

VEILIG VOORSCHRIJVEN

voor in het ziekenhuis

Kinderfarmacologie



máxima
medisch centrum

Jeroen BOSCH  ZIEKENHUIS

Inhoudsopgave

1. Voorwoord.....	3
2. Voorschijfafspraken & Doseerfouten.....	4
3. Farmacokinetiek.....	7
4. Farmacodynamiek.....	12
5. Hulpstoffen.....	16
6. Toedieningswegen & Toedieningsvormen.....	17
7. Lees- & Studieadvies.....	19
8. Referenties.....	20

1. Voorwoord

Voor u ligt de reader Veilig Voorschrijven Kinderfarmacologie, een supplement van de reader Veilig Voorschrijven.

We hebben in het Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ) en het Máxima Medisch Centrum (MMC) een ambitieus doel: het terugdringen van medicatiefouten. Volgens onderzoek van de Centrale Medicatiefouten Registratie (CMR) was in 2019 van alle meldingen met betrekking tot medicatie-incidenten bijna een vierde (24.5%) te wijten aan voorschrijffouten.(1) Eerder onderzoek van de CMR toonde aan dat de kindergeneeskunde op de vierde plek staat (na de interne geneeskunde, heeskunde en ziekenhuisapotheek) van specialismen waarbij de meeste voorschrijffouten worden gemaakt.(2) Een groot deel daarvan is toe te schrijven aan een kennistekort bij voorschrijvers.(3)

Deze reader geeft een korte beschrijving van het minimaal verwachte kennisniveau voor alle voorschrijvers binnen de kindergeneeskunde en sluit aan op de voorschrijftoets, welke onderdeel is van het introductieprogramma tijdens de inwerkperiode. Door het bestuderen van deze reader en het maken van de voorschrijftoets neemt uw kennis van en alertheid op mogelijke voorschrijffouten als (beginnend) voorschrijver toe. Hierdoor draagt u bij aan het voorkomen van schade aan de patiënt en een betere patiëntveiligheid.



Drs. Bo van der Weijden, arts-assistent kindergeneeskunde (MMC)
Dr. Lonneke van Onzenoort, kinderarts en klinisch farmacoloog (MMC)
Dr. Karen Keijsers, klinisch geriater en klinisch farmacoloog (JBZ)
Drs. Rianda van der Stelt, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog (JBZ)
Drs. Corry den Rooijen, projectleider voorschrijftoets (JBZ)

Namens de vakgroep Klinische Farmacologie, Jeroen Bosch Academie en MMC Academie
© 2021 Veldhoven

2. Voorschrijfafspraken & Doseerfouten

Leerdoelen

- De voorschrijver kent de relevante afspraken ten aanzien van voorschrijven.
- De voorschrijver kent de meest voorkomende valkuilen bij doseren aan kinderen.

2.1 Voorschrijfafspraken

Maak, naast de geldende wet- en regelgeving, gebruik van onderstaande stelregels om het risico op medicatiefouten te voorkomen:

- Gebruik de stofnaam (= generieke naam) van geneesmiddelen in plaats van de merknaam;
- Schrijf doseringen voor in (mili)gram (en niet in aantal milliliters of druppels);
- Let op of sprake is van een keer- of dagdosis;
- Check de dosering in het [Kinderformularium](#) en in de lokale protocollen (in MMC de geneesmiddelen databank);
- Noteer in de status van de patiënt hoe het medicatievoorschrift tot stand is gekomen, zeker als deze afwijkt van de richtlijnen, bijvoorbeeld waarom je wel of niet kiest voor een meningitisdosering of waarom wordt gekozen voor een ander doseergewicht dan het huidige gewicht;
- Bij bepaalde geneesmiddelen zijn de doseeradviezen afhankelijk van de mate van prematuriteit, leeftijd en gewicht van het kind. In het [Kinderformularium](#) worden verschillende begrippen gebruikt. Bedenk in welke categorie je patiënt valt aan de hand van de verschillende definities:
 - Zwangerschapsduur (= gestationele leeftijd): tijd tussen eerste dag laatste menstruatie en geboorte;
 - Postnatale leeftijd (= chronologische leeftijd): tijd na de geboorte;
 - Postmenstruele leeftijd: zwangerschapsduur + postnatale leeftijd;
 - Postconceptionele leeftijd: tijd tussen conceptie en geboorte en postnatale leeftijd, omdat het moment van conceptie bij spontane zwangerschappen niet duidelijk is, geldt dat de postconceptionele leeftijd gelijk is aan de postmenstruele leeftijd plus 2 weken;
- Maak gebruik van een actueel gewicht van de patiënt voor het berekenen van de dosering. Gebruik bij neonaten in de eerste levensweek in principe het geboortegewicht (analoog aan het berekenen van voedingen);
- Besef dat voor veel geneesmiddelen die gebruikt worden bij kinderen weinig gegevens beschikbaar zijn betreffende dosering en bijwerkingen;
- Probeer uit te komen met geneesmiddelen waarvan de kinderdosering beschikbaar is, zie het [Kinderformularium](#);
- Geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte worden vanwege de grotere nauwkeurigheid (verandering in lichaamsoppervlak heeft een grotere invloed dan verandering in gewicht) vaak in dosis per lichaamsoppervlak uitgedrukt;
- Bij een aantal geneesmiddelen dient rekening te worden gehouden met een bij kinderen afwijkende toedieningsfrequentie;
- Wees bedacht op paradoxale reacties bij kinderen op geneesmiddelen;
- Bijwerkingen van geneesmiddelen bij kinderen zijn soms moeilijk te traceren; deze dienen te worden gedocumenteerd en gemeld aan [Lareb](#);
- Houd rekening met interacties met andere geneesmiddelen;
- Wees bedacht op onvoldoende therapietrouw; pas (zo mogelijk) de toedieningsvorm en/of -frequentie aan;
- Trek, om de therapietrouw te bevorderen, voldoende tijd uit om kind en ouders voor te lichten over het gebruik van het geneesmiddel.

2.2 Doseerfouten

Kinderdoseringen zijn afhankelijk van leeftijd (0-18 jaar) en gewicht (variërend van een extreem prematuur van 400 gram tot een adolescent met obesitas en een gewicht boven de 100 kilogram), welke zorgen voor een grote spreiding van mogelijke doseringen. Dit is een van de factoren die het voorschrijven aan kinderen uitdagend maakt. Er is een risico op het ontstaan van doseerfouten.

Doseerfouten zijn in een aantal categorieën in te delen:

- Decimale fout;
- Verwisseling dag- en keerdosis;
- Overschrijding maximale dosering;
- Verkeerde oplossing/concentratie;
- Combinaties van middelen in een preparaat

2.2.1 Decimale fout

Een decimale fout, waarbij een factor 10, 100 of 1000 te hoog of te laag wordt voorgeschreven, komt regelmatig voor. In een onderzoek naar doseerfouten betrof 15.1% van de gevonden doseerfouten een decimale fout.(4) Dit kan voorkomen bij het voorschrijven van oplossingen of een dosering in microgram in plaats van milligram of milligram in plaats van gram. Dergelijke fouten worden deels voorkomen doordat we elektronisch voorschrijven en/of door gebruik van een calculator, zoals bij [Kinderformularium](#). Blijf wel alert, een komma is gemakkelijk verkeerd gezet!

