

Bijlagedocument:
Monitoring en dosering van
conventionele systemische
immunosuppressieve therapie bij
kinderen 2021



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon 030-2006800

E-mail secretariaat@nvdv.nl

Website www.nvdv.nl

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	2
BIJLAGE 1: VERANTWOORDING.....	3
GELDIGHEID	3
INBRENG PATIËNTENPERSPECTIEF	3
IMPLEMENTATIE	3
BELANGENVERKLARING	3
WERKWIJZE	3
<i>Knelpuntenanalyse</i>	3
<i>Werkwijze Kinderformularium</i>	3
<i>Werkwijze werkgroep</i>	4
<i>Uitgangsvragen en uitkomstmaten</i>	5
<i>Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur</i>	5
<i>Indicatorontwikkeling</i>	5
<i>Kennislacunes</i>	5
<i>Juridische betekenis van richtlijnen</i>	5
<i>Commentaar- en autorisatiefase</i>	5
AUTORISATIE	5
BIJLAGE 2: OVERZICHT WERKGROEPEN EN BETROKKEN PARTIJEN	6
BIJLAGE 3: BELANGENVERKLARINGEN	9
BIJLAGE 4: LITERATUURANALYSE.....	12

Bijlage 1: Verantwoording

Geldigheid

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is regiehouder van dit addendum en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van het addendum. De andere aan dit addendum deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van het addendum delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de zitting neming van een patiënt in de werkgroep en de opname van een module over patiëntenvoorlichting. Het concept addendum is tevens voor commentaar voorgelegd aan de patiëntenverenigingen Huid Nederland (HN) en Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE).

Implementatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het addendum is rekening gehouden met de implementatie van het addendum en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van het addendum in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het addendum wordt via het internet verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan het addendum. Tevens zal een samenvatting worden gemaakt.

Belangenverklaring

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in [bijlage 3](#).

Werkwijze

Knelpuntenanalyse

In de voorbereidingsfase heeft een bijeenkomst plaatsgevonden waarvoor alle belanghebbenden zijn uitgenodigd. In deze bijeenkomst zijn knelpunten aangedragen door de werkgroepleden; NVDV, NVK, VMCE, Kinderformularium. Tevens werden uitgenodigd Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging Ziekenhuizen (NVZ), Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Voor een volledig overzicht wordt verwezen naar [bijlage 2](#).

Werkwijze Kinderformularium

Het Kinderformularium ontwikkelt doseringsschema's en lab monitoringsschema's voor medicatie op basis van literatuuronderzoek. In opdracht van de NVDV heeft het

Kinderformularium van bovengenoemde middelen het doseeradvies en de lab monitoringsschema's voor toepassing bij kinderen met CE opgesteld.

Het opstellen van een doseeradvies begint met de consultatie van de beroepsgroep, om te achterhalen welke toepassingen van het geneesmiddel – indicaties, toedieningswegen, leeftijdsgroepen - relevant zijn op de kinderleeftijd. Vervolgens wordt via PubMed, Medline doorzocht op relevante artikelen met behulp van een standaard zoekstrategie. Voor effectiviteitsstudies wordt in het bijzonder gekeken naar de dosering die in de studie wordt toegepast, de leeftijd van kinderen die aan de studie deelnamen, het soort studie (case reports, niet vergelijkende studies, gerandomiseerde studies, reviews), de kwaliteit van de studie, beschrijving van veiligheidsaspecten en de conclusies die de studie aan effectiviteit verbindt. Daarnaast wordt gekeken naar de consistentie van resultaten van de beschikbare studies.

Behalve voor effectiviteitsstudies is een belangrijke rol weggelegd voor studies die de farmacokinetiek bij kinderen beschrijven. Farmacokinetiek beschrijft hoe het geneesmiddel opgenomen wordt in het lichaam en hoe het lichaam het geneesmiddel weer kwijtraakt. Farmacokinetische parameters verschillen per leeftijd: de nierfunctie is bij zuigelingen nog niet volledig ontwikkeld, waardoor geneesmiddelen die afhankelijk zijn van renale klaring minder snel worden uitgescheiden. Dan zijn lagere doseringen nodig om toxiciteit te voorkomen. Andersom zorgt een groter verdelingsvolume – jonge kinderen bestaan voor een groter gedeelte uit water dan volwassenen - ervoor dat een geneesmiddel sterker wordt verdund en zijn zodoende juist hogere doseringen nodig om dezelfde effectiviteit te bereiken. Ook leverenzymen die nodig zijn om een geneesmiddel om te zetten – bijvoorbeeld cytochroom P450-enzymen - kunnen meer of minder actief zijn op verschillende leeftijden en hebben zo invloed op de benodigde dosering. Informatie over de farmacokinetiek is dus belangrijk om de juiste dosering voor kinderen te bepalen en om te verifiëren of conclusies over effectiviteit en toxiciteit terug te voeren zijn op een onjuiste dosering.

