk	1	2	3	4	5
C2. Kennisontwikkeling artsen	1	2	3	4	5
C3. Gebrekkige disseminatie van kennis	1	2	3	4	5
C4. Off-label/unlicensed voorschrijven	1	2	3	4	5
D. KENNISTOEPASSING					
D1. Rol apothekers	1	2	3	4	5
D2. Invloed van omgevingsfactoren	1	2	3	4	5

Gelieve voor elke oplossingsrichting aan te geven in hoeverre deze een bijdrage kan leveren aan oplossing van ieder van de problemen.

De precieze uitleg van de knelpunten en oplossingsrichtingen is te vinden in de "Samenvatting groepsinterviews".
U kunt ervan uitgaan dat de oplossingen op correcte wijze worden uitgevoerd.

De scores hebben de volgende betekenis:

-2 = deze oplossing zal het genoemde probleem sterk vergroten

-1 = deze oplossing zal het genoemde probleem enigszins vergroten

0 = dit zal geen invloed hebben op het probleem

1 = dit zal enigszins bijdragen aan oplossing van het probleem

2 = dit zal sterk bijdragen aan oplossing van het probleem

Oplossingen	Problemen	A. Kennislacunes		
		Gebrek aan basale kennis	Gebrek aan specifieke kennis	
Registratie praktijkervaringen		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Bundelen van bestaande kennis		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Landelijk Kinderformularium		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Acceptatie van off-label/unlicensed voorschrijven		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Stimuleren van klinisch onderzoek bij jongeren d.m.v. subsidies		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Vereenvoudigen klinisch onderzoek bij kinderen		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Speerpunt farmacotherapie bij kinderen		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Verlenging van patenten op geneesmiddelen		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Registratie van geneesmiddelen intrekken		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Boetebepaling invoeren		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	
Meer aandacht voor farmacologie in opleiding kinderarts		-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	

Problemen	B. Kennisontwikkeling					
	Methodologische problemen	Juridische problemen	Beleidsmatige problemen	Ethische problemen	Financiële problemen	Problemen m.b.t. registratie
Oplossingen						
Registratie praktijkervaringen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Bundelen van bestaande kennis	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Landelijk kinderformularium	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Acceptatie off-label/unlicensed voorschrijven	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Stimuleren van klinisch onderzoek bij jongeren d.m.v. subsidies	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Vereenvoudigen klinisch onderzoek bij kinderen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Speerpunt farmacotherapie bij kinderen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Verlenging van patenten	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Registratie intrekken	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Boetebepaling	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Meer aandacht voor farmacologie in opleiding kinderarts	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2

Problemen Oplossingen	C. Kennisverspreiding			
	Kennisachtergrond is onvoldoende bekend	Kennisontwikkeling artsen	Gebrekkige disseminatie kennis	Off-label/ unlicensed voorschrijven
Registratie praktijkervaringen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Bundelen van bestaande kennis	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Landelijk Kinderformularium	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Acceptatie off-label/ unlicensed voorschrijven	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Stimuleren van klinisch onderzoek d.m.v. subsidies	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Vereenvoudigen klinisch onderzoek bij kinderen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Speerpunt farmaco-therapie bij kinderen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Verlenging van patenten op geneesmiddelen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Registratie van geneesmiddelen intrekken	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Boetebepaling invoeren	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Meer aandacht voor farmacologie in opleiding kinderarts	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2

Problemen Oplossingen	D. Kennistoepassing	
	Rol apothekers	Invloed omgevingsfactoren
Registratie praktijkervaringen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Bundelen van bestaande kennis	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Landelijk Kinderformularium	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Acceptatie van off-label/unlicensed voorschrijven	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Stimuleren van klinisch onderzoek bij jongeren d.m.v. subsidies	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Vereenvoudigen klinisch onderzoek bij kinderen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Speerpunt farmacotherapie bij kinderen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Verlenging van patenten op geneesmiddelen	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Registratie van geneesmiddelen intrekken	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Boetebepaling invoeren	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2
Meer aandacht voor farmacologie in opleiding kinderarts	-2 -1 0 1 2	-2 -1 0 1 2

Bijlage D: Voorstel voor landelijk kinderformularium en compendium

Praktische aanpak voorschrijven van geneesmiddelen bij kinderen door verbetering van kennis in Nederland

J.A.J.M. Taminiau, J. van den Anker, C. Rademaker, J.M. Wit, K. Burggraaf, M. Offringa

Fase 1: formularium

Allereerst dient aan een landelijk formularium te worden gewerkt, en wel urgent. Kinderformularia vallen nu onder de auspiciën van apothekers en vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. De bestaande formularia moeten gesynchroniseerd worden tot één formularium.

Deze exercitie is in 1 jaar goed uitvoerbaar met een kleine groep geïnteresseerden, mits er nu financiering voor een uitvoerend secretariaat en een eindredacteur komt.