2.2.2 Verwisseling dag- of keerdosis

Kinderdoseringen worden wisselend aangegeven in verschillende bronnen. De meesten geven een dagdosering in milligram per kilogram (mg/kg), al dan niet onderverdeeld in een aantal doses. Sommigen geven de dosis echter aan als een keerdosis (in mg/kg), die al dan niet een aantal maal per dag gegeven dient te worden. Daarnaast wordt bij een aantal geneesmiddelen een andere toedieningsfrequentie gehanteerd bij kinderen. Maak zoveel mogelijk gebruik van één bron, bij voorkeur het [Kinderformularium](#).(5)

2.2.3 Overschrijding maximale dosering

Veel doseringen voor kinderen worden berekend per kilogram lichaamsgewicht. Meestal wordt ook een maximale dosering aangegeven. De maximale dosering mag niet worden overschreden. Een maximale dosering betekent echter niet dat de dosering van een patiënt waarbij de berekende dosering lager ligt, mag worden opgehoogd tot de maximale dosering. Zie de kaders hieronder ter illustratie. Vanaf welk lichaamsgewicht de volwassendosis moet worden aangehouden, is per geneesmiddel verschillend; meestal vanaf een gewicht variërend tussen 40 en 65 kilogram.

Dosisadvies

2-4mg/kg/dag, max. 100mg/dag

Gegevens

Kind weegt 40 kilogram

Op basis van het dosisadvies krijgt dit kind 80-160mg/dag, echter de maximum dosering is 100mg/dag. De maximumdosering dient niet overschreven te worden.

Dosisadvies

2-4mg/kg/dag, max. 100mg/dag

Gegevens

Kind weegt 20 kilogram

Op basis van het dosisadvies krijgt dit kind 40-80mg/dag. Dit betekent niet dat de dosis mag worden opgehoogd tot 100mg/dag.

2.2.4 Verkeerde oplossing/concentratie

Van sommige geneesmiddelen zijn verschillende oplossingen of sterktes beschikbaar. Bij het voorschrijven van een verkeerde oplossing is hierdoor de kans op een onder- of overdosering groot. Om dit te voorkomen is het belangrijk een drank voor te schrijven in milligram in plaats van in milliliter. Hiermee wordt een doseerfout bij gebruik van verschillende sterktes voorkomen. Daarnaast zijn er geneesmiddelen op de markt, die dezelfde actieve stof bevatten, maar in een verschillende dosering voorgeschreven moeten worden, zoals coffeïnebase (10mg/mL) overeenkomt met coffeënicitraat (20mg/mL).

2.2.5 Combinaties van middelen in een preparaat

Sommige antibiotica bestaan uit twee samengevoegde geneesmiddelen, zogenaamde combinatiepreparaten. Voorbeelden hiervan zijn amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin) en sulfamethoxazol/trimethoprim (Cotrimoxazol). Bij combinatiepreparaten is het van belang na te gaan wat de lokale afspraken zijn ten aanzien van hoe ze worden voorgeschreven. In het MMC is de afspraak dat Augmentin wordt voorgeschreven op basis van de dosering amoxicilline. Bij het voorschrijven van cotrimoxazol worden de doseringen van sulfamethoxazol en trimethoprim bij elkaar opgeteld om tot de voorgeschreven dosering te komen.

2.3 Off-label/unlicensed gebruik

Off-label gebruik van een geneesmiddel houdt in dat het geneesmiddel in Nederland is geregistreerd, maar wordt gebruikt buiten de geregistreerde dosering, leeftijdscategorie, indicatie en/of toedieningsvorm. Het gebruik van een geneesmiddel is *unlicensed* als het niet is geregistreerd in Nederland. Daarnaast valt een eigen bereiding door de apotheek ook onder *unlicensed* gebruik. *Off-label* of *unlicensed* gebruik van geneesmiddelen komt bij kinderen veel voor, respectievelijk 18%-44% en 28-48% afhankelijk van de setting (2^e- of 3^e-lijns ziekenhuis). Dit komt doordat veel geneesmiddelen die aan kinderen worden voorgeschreven niet of onvoldoende zijn onderzocht bij deze groep. De kans op bijwerkingen is 1.5 keer zo groot bij *off-label* of *unlicensed* gebruik bij kinderen.(6) De inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft voorwaarden verbonden aan *off-label* gebruik. Omdat het [Kinderformularium](#) is erkend als richtlijn voor het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen, gelden deze voorwaarden niet als het middel wordt voorgeschreven volgens het [Kinderformularium](#).

Voorwaarden *off-label* gebruik

- De arts moet de behandelrichtlijn van de beroepsgroep volgen. Hierin zijn actuele wetenschappelijke en klinische inzichten opgenomen.
- Is er geen behandelrichtlijn of is deze nog in ontwikkeling? Dan moet de arts overleggen met de apotheker over het *off-label* voorschrijven van het geneesmiddel. Pas daarna kan de apotheker dit middel afleveren.
- De arts moet nagaan of er een andere acceptabele behandeling mogelijk is met een geneesmiddel dat geregistreerd is voor de specifieke klachten.
- De arts maakt een goede afweging tussen eventuele risico's en het nut van het *off-label* geneesmiddel.
- De arts moet de patiënt en/of ouders informeren dat hij een *off-label* behandeling krijgt voorgeschreven. De patiënt en/of ouders moeten zelf ook instemmen met deze behandeling.
- De voorschrijvend arts dient te overleggen met de hoofdbehandelaar, voordat hij *off-label* voorschrijft.

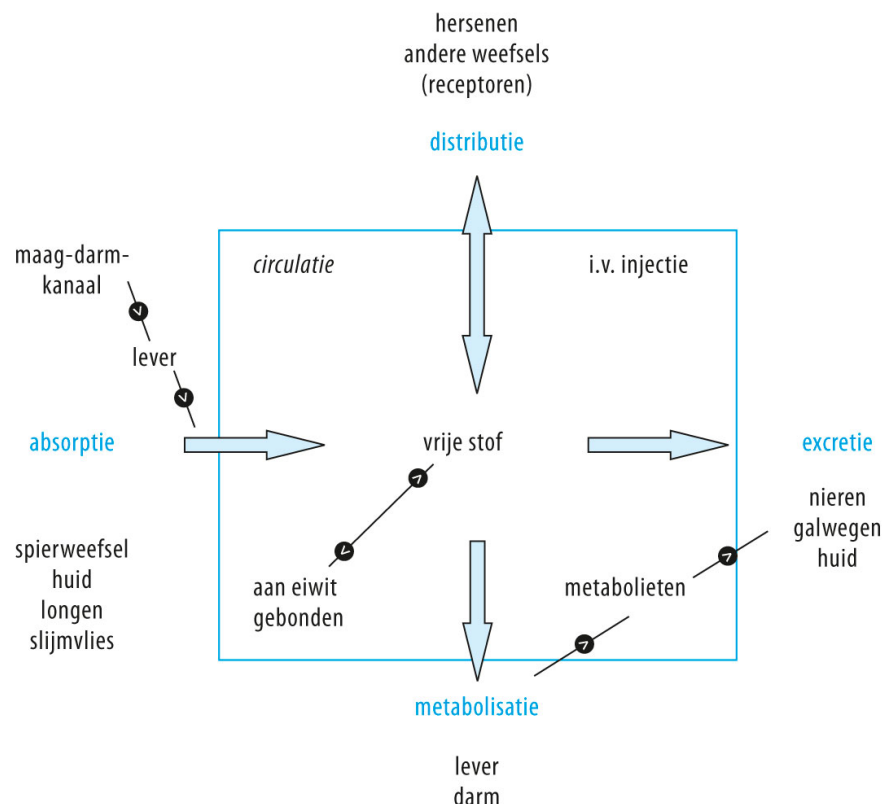
3. Farmacokinetiek

Leerdoel

- De voorschrijver kent de belangrijkste verschillen tussen volwassenen en kinderen op het gebied van farmacokinetiek (absorptie, distributie, metabolisme en excretie) en kan deze kennis toepassen.

Farmacokinetiek omvat alles wat het lichaam doet met een geneesmiddel. Kinderen zijn geen kleine volwassenen. De farmacokinetiek bij een kind is dan ook anders dan bij een volwassene. Farmacokinetiek kan verdeeld worden in vier processen:

- Absorptie: de overdracht van het geneesmiddel van zijn plaats van toediening naar de circulatie;
- Distributie: de verspreiding van het geneesmiddel van de circulatie naar de verschillende weefsels in het lichaam, inclusief de plaats van werking;
- Metabolisme: de manier waarop het geneesmiddel chemisch wordt veranderd door het lichaam;
- Excretie: het elimineren van het geneesmiddel en zijn metabolieten uit het lichaam.



