

RICHTLIJN

GROEIHORMOONBEHANDELING KINDEREN IN NEDERLAND

Initiatief Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

HERZIENING 2015

Vastgesteld 25-09-2015

COLOFON

Auteurs

Dr E.L.T. van den Akker
Dr M.E. van Albada
Dr A.A.E.M van Alfen-van der Velden
Dr B. Bakker
Dr W. Bakker-van Waarde
Dr G. Bocca
Dr A.M. Boot
Dr H. Claahsen-van der Grinten
Dr M.J.J. Finken
Dr S. E. Hannema
J.C. van der Heyden
Prof dr A.C.S. Hokken-Koelega
J.J.G. Hoorweg-Nijman
Dr E.C.A.M. Houdijk
Dr H.J. van der Kamp
Dr D. Klink
Dr E.G.A.H. van Mil
Prof dr C. Noordam
R.J.H. Odink
Dr W. Oostdijk
Dr J. Rotteveel
Dr H.M. van Santen
Dr T.C.J. Sas
D.A. Schott
S. Straetemans
Dr A.S.P. van Trotsenburg
Dr A. A. Verrijn Stuart
Dr P.G. Voorhoeve
Dr M.J. Walenkamp
Dr C. Westerlaken
N. Zwaveling-Soonawala

INHOUDSOPGAVE

Leeswijzer	4
Afbakening en Uitgangsvragen	4
I Inleiding	5
1. Historie	5
a. Menselijk groeihormoon, Stichting Kind en Groei en ziekte van Creutzfeldt-Jacob	
b. Biosynthetisch groeihormoon (GH) en Adviesgroep Groeihormoon	
2. Landelijke registratie groeihormoonbehandeling (LRG)	5
a. Achtergrond	
b. Gegevens in de LRG	
c. Belang van de LRG	
d. Bedreiging bestaan LRG	
3. Landelijke toetsing indicatie GH-behandeling bij kinderen	6
a. Achtergrond	
b. Beoordeling start GH-behandeling