Fase 2: compendium

Een belangrijke inhoudelijke verbetering voor het formularium zou ontstaan wanneer de beschreven geneesmiddelen - evidence based - getoetst worden. Deze exercitie is een lange termijn inspanning, waarbij de indicatie waarvoor voorgeschreven wordt en de "mate van evidence" toevoegd worden. Resultaat is het ontstaan van een compendium wat inhoudelijk vooral farmacotherapie benadrukt. Dit moet voor alle voorschrijvers aan kinderen in Nederland bruikbaar zijn.

Als bovenstaand doel (het compendium) door zowel apothekers als kinderartsen gedragen wordt, kan een beginnende uitstraling van verantwoorde farmacotherapeutische therapie voor kinderen zich gaan ontwikkelen. Op de volgende pagina wordt beschreven hoe dit doel bereikt zou kunnen worden.

Inventaris geneesmiddelengebruik in Nederland

Een stapsgewijze aanpak ter verbetering ligt in het ontwikkelen van een:

A.

1. Inventaris van alle kindergeneeskundige diagnoses, met bijbehorende therapiebehoefte, de zogenaamde diagnose behandelingscombinaties; (NB: ook een symptoom zonder een definitieve diagnose kan in een ziektebeeld passen en in aanmerking komen voor medicamenteuze therapie.)
2. Inventaris van alle beschikbare geneesmiddelen;
3. Koppeling van 1 en 2 met als doel een compleet overzicht van potentieel geneesmiddelengebruik bij kinderen.

B. Vervolgens zal men alle *evidence* in de vorm van systematische reviews moeten samenvatten, en, gezien de omvang van het probleem, via *expert opinion* met de navolgende indeling moeten komen:

1. m.b.t **effectiviteit**,

dosis-effect relatie;

- a. Is er een specifiek op kinderen gericht onderzoek gedaan naar de effectiviteit bij dit ziektebeeld en deze behandelingsbehoefte?
- b. Zo nee, is het aannemelijk dat de effectiviteit bij kinderen gelijk is aan die bij volwassenen? (voorbeeld: antibiotica bij infectieziekten)
- c. Er kan geen volwassen equivalent beschikbaar zijn zoals de behandeling van vroeggeborenen en kinderen met groeistoornissen.
- d. Symptomatologie kan hetzelfde zijn, maar de pathofysiologie verschillend en daardoor de therapie anders. (voorbeeld: epilepsie, astma).

2.1 m.b.t **bijwerkingen**:

specifiek bij zich ontwikkelende individuen:

- a. op groei
- b. geestelijke ontwikkeling
- c. op andere orgaanontwikkeling

2.2 a. Is er voldoende informatie over bijwerkingen bij kinderen beschikbaar?

- b. Zo nee, kan informatie over bijwerkingen vanuit volwassenen naar kinderen worden geëxtrapoleerd?
- c. Is er een specifiek onderzoek over farmacokinetiek en farmacodynamiek bij kinderen beschikbaar?
- d. Zo nee, kunnen we vanuit volwassenen verkregen gegevens naar kinderen extrapoleren?

3. mbt **toxiciteit**

- a. Is bekende toxiciteit bij kinderen sterker? (voorbeeld: interferon, prednison)
- b. Is toxiciteit toelaatbaar bij kinderen? (voorbeeld chemotherapie).
- c. Is er unieke toxiciteit bij kinderen? (voorbeeld aspirine, Reye syndroom).

Op grond van case reports plus theoretische overwegingen plus andere kinetiek is dit waarschijnlijk.

C.

Check in de Verenigde Staten en in Europa wat er is verricht of uitstaat van bovenstaande exercitie;

Na A, B, C is het mogelijk om te bepalen:

- 1. Wat in Nederland moet plaatsvinden
- 2. Welke partners in dit project een rol spelen (industrie, VWS, kinderafdelingen Academische Ziekenhuizen)

Methode: literatuur onderzoek vóór nieuw empirisch onderzoek.

Appendix ten behoeve van A, B, en C (ref FW 2002(18):627-629

Eén coderingssysteem zou kunnen zijn:

- A. Het medicijn is bij kinderen via empirisch onderzoek in deze dosering effectief en veilig gebleken.
- B. Het medicijn is niet empirisch onderzocht bij kinderen doch het is aannemelijk dat de informatie bij volwassenen zonder meer naar kinderen kan worden geëxtrapoleerd.
- C. Het medicijn is niet empirisch onderzocht bij kinderen en het is onzeker of de informatie bij volwassenen naar kinderen kan worden geëxtrapoleerd.
- D. Het medicijn is niet empirisch onderzocht bij kinderen en is niet aannemelijk dat de informatie bij volwassenen naar kinderen kan worden geëxtrapoleerd.