Figuur 3.0 - Schematische weergave van farmacokinetische processen.(7)

3.1 Absorptie

De mate van absorptie wordt bepaald door de toedieningsvorm, de farmaceutische formulering en de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel.

3.1.1 Toediening per os

De contractiele activiteit van zowel het antrum van de maag als het duodenum nemen significant toe naarmate de amenorroeduur toeneemt. De contractiele activiteit van het duodenum matureert in de eerste levensweek. Daarnaast is de maaglediging bij kinderen tot een leeftijd van drie jaar sneller dan bij volwassenen.(8)

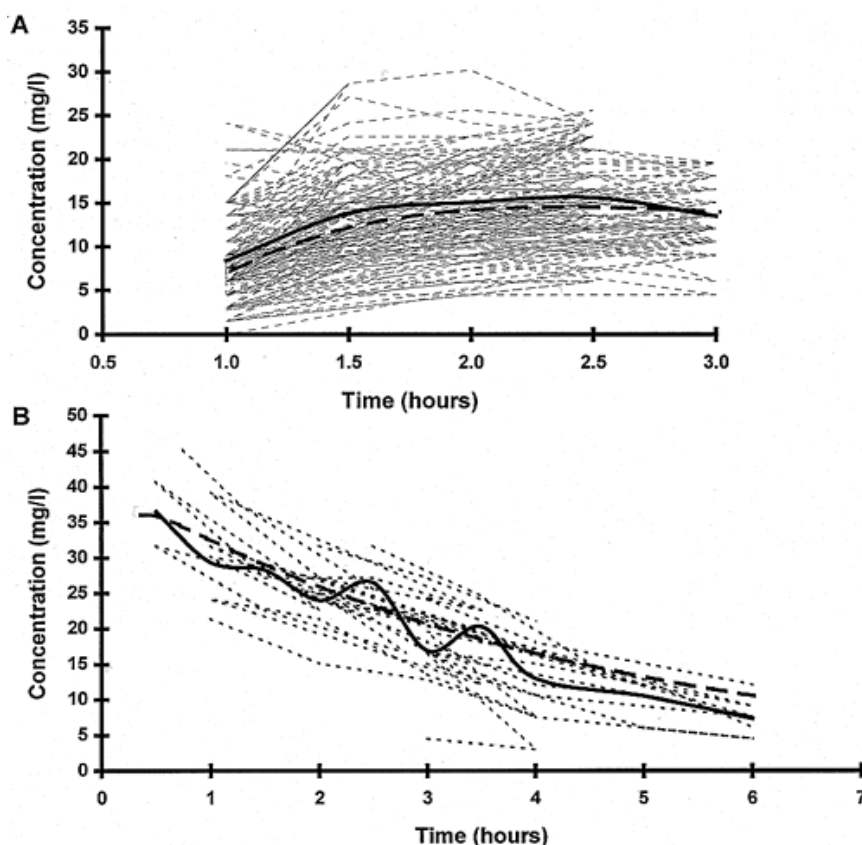
Neonaten produceren minder maagzuur ten opzichte van volwassenen. Hierdoor is de pH van de maag vaak basischer. Geneesmiddelen die worden afgebroken in een zuur milieu, zoals bijvoorbeeld penicillines, worden bij jonge kinderen minder afgebroken, waardoor sprake is van een hogere absorptie en een toename van de biologische beschikbaarheid.(9) Daarnaast kunnen frequente voedingen een bufferende werking hebben. Bij jonge kinderen wordt daarom een groter deel van de tijd een maag-pH boven de 4 gemeten ten opzichte van oudere kinderen.(8)

Het darmoppervlak van een neonaat is voldoende groot voor orale geneesmiddelabsorptie. Het innemen van medicijnen in combinatie met bepaalde voedingsmiddelen kan leiden tot complexvorming. Bij complexvorming is sprake van een irreversibele binding van het geneesmiddel met (meestal) een mineraal, waarvan calcium de meest voorkomende interactie betreft. Dit gevormde complex is onoplosbaar en/of niet opneembaar, waardoor de absorptie afneemt en daarmee ook de biologische beschikbaarheid.(10) Dit is bijvoorbeeld het geval bij digoxine en levothyroxine. Ook magnesium, ijzer en zink zijn mineralen die tot complexvorming kunnen leiden. Bij frequente voedingen is het lastig het vereiste tijdsinterval voor complete absorptie aan te houden.

3.1.2 Rectaal

De rectale absorptie van geneesmiddelen bij (met name jonge) kinderen varieert door incomplete en variabele absorptie. De bloedvoorziening van het rectum is bij neonaten nog niet volledig ontwikkeld waardoor het *first-pass* effect (de eerste leverpassage na absorptie van het geneesmiddel) kleiner is. Dit kan leiden tot een hogere biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel bij neonaten. Anderzijds kan door verhoogde peristaltiek en verlies bij defecatie ook snellere uitscheiding van het geneesmiddel na rectale toediening plaatsvinden. Rectaal kan een prettige toedieningsweg zijn bij kinderen met slikproblemen, zowel thuis als in het ziekenhuis. De meest voorgeschreven rectale geneesmiddelen bij kinderen zijn paracetamol, diclofenac en diazepam.

Rectale absorptie verloopt niet altijd sneller en vaak meer onvoorspelbaar dan orale absorptie. De absorptie van bijvoorbeeld paracetamol uit een zetpil verloopt relatief langzaam.



Figuur 3.1.2 - Tijd-concentratie curve na toedienen van paracetamol,

waarbij de solide lijn het gemiddeld representeert. A. Rectale absorptie. B. Orale absorptie.(11)

3.1.3 Intramusculair | Subcutaan

Intramusculaire toediening heeft niet de voorkeur bij jonge kinderen: enerzijds is het pijnlijk, anderzijds is soms sprake van weinig spiermassa en/of een verminderde doorbloeding met daardoor tragere en onvoldoende absorptie. Vaccins worden daarentegen vrijwel altijd intramusculair toegepast om voldoende antilichaamrespons te verkrijgen.(12)

3.1.4 Transdermaal

Kinderen, met name neonaten en in het bijzonder prematuren, hebben een dunnere epidermis en juist een betere doorbloeding van de huid, waardoor lokaal toegepaste geneesmiddelen een hogere absorptie hebben dan bij oudere kinderen en volwassenen.(13)

3.2 Distributie

De lichaamssamenstelling verschilt tussen kinderen en volwassenen. Het percentage lichaamswater is bij neonaten, en zeker bij prematuren, relatief hoog ten opzichte van oudere kinderen en volwassenen. In de loop van de jaren neemt dit geleidelijk af. Hierdoor is het verdelingsvolume voor hydrofiele geneesmiddelen groter bij neonaten en jonge kinderen. Dit maakt dat de plasmaconcentratie van hydrofiele geneesmiddelen bij kinderen lager is dan bij volwassenen (bij een gelijke dosis per kilogram verdeelt het geneesmiddel zich over een relatief groter volume).(9) Het albumine is bij neonaten daarentegen juist lager en heeft een kleiner aantal bindingsplaatsen met een lagere affiniteit voor het binden van bijvoorbeeld bilirubine.(14) Sulfonamiden (aanwezig in bijvoorbeeld cotrimoxazol)(15) en ceftriaxon(16) kunnen bilirubine verdringen uit de eiwitbinding, waardoor een hogere concentratie vrij bilirubine ontstaat en de kans op kernicterus wordt verhoogd. Sulfonamiden en ceftriaxon zijn dan ook gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan een maand.