Alle relevante studies worden samengevat en beoordeeld door de multidisciplinaire redactieraad. [Zie bijlage 4: literatuuranalyse](#). Deze redactie wordt gevormd door experts vanuit alle specialisaties van de kindergeneeskunde, ziekenhuisapothekers, klinisch farmacologen, huisartsen. Indien nodig worden externe experts betrokken bij de beoordeling. In de beoordeling door de redactieraad worden de voordelen gewogen tegen de risico's en wordt de wetenschappelijke literatuur aangevuld met ervaring uit de praktijk. Als de geneesmiddelmonografie is goedgekeurd door de redactieraad, wordt deze gepubliceerd op www.kinderformularium.nl. Ook na publicatie wordt bijgehouden of nieuwe wetenschappelijke publicaties aanleiding geven tot wijziging van het doseeradvies.

Werkwijze werkgroep

In dit document zal voor de dosering van de middelen steeds verwezen worden naar het Kinderformularium, zodat het doseeradvies altijd up-to-date is.

De waarschuwingen en voorzorgen in dit addendum zijn ook gebaseerd op het Kinderformularium. Ook deze informatie kan door het Kinderformularium in de loop der tijd kan worden aangepast. Echter, de tekst zoals beschreven in dit addendum is door de

werkgroep bediscussieerd en akkoord bevonden, en waar wenselijk aangepast of aangevuld. Bij adviezen die door de werkgroep zijn geformuleerd staat dit aangegeven.

Er is met enige regelmaat contact geweest met het Kinderformularium om afstemming te hebben over de ontwikkeling van het addendum.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse heeft de werkgroep uitgangsvragen opgesteld. Daarbij inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Het literatuuronderzoek is verricht door het Kinderformularium. Zij gebruiken hiervoor een standaardprocedure. Wij verwijzen u hiervoor naar het Kinderformularium. [Bijlage 4 bevat een verwijzing naar de literatuuranalyse.](#)

Indicatorontwikkeling

Er werden geen indicatoren ontwikkeld voor deze richtlijn. Deze werden niet relevant geacht.

Kennislacunes

Het literatuuronderzoek werd verricht door het Kinderformularium. Er werden geen kennislacunes ondernomen.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Een richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een richtlijn in een register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de richtlijn beschreven zorg verzekerde zorg is.

Commentaar- en autorisatiefase

Het concept addendum is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, (patiënt) organisaties en stakeholders voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren is het concept addendum aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. Het definitieve addendum is aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter autorisatie door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Autorisatie

Het addendum is geautoriseerd door de NVDV op 09-11-2021. Het addendum is tevens geautoriseerd door de NVK(R), VMCE en HN.

Bijlage 2: Overzicht werkgroepen en betrokken partijen

Tabel 1: Overzicht werkgroepleden

Werkgroepleden – Addendum 2021	Vereniging
Dr. M.A. Middelkamp Hup (voorzitter), dermatoloog	NVDV
Dr. A. Galimont-Collen, dermatoloog	NVDV
Dr. E.T. Hamers, dermatoloog	NVDV
Drs. E. de Jonge, dermatoloog	NVDV
Dr. E.J. Mendels, dermatoloog	NVDV
Dr. J. van den Berg , kinderarts-reumatoloog/immunoloog	NVK/NVKR
Dhr. D. van der Veen, patiëntvertegenwoordiger	VMCE
Dhr. W. Kouwenhoven (plaatsvervangend lid), patiëntvertegenwoordiger	VMCE

Ondersteuning werkgroep – Addendum 2021	Vereniging
Drs. S.L. Wanders, arts-onderzoeker (vanaf juli 2021)	NVDV
Drs. E. de Booi, arts-onderzoeker (tot juli 2021)	NVDV
Dr. W.A. van Enst, klinisch epidemioloog	NVDV