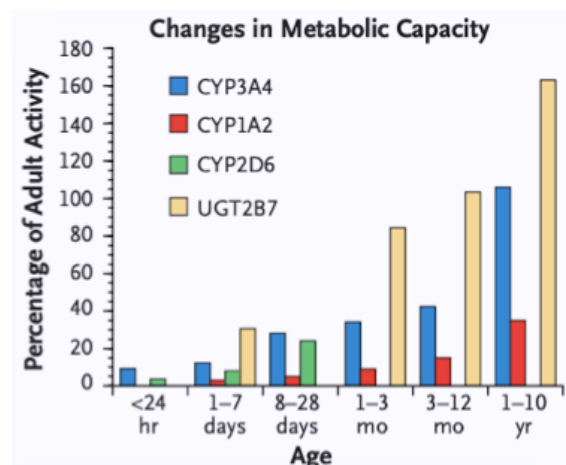
3.3 Metabolisme

Er worden twee typen metabolisme onderscheiden:

- Fase I reactie: oxidatie, reductie en hydrolyse;
- Fase II reactie: conjugatie (acetylering, glucuronidering en sulfatering).

3.3.1 Fase I reactie

Bij de fase I reactie is het enzymstelsel cytochroom P450 (CYP) betrokken, waarbij met name de sub-enzymen CYP1, -2 en -3 van belang zijn. Voor geneesmiddelmetabolisme zijn CYP2D6 en CYP3A4 het belangrijkste (metaboliseren het grootste aandeel van beschikbare geneesmiddelen). De metaboliserende activiteit van CYP-subenzymen ontwikkelt zich leeftijdsafhankelijk en met een verschillende snelheid. Dit heeft gevolgen voor de dosering van bepaalde geneesmiddelen in verschillende levensfasen.(9) Dexamethason is bijvoorbeeld substraat voor CYP3A4.(17) De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend dexamethason is hoger bij neonaten dan bij volwassenen. Doordat er een verminderde activiteit is van CYP3A4, wordt er minder dexamethason geïnactiveerd door CYP3A4, dat aanwezig is in zowel darm als lever (*first-pass effect*), met als gevolg een hogere biologische beschikbaarheid.



Figuur 3.3.1 - Ontogenie van CYP-enzymen.(9)

3.3.2 Fase II reactie

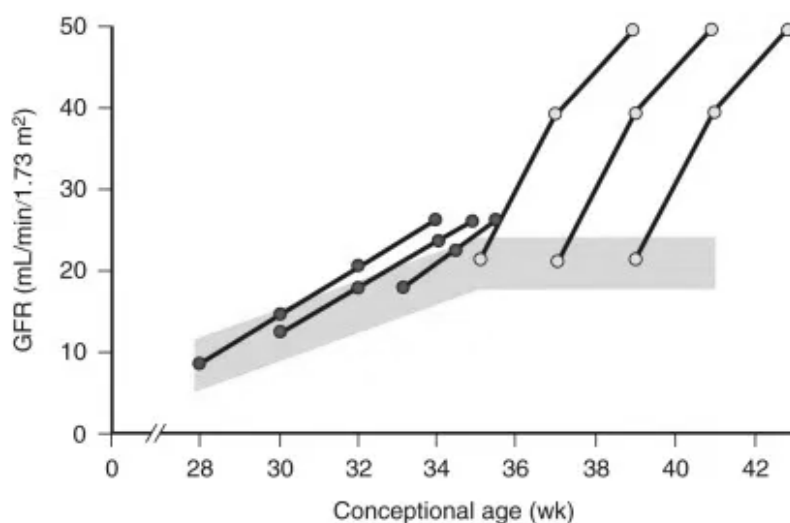
In de fase II reactie wordt een metaboliet van een geneesmiddel (al dan niet gevormd door een fase I reactie) geconjugeerd, waardoor het beter wateroplosbaar (hydrofiel) wordt en gemakkelijker geëlimineerd kan worden door de nieren. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymen zijn de belangrijkste enzymen die hierbij betrokken zijn. Ook van deze enzymen neemt de activiteit toe met de leeftijd.(9)

Wees bewust van het feit dat de hepatische enzymactiviteit bij kinderen de volwassen activiteit kan overtreffen (>100%).(9)

3.4 Excretie

Excretie van geneesmiddelen kan plaatsvinden via de huid, longen, nieren of lever.

De nierfunctie ontwikkelt zich in de loop van de eerste vijf tot twaalf levensmaanden naar de volwassenwaarden. De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) kan op de peuterleeftijd zelfs boven de volwassenwaarden toenemen.(9) Bij neonaten is de GFR bovendien afhankelijk van de zwangerschapsduur.(18)



Figuur 3.4 - De postnatale toename van de GFR uitgezet tegen de amenorroeduur. Het gearceerde gebied representeert normaalwaarden.(18)

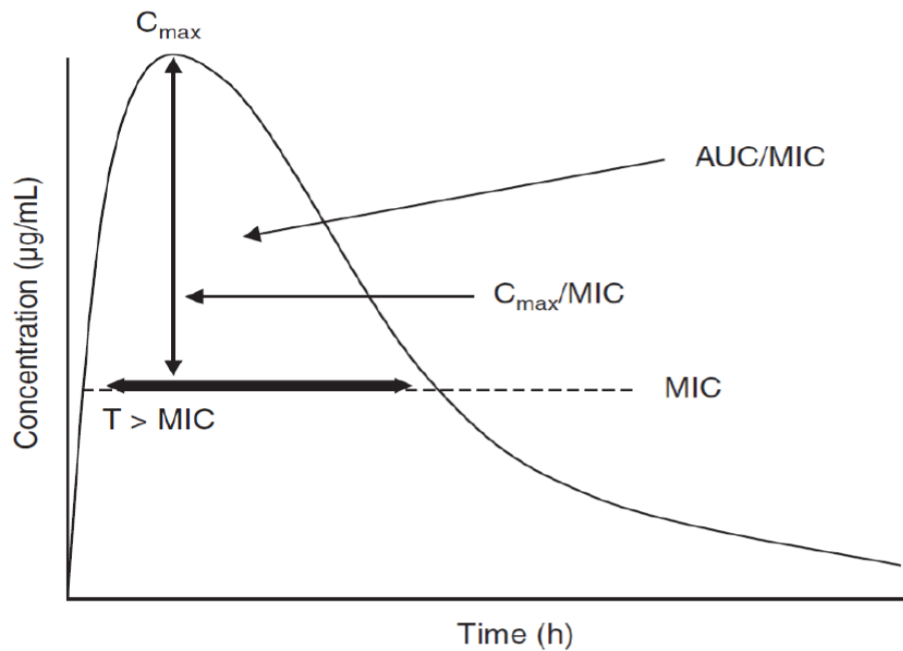
Veel antibiotica worden renaal geklaard: de dosering weerspiegelt bij jonge kinderen de ontwikkeling van de nierfunctie. Bij een onrijpe nierfunctie is er een verminderde klaring en daarbij treedt in verhouding een stijging van de plasmaconcentratie van het geneesmiddel op. Hierdoor stijgt de halfwaardetijd van het geneesmiddel: het duurt langer om de plasmaconcentratie tot de helft terug te brengen. Om een stijging van de dalspiegel te voorkomen, moet het doseerinterval worden verlengd. Het aanpassen van de keerdosis is meestal niet nodig. Anders kunnen de oppervlakte onder de curve (*area under the curve*, AUC) en de ratio van de AUC en *minimum inhibitory concentration* (MIC) mogelijk te veel dalen. Echter is de keerdosis bij kinderen ook afhankelijk van leeftijd en gewicht.

3.4.1 Praktische toepassing

Therapeutic Drug Monitoring (TDM), het bepalen bloedspiegels met als doel de therapie te individualiseren, wordt toegepast bij een aantal antibiotica: met name aminoglycosiden (gentamicine, tobramycine) en vancomycine. Voor het berekenen van een doseeradvies wordt een dalspiegel (een spiegel vlak voor een volgende gift) en soms ook een topspiegel (een spiegel kort na toedienen van de

gift) bepaald. Grofweg wordt de topspiegel bepaald door de keerdosis en het verdelingsvolume. De dalspiegel wordt bepaald door het doseerinterval en de klaring.(19)

De antibacteriële effectiviteit van gentamicine hangt af van de maximale concentratie (C_{max}) en de *area under the curve* (AUC) boven *minimal inhibitory concentration* (MIC) en hangt daarmee voor een groot deel af van de topspiegel. Bij vancomycine hangt de effectiviteit met name af van de AUC boven MIC. De toxiciteit (bijwerkingen) wordt grotendeels bepaald door de dalspiegel.



Figuur 3.4.1 - C_{max} , AUC & MIC.

4. Farmacodynamiek

Leerdoelen

- De voorschrijver kent de veel voorkomende bijwerkingen van geneesmiddelen bij kinderen.
- De voorschrijver kent belangrijke, veel voorkomende interacties tussen geneesmiddelen voorgeschreven aan kinderen.

Farmacodynamiek omvat alles wat een geneesmiddel met het lichaam doet. Het beschrijft welke biochemische en fysiologische invloeden het geneesmiddel op het lichaam heeft. Hieronder vallen onder andere de bestudering van het werkingsmechanisme en de bijwerkingen van een geneesmiddel.

4.1 Werkingsmechanisme & Bijwerkingen

De meeste geneesmiddelen kennen bijwerkingen. Bijwerkingen bij kinderen kunnen anders zijn dan bij volwassenen, en daarnaast ook sneller of zelfs onverwacht optreden, ondanks de juiste dosering. Dit heeft te maken met een veranderde farmacodynamiek bij kinderen (door bijvoorbeeld een toe- of afname van de gevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen).

4.1.1 Pijnmedicatie

Paracetamol

Paracetamol is een veel voorgeschreven pijnstiller bij kinderen. Hoewel dit het geneesmiddel van eerste keus is bij pijn, wordt langdurig en veelvuldig gebruik ontraden. Het werkingsmechanisme is niet geheel bekend. Paracetamol remt het enzym cyclo-oxygenase (COX)-3. Door vorming van de toxische metabooliet N-acetylparabenzooquinone-imine (NAPQI) en een uitputting van de glutathionvoorraad kunnen acute overdoseringen en herhaalde overdoseringen leiden tot toxische verschijnselen en levercelnecrose. Hepatotoxiciteit door toxische metaboolieten kan bij kinderen ontstaan bij een dosering groter dan 140mg/kg. Paracetamol is gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9). Bij nierinsufficiëntie en prematuren met een hyperbilirubinemie is voorzichtigheid geboden.(5)

NSAIDs

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), zoals ibuprofen, naproxen en diclofenac, remmen de prostaglandine synthese, door de remming van de enzymen COX-1 en COX-2. Hierdoor ontstaat een pijnstillend, antipyretisch en ontstekingsremmend effect. NSAIDs, in de vorm van ibuprofen, worden ook gegeven aan neonaten met een persisterende ductus arteriosus, die van hemodynamisch belang is. De toediening van ibuprofen (en andere NSAIDs) bij prematuren geeft echter vaak (>10%) een neutropenie, trombocytopenie en een verhoogde kans op het ontwikkelen van bronchopulmonale dysplasie. Daarnaast kan het ook bloedingen en necrotiserende enterocolitis (NEC) veroorzaken. Er is sprake van een verminderde maagbescherming tegen maagzuur, door verminderde (prostaglandine-afhankelijke) aanmaak van maagslijmvlies, waardoor een verhoogde kans ontstaat op maagdarmlaesten, ulcus pepticum, maagperforatie, -obstructie of -bloeding. Een verminderde nierperfusie, door remming van de prostaglandine afhankelijke vasodilatatie van de aanvoerende arteriole in de glomerulus, kan zorgen voor het ontstaan van oligurie, oedemen en hypertensie. Jonge kinderen zijn meer afhankelijk van prostaglandinen voor een goede nierperfusie dan volwassenen en zijn daarmee ook meer gevoelig voor een verminderde nierfunctie door NSAIDs. De intraveneuze toediening van ibuprofen is gecontra-indiceerd bij een actieve infectie, intracraniale of gastro-intestinale bloedingen, een reeds bestaande trombocytopenie of stollingsstoornis en het vermoeden op een NEC. Daarnaast is het uiteraard gecontra-indiceerd, indien de ductus arteriosus open moet blijven, zoals bij een ernstige tetralogie van Fallot of een coarctatio aortae.(5)

Opioiden

Opioiden, zoals morfine, hebben een sterke analgetische werking. Enerzijds door een veranderde pijnperceptie en anderzijds door verhoging van de pijndrempel. Dit wordt bewerkstelligd door agonistische activiteit op μ -, κ - en δ - opioidreceptoren. Bij neonaten en jonge kinderen treedt sneller ademdepressie op, waardoor per kilogram lichaamsgewicht lager wordt gedoseerd. Andere bekende bijwerkingen zijn hypotensie, urineretentie, braken, obstipatie en jeuk. Vanwege obstipatie worden bij opioiden laagdrempelig laxantia voorgeschreven.(5)

Stimulatie μ -opioidreceptoren

- Supraspinale analgesie;
- Ademhalingsdepressie;
- Euforie;
- Fysieke afhankelijkheid.

Stimulatie κ -opioidreceptoren

- Spinale analgesie;
- Miosis (pinpoint pupillen);
- Sedatie.

Stimulatie δ -opioidreceptoren

- Affectief gedrag;
- Analgesie.

Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur remt de trombocytenuitstrooming en tevens de prostaglandinesynthese door irreversibele remming van COX-enzymen. Het heeft een analgetische, antipyretische en ontstekingsremmend effect. Bij kinderen wordt acetylsalicylzuur niet toegepast als pijnstiller of antipyreticum, omdat het bij acute virale infecties (met name varicella en influenza) kan leiden tot het syndroom van Reye, waardoor hepatische steatose en encefalopathie met hersenoedeem ontstaat, dat een hoge mortaliteit kent.(20)

Lidocaïne

Bij preterme en à terme neonaten is de opperhuid dunner en de doorbloeding beter, zodat lokaal toegepaste geneesmiddelen beter worden opgenomen dan bij oudere kinderen of volwassenen. Bij het herhaaldelijk gebruik van lidocaïnepleisters bij neonaten is het daarom aan te raden de methemoglobineconcentratie in het bloed te volgen.(13)

4.1.2 Antibiotica

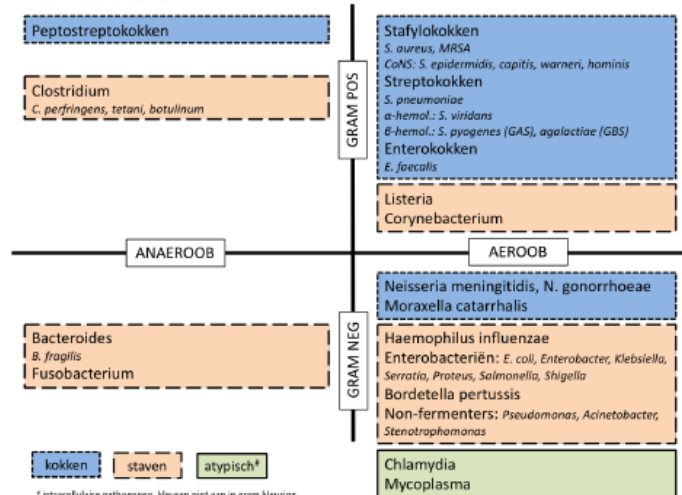
Een antimicrobieel middel kan bijdragen aan de genezing van een infectieziekte als op zijn minst aan twee voorwaarden is voldaan: het micro-organisme dat de infectieziekte veroorzaakt moet worden gedood of in zijn groei worden geremd (farmacodynamiek). Daarnaast moet er voldoende van het middel bij de infectiehaard komen (farmacokinetiek). Hieronder staan de basisprincipes rond het gebruik van antibiotica weergegeven.