Tabel 2: Overzicht betrokken partijen

Overzicht betrokken partijen - Addendum 2021	Zittingneming in werkgroep	Knelpunt en analyse	Commentaarfase	Autorisatie	Opmerkingen
Wetenschappelijke verenigingen					
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)	X	X	X	X	Autorisatie 09-11-2021
Nederlandse Vereniging voor Kinderartsen (NVK)	X	X	X	X	Commentaar en autorisatie via de NVKR
Nederlandse Vereniging voor Kinderreumatologie (NVKR)	X	X	X	X	Autorisatie 16-11-2021
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)		X	X		
Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA)		X	X		
Nederlandse vereniging voor reumatologen (NVR)			X		Aangegeven dat commentaar via NVKR verloopt
Overige organisaties					
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)		X	X		Geven aan wegens onvoldoende betrokkenheid niet mee te doen voor autorisatie
Patiëntenverenigingen					
Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE)	X	X	X	X	Autorisatie 15-11-2021
Huid Nederland (HN)			X	X	Autorisatie 25-10-2021
Stakeholders					

Overzicht betrokken partijen - Addendum 2021	Zitting neming in werkgroep	Knelpunt en analyse	Commentaarfase	Autorisatie	Opmerkingen
Nederlandse Vereniging Ziekenhuizen (NVZ)		X	X		
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)		X	X		
Zelfstandige klinieken Nederland (ZKN)			X		
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)		X	X		
Zorginstituut Nederland (ZiN)			X		
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)		X	X		
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)			X		

**Merendeel van de partijen werden uitgenodigd voor de knelpuntenanalyse (invitational conference) en de commentaarfase.*

Deelname aan de werkgroep en autorisatie wordt enkel aan de wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en overige organisaties voorgelegd.

Bijlage 3: Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Werkgroep lid	Hoofdfunctie(s)	Nevenfunctie(s)	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Getekend op	Acties (voorstel)
Dr. M.A. Middelkamp Hup (voorzitter)	Dermatoloog, Amsterdam UMC, Locatie UMC	Domeingroep Kinderdermatologie en Allergie Eczeem Adviesraad Pfizer, Sanofi en LEO Pharma	Geen	Geen	Deelname aan TREAT-NL register	Geen	Geen	21-11-2019	
Dr. A. Galimont-Collen	Dermatoloog, DGA Galiderm BV, uit dermaTeam holding BV. Lid van VMS Bravis Ziekenhuis	Bestuur NVDV Domeingroep Allergie Eczeem en Dermatotherapie Werkgroep lichttherapie Redactie NTvDV Lid beroepenvelden commissie opleiding Huidtherapie HU	Geen	Geen	DermaTeam holding BV heeft een dochter BV die participeert in onderzoek. Geen bestuurslid of principal investigator.	Ongesponsorde website over huidaandoening en (onlinederamtologie.nl), betaald uit eigen BV Smeer'm project, CZ-gefinancierd multidisciplinair project in 2011 voor kinderen met eczeem.	Geen	12-08-2020	

		Nascholing op www.huidopleiding.nl , eigen digitaal nascholingsplatform				Boekjes en materiaal gratis te verkrijgen via onlinederamtologie.nl			
Dr. E.T. Hamers	Dermatoloog, Zuyderland Medisch Centrum Sittard-Geelen		Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	26-11-2019	
Drs. E. de Jonge	Dermatoloog, Utrecht UMC	Domeingroep Kinderdermatologie	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	17-11-2019	
Dr. E.J. Mendels	Dermatoloog, Erasmus MC	Domeingroep Kinderdermatologie Richtlijnwerkgroep Infantiele hemangiomen Richtlijnwerkgroep Lichen Sclerosus en Lichen Planus Medische adviesraad Lichen Sclerosus patiëntenvereniging	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	21-11-2019	
Dr. J. van den Berg	Kinderarts - reumatoloog/immunoloog, Emma kinderziekenhuis/Amsterdam UMC	Deelname adviesraad incidentele basis bij Novartis en Abbvie	Geen	Geen	ESTIS studie, bekostigd door SOBI CHAMP studie, bekostigd	Geen	Geen	21-11-2019	

					door ZonMW UCAN CAN-DU studie, bekostigd door ZonMW en Reuma Nederland				
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

Bijlage 4: Literatuuranalyse

Het literatuuronderzoek is verricht door het Kinderformularium. De risk-benefit analyse is a.d.h.v. een los document bijgevoegd.

Deze risico analyses zijn bijgevoegd als achtergrond informatie en niet ter beoordeling. De doseeradviezen zijn reeds beoordeeld en vastgesteld door de multidisciplinaire redactie van het Kinderformularium aangevuld met de werkgroep van de NVDV.

Inhoudsopgave

- Kinderformularium Risk-benefit analyse ciclosporine
- Kinderformularium Risk-benefit analyse methotrexaat
- Kinderformularium Risk-benefit analyse mycofenolaatmofetil
- Kinderformularium Risk-benefit analyse azathioprine
- Kinderformularium Risk-benefit analyse prednisolon