Basisprincipes antibiotica (met dank aan Reint Jellema, kinderarts-neonatoloog MUMC)

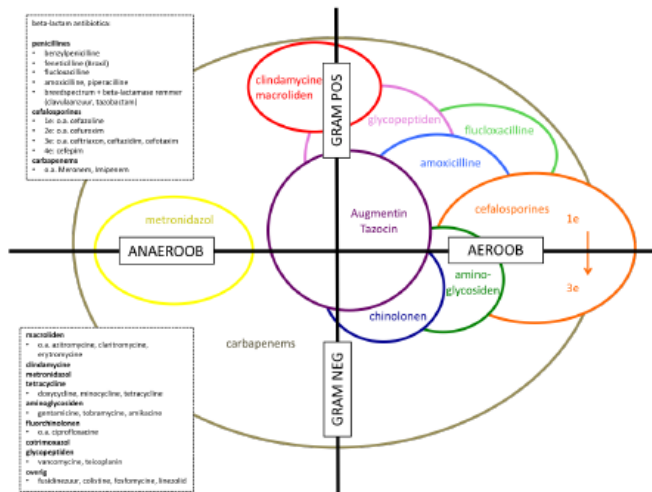
strategie

1. wat zijn de meest waarschijnlijke verwekkers?
 - bacterieel, virus, schimmel
2. **KWEKEN AFNEMEN!**
3. wat is de te verwachten gevoeligheid van deze verwekkers/ welke antibiotica dekken deze verwekkers voldoende?
 - resistentiemechanisme (o.a. beta-lactamase producerend)
4. komt het middel in voldoende hoge concentratie op de plaats van infectie?
 - CZS (BBB passage), bot, abces, catheter (biofilm), thrombus
5. hoe ga ik het antibioticum toedienen?
 - oraal, intraveneus
6. contra-indicaties? leeftijd (prematuuriteit), nierfunctiestoornis, overgevoeligheid
7. interacties?
 - direct of indirect (cytochrom inductie)
8. therapeutic drug monitoring?

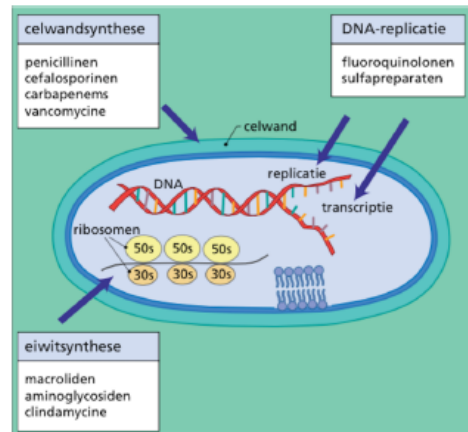
verwekkers



globale dekking



mechanisme



dekking

	beta-lactam antibiotica										ox.	macroliden	aminoglycosiden	chloramfenicol	glycopeptiden	enzymen	
	penicillinen	cefalosporinen	carbapenems	ox.	ox.	ox.	ox.	ox.	ox.	ox.							
Kokken																	
<i>S. aureus</i> methiciline sens.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>S. aureus</i> methiciline res. (MRSA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Strept. pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Strept. β hemolyt.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Strept. viridans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enteroc. faecalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>N. meningitidis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Stafje																	
<i>H. influenzae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>E. coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enterobacter aerogenes</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Klebs. pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Shigella/ salmonella</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus mirabilis (juugert)</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pseud. aeruginosa</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Serratia marcescens</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anaëroben																	
<i>anaëroba kokken</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Clostridium perfringens</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dieren																	
<i>Chlamydia</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- 1 amoxicilline + clavulaanzuur, ticarcilline + clavulaanzuur, piperacilline + tazobactam
 - 2 cefaclor, cefalexine, cefradine
 - 3 cefalotine, cefazoline, cefradine
 - 4 cefamandol, cefoxitine, cefuroxim
 - 5 cefepim, cefotaxim, cefpirom, ceftazidim, ceftriaxon
 - 6 cefepodoxim, ceftibuten
 - 7 azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine
 - 8 doxycycline, minocycline, tetracycline
 - 9 amikacine, gentamicine, tobramycine
 - 10 ciprofloxacine, ofloxacine, norfloxacine, pefloxacine
- levofloxacine wordt gekenmerkt door een verhoogde activiteit tegen grampositieve kokken

* β hemolytisch: strept. pyogenes (GAS) en strept. agalactiae (GBS)

- + gevoelig
- ± matig gevoelig
- niet gevoelig
- # variabel, dikwijls resistent
- a gevoelig, indien niet β-lactamasevormend
- b alleen ticarcilline of piperacilline + β-aseremmer
- c cefaclor matig gevoelig

4.1.3 Overig

Benzodiazepinen geven bij jonge kinderen (met name bij peuters) een grotere kans op paradoxale reacties, zoals agressief gedrag.

Kinderen zijn meer gevoelig dan volwassenen voor de centrale effecten van klassieke antihistaminica (bijvoorbeeld promethazine en ketotifen), zoals slaperigheid en ademdepressie. Promethazine geeft een verhoogde kans op wiegendood en is daarom gecontra-indiceerd bij een leeftijd jonger dan 2 jaar. Klassieke antihistaminica kunnen, met name bij peuters, ook paradoxale reacties geven, zoals overactief gedrag en agressief gedrag.

Anti-emetica als domperidon en metoclopramide geven bij kinderen een grotere kans op extrapyramidale bijwerkingen ten opzichte van volwassenen. Liever worden selectieve serotonine receptor antagonisten, zoals ondansetron en granisetron, gebruikt voor de indicaties als postoperatieve misselijkheid en persistent braken bij gastro-enteritis ondanks rehydratie. Een belangrijke bijwerking van deze middelen is QT-tijd verlenging. Het risico hierop is bij verder gezonde kinderen (zonder QT-afwijkingen in de familie) over het algemeen laag, mede omdat ze meestal geen comeditatie gebruiken.

4.2 Geneesmiddeleninteracties

Enkele belangrijke interacties tussen geneesmiddelen of met voeding/lichaamseigen stoffen bij kinderen:

- NSAID's versterken een antidiuretisch effect van desmopressine en geven risico op waterintoxicatie en hyponatriëmie bij gelijktijdig gebruik.
- NSAIDs in combinatie met RAAS-remmers verhogen de kans op acute nierinsufficiëntie.
- RAAS-remmers versterken het effect van diuretica, waardoor een versterkt hypotensief effect ontstaat.
- RAAS-remmers in combinatie met trimethoprim of cotrimoxazol verhoogt de kans op een hyperkaliëmie.
- Trimethoprim in combinatie met methotrexaat geeft een hogere kans op hematologische toxiciteit (beenmergdepressie), doordat het, net als methotrexaat, ingrijpt op het foliumzuurmetabolisme.
- Chinolonen die gelijktijdig met een ijzerpreparaat worden ingenomen, vormen onoplosbare complexen, waardoor het chinolon verminderd wordt geabsorbeerd. Het chinolon moet ten minste twee uur vóór het ijzerpreparaat worden ingenomen. Indien een ijzerpreparaat met gereguleerde afgifte wordt gebruikt, dient deze tijdelijk gestaakt te worden.(5)
- Ijzerpreparaten en chinolonen mogen niet tegelijk met melk worden ingenomen. Er is verminderde opname van ijzer en chinolonen door binding aan melk.
- Ceftriaxon gaat competitie aan met bilirubine in binding aan albumine. Hierdoor is er een hoger vrij (ongebonden) bilirubine bij een hyperbilirubinemie met een groter risico op het ontstaan van een kernicterus.

5. Hulpstoffen

Leerdoel

- De voorschrijver kent het gevaar van hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen, is alert op aanwezigheid van hulpstoffen en zoekt zo mogelijk een alternatief.

Een geneesmiddel kan naast de (in)actieve stof ook vulstof, smaakstof, kleurstof, conserveringsmiddelen, stabilisatoren, oplosmiddel en/of een coating bevatten. Veel geneesmiddelen bevatten hulpstoffen die kunnen zorgen voor ernstige bijwerkingen of overgevoeligheidsreacties bij kinderen. De toxische grens kan al worden overschreden bij het toedienen van de normdoseringen van deze farmaca. Het is daarom belangrijk altijd na te gaan welke hulpstoffen het geneesmiddel bevat en indien nodig/mogelijk een alternatief geneesmiddel te gebruiken.(5)

Benzylalcohol wordt gebruikt als conserveermiddel in geneesmiddelen. Benzylalcohol is toxisch bij neonaten door stapeling van benzoëzuur, dat normaliter wordt omgezet tot het niet-toxische hippuurzuur. Benzoëzuur accumuleert hierdoor in het centraal zenuwstelsel, waardoor ernstige bijwerkingen kunnen optreden, uiteenlopend van een metabole acidose, vasodilatatie, paralyse, convulsies, ademhalingsdepressie en de dood. Het is onbekend vanaf welke dosering toxiciteit optreedt, derhalve wordt geadviseerd benzylalcohol bevattende geneesmiddelen niet toe te dienen aan prematuren en neonaten jonger dan vier weken. Daarnaast wordt geadviseerd een middel dat benzylalcohol bevat niet langer dan één week te gebruiken bij kinderen jonger dan drie jaar.(25,26)

Propyleenglycol wordt gedeeltelijk uitgescheiden door de nieren en deels wordt het in de lever door alcoholdehydrogenase omgezet in lactaat en pyruvaat. Dit veroorzaakt hyperosmolariteit, lactaat acidose, convulsies en orgaanfalen. Ook de aanwezigheid van propyleenglycol (in combinatie met water en ethanol) in klysma's kan lokaal de mucosa irriteren, vanwege de hygroscopische werking.(5)
Ethanol kan in hoge doseringen schadelijk zijn. Dit geeft chronische toxiciteit en kan leiden tot centraalzenuwstelsel effecten, zoals convulsies.(5)

Acetem is een hulpstof dat in onder andere fenobarbital drank en spironolacton drank zit. Deze hulpstof tast kunststoffen aan. Daarom mogen deze middelen niet worden gegeven via PVC-bevattende sondes. Sommige geneesmiddelen bevatten gluten als hulpstof, welke zijn gecontra-indiceerd bij kinderen met coeliakie.(5)

6. Toedieningswegen & Toedieningsvormen

Leerdoelen

- De voorschrijver kent de mogelijke toedieningswegen en toedieningsvormen;
- De voorschrijver weet welke toedieningsvorm de voorkeur heeft bij de specifieke patiënt.

De volgende toedieningswegen en -vormen kunnen worden onderscheiden:

- Lokaal (geneesmiddel toedienen direct op de plaats van werking: minder kans op bijwerkingen elders in het lichaam):
 - Cutaan: pleister, crème, zalf;
 - Nasaal of pulmonaal: inhalatie;
 - Slijmvliezen (sublinguaal/oromucosaal/nasaal): druppels, spray;
 - Auriculair: druppels;
 - Rectaal: klysma, rectiole;
 - Parenteraal (intra-articulair, intralumbaal): injectie, epiduraal;
- Systemisch (geneesmiddel gaat via de circulatie naar de plaats van werking):
 - Oraal: suspensie, drank, (smelt- of kauw)tablet, granula, poeder;
 - Slijmvliezen (sublinguaal, oromucosaal, nasaal): druppels, spray;
 - Rectaal: zetpil, klysma, rectiole;
 - Transdermaal: pleister, crème, zalf;
 - Parenteraal (subcutaan, intraveneus, intramusculair): injectie, per infuus.

De keuze van een toedieningsvorm bij kinderen wordt bepaald door de patiënt (leeftijd, gedrag, leefstijl, conditie, acceptatie), het geneesmiddel (oplosbaarheid, stabiliteit, smaak, hulpstoffen, grootte, doseerfrequentie, therapieduur, beschikbaarheid) en de omgeving (ziekenhuis of thuis).

5.1 Oraal

Vloeibare vormen van geneesmiddelen zijn met name geschikt voor jonge kinderen, die nog niet in staat zijn vaste vormen in het geheel door te slikken. De grens ligt meestal rond de leeftijd van 6 jaar, al kunnen ook kinderen van 3-5 jaar leren om tabletten in het geheel door te slikken. Voor de therapietrouw is de smaak van een geneesmiddel van groot belang, hieronder valt niet enkel de smaak zelf (zuur, zoet, zoet, bitter, umami), maar ook de nasmaak, geur en textuur. Kinderen zijn hierbij de belangrijkste adviseurs. De meeste kinderen houden van zoete smaken, echter is suiker als zoetstof niet wenselijk, gezien langer gebruik de incidentie van cariës en gingivitis verhogen. Andere zoetstoffen, zoals sorbitol en xylitol, verdienen de voorkeur. Het geneesmiddel moet ook niet te aantrekkelijk of te lekker worden gemaakt, gezien alle geneesmiddelen potentieel toxisch zijn. De maximale volumina per gift die worden aangehouden, zijn over het algemeen maximaal 1mL, 5mL en 10mL bij respectievelijk neonaten, kinderen <5 jaar en kinderen >5 jaar.

Zodra het gebruik van vaste geneesmiddelen mogelijk is, zijn vloeistoffen minder geschikt vanwege het gebruik van grote volumina, grote hoeveelheden zoetstoffen en soms minder nauwkeurig kunnen doseren. Veel tabletten kunnen worden vermalen en capsules kunnen worden geopend, zodat het kan worden gemengd met bijvoorbeeld voeding of drank, wanneer een kind moeite heeft met het in het geheel doorslikken. Dit geldt niet voor alle geneesmiddelen, derhalve is het goed dit altijd eerst op te zoeken in bijvoorbeeld het handboek enteralia of geneesmiddelendatabank of na te vragen aan de ziekenhuisapotheker. Bijvoorbeeld pantoprazol maagsapresistente tabletten mogen niet bewerkt worden en daarna oraal of via de maag worden toegediend. Pantoprazol verliest namelijk zijn werking door direct contact met maagzuur. Vermalen tabletten kunnen echter wel toegediend worden via de jejunumsonde.

Er zijn nieuwe ontwikkelingen gaande, waarbij een verschuiving ontstaat van vloeibare naar vaste toedieningsvormen die zelfs aan jonge kinderen kunnen worden toegediend, bijvoorbeeld *orally disintegrating mini tablets* (ODMT's).

5.2 Rectaal

Rectale toedieningsvormen kunnen geïndiceerd zijn, indien orale inname onmogelijk is. Indien rectale toediening wordt overwogen, verdienen waterige oplossingen in rectiolen de voorkeur. De absorptie is sneller en vollediger dan bij zetpillen. Klysma's die worden gegeven voor een systemisch effect, moeten zo klein mogelijke volumina hebben, vanwege mogelijke irritatie; uiteenlopend van 1-5mL afhankelijk van de leeftijd en/of het gewicht.

5.3 Cutaan

Voorbeelden van cutane toedieningsvormen voor systemische werking is bijvoorbeeld fentanyl pleisters. Meestal wordt cutane toediening echter ingezet voor lokale werking, bijvoorbeeld in geval van corticosteroiden zalf voor eczeem. De kans op systemische bijwerkingen bij cutane toedieningsvormen is bij jonge kinderen groter, vanwege de verhouding tussen het lichaamsoppervlak en het gewicht.

5.4 Parenteraal

Indien een geneesmiddel de bloedbaan moet bereiken, dan is intraveneuze toediening noodzakelijk. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de behandeling van perinatale infecties of ernstige infecties. Bij met name premature neonaten moet goed worden gelet op de vochtbelasting die parenteraal toegediende geneesmiddelen met zich meebrengen.

5.5 Pulmonaal

Inhalatiemedicatie heeft twee voordelen: er kan met veel lagere doseringen worden gewerkt en systemische bijwerkingen kunnen worden voorkomen. De grootte van het aerosoldeeltje dat geïnhaleerd wordt speelt een belangrijke rol in of het de luchtwegen zal bereiken en waar het in de luchtwegen zal eindigen. De optimale grootte van een aerosoldeeltje is 2-5 micrometer. Deeltjes groter dan 10 micrometer komen in de bovenste luchtwegen terecht en worden doorgeslikt. Deeltjes kleiner dan 1 micrometer komen in de alveoli terecht en worden opgenomen in de bloedbaan. Er worden drie verschillende inhalatoren onderscheiden: dosisaerosolen, poederinhalatoren en vernevelapparaten.

5.5.1 Dosisaerosolen

Dosisaerosolen worden het meest gebruikt bij jonge kinderen, altijd in combinatie met een voorzetskamer. Een dosisaerosol is een spuitbus met drijfgas waar het medicijn in zit. Er wordt, indien goed geschud, eenzelfde hoeveelheid medicijn naar buiten gespoten; per spray dus één dosis. Het is belangrijk om voor het gebruik de spuitbus goed te schudden, zodat het medicijn en het drijfgas mengen. Het is de bedoeling dat de nevel diep in de longen terechtkomt. Daarvoor werkt een langzame ademhaling het beste. Snel ademen, huilen of een neusademhaling (bij een voorzetskamer met mondstuk) hebben een nadelig effect. Bij kinderen tot 4 jaar wordt een voorzetskamer met mond-neusmasker gebruikt, en nadien een voorzetskamer met een mondstuk. Zie voor meer informatie inhalatorgebruik.nl.

5.5.2 Poederinhalatoren

Poederinhalatoren bevatten medicijndeeltjes, waarbij de kracht van de inspiratie van de patiënt in de inhalator zorgt voor turbulentie, waardoor de deeltjes mengen met de ingeademde lucht. Een poederinhalator kan door kinderen vanaf ongeveer 7 jaar worden gebruikt, afhankelijk van de kracht en diepte van de inademing.

5.5.3 Vernevelapparaten

Bij vernevelen wordt gebruikgemaakt van een vernevelaar die de vloeistof in heel kleine druppeltjes verdeelt, hierdoor kan een vloeibaar medicijn, gemengd met een zoutoplossing, als nevel in worden geademd. Bij verneveling komt het medicijn goed in de luchtwegen terecht en is het niet afhankelijk van de medewerking of kracht van de patiënt. Dit kan dus ook gebruikt worden bij hevige benauwdheid. De dosering van het medicijn is vaak vele malen hoger dan bij een dosisaerosol of poederinhalator. Bij verneveling in het ziekenhuis wordt zuurstof gebruikt in plaats van gewone lucht. Er kunnen verschillende soorten medicijnen gecombineerd worden, bijvoorbeeld salbutamol (een β 2-sympathicomimeticum) en ipratropium (een parasymphicolyticum). Verneveling kan toegepast worden bij alle leeftijden.

7. Lees- & Studieadvies

De volgende informatiebronnen kunnen worden geraadpleegd voor extra informatie om een nog betere voorschrijver te worden:

- Proost JH, Moolenaar F, De Graeff PA. Basisbegrippen in de farmacokinetiek die iedere arts zou moeten kennen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153:148–52.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349:1157–67.
- Starkey ES, Sammons HM. Practical pharmacokinetics: What do you really need to know? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100:37–43.
- KNMG Richtlijn Elektronisch Voorschrijven.
- [Kinderformularium](http://www.kinderformularium.nl) (<http://www.kinderformularium.nl>).
- [Farmacotherapeutisch Kompas](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl) (<http://www.farmacotherapeutischkompas.nl>).

Wat als u het even niet weet? Hulp bij problemen?

Wanneer u een farmacotherapieplan opstellen bij een specifieke patiënt lastig vindt, kunt u altijd met de apotheker en/of klinisch farmacoloog/kinderarts overleggen.

8. Referenties

1. Registratie P voor P-CM. Nieuwsbrief 2020-04. 2020.
2. Artsen schrijven vaak verkeerd voor. *Med Contact (Bussum)* 2007. Available from: <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/artsen-schrijven-vaak-verkeerd-voor.htm>
3. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems Analysis of Adverse Drug Events. *JAMA J Am Med Assoc* 1995; 274:35–43.
4. Lesar TS. Errors in the use of medication dosage equations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:340–4.
5. Stichting Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen. Kinderformularium [Internet]. Available from: <http://www.kinderformularium.nl/>
6. M. van Dartel L van O-B. De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor kinderen. *Prakt Pediatr* 2018:239–42.
7. Proost JH, Moolenaar F, De Graeff PA. Basisbegrippen in de farmacokinetiek die iedere arts zou moeten kennen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009; 153:148–52.
8. Mooij MG, de Koning BAE, Huijsman ML, de Wildt SN. Ontogeny of oral drug absorption processes in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8:1293–303. Available from: <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.698261>
9. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349:1157–67.
10. Amiji MM, Cook TJ, Mobley WC. Applied physical pharmacy. 2014 Chapter 7: Complexation and Protein Binding.
11. B.J. Anderson, N.H.G. Holford, G.A. Woollard, S. Kanagasundaram MM. Perioperative Pharmacodynamics of Acetaminophen Analgesia in Children. *Anesthesiology* 1999; 90:411–21.
12. Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle. *Br Med J* 2000; 321:1237–8.
13. Starkey ES, Sammons HM. Practical pharmacokinetics: What do you really need to know? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100:37–43.
14. Primak L, Blumer JL. Principles of Drug Disposition in the Critically Ill Child. *Pediatr Crit Care* 2006:1639–58.
15. Wadsworth SJ, Suh B. In vitro displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoylglycine in newborns. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1571–5.
16. Martin E, Fanconi A, Kälin P, Zwingelstein C, Crevoisier C, Ruch W, et al. Ceftriaxone-bilirubin-albumin interactions in the neonate: An in vivo study. *Eur J Pediatr* 1993; 152:530–4.
17. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Dexamethason (eigenschappen).
18. Guignard JP, John EG. Renal function in the tiny, premature infant. *Clin Perinatol* 1986; 13:377–401.
19. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA), Werkgroep TDM T en F. TDM Monografie.
20. Het syndroom van Reye succesvol teruggedrongen: veel publiciteit helpt. *Prakt Nasch over Farm eerste lijn* 2000; 38:161–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF03057580>
21. Nakamura H, Ishii M, Sugimura T, Chiba K, Kato H, Ishizaki T. The kinetic profiles of enalapril and enalaprilat and their possible developmental changes in pediatric patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:160–8.
22. B.S. Brooke, J.P. Habashi, D.P. Judge, N. Patel, B. Loeys HCD. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med* 2008:2787–95.
23. VKGN. Vereniging Klinische Genetica Nederland - Richtlijn Marfan Syndroom [Internet]. 2013. Available from: <http://www.vkgn.org/>
24. N.D. Scherpbier, W.J.C. de Gauw, J.F.M. Wetzels GMMV. Acute nierinsufficiëntie bij combinatie RAAS-remmer en dehydratie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2010.
25. Graaf W, Hekster Y. Hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen: Functies en toxiciteit Farmacotherapie bij kinderen. 2009; 2.
26. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). EMA/CHMP/302620/2017 corr. 1*. Last update. 2017:0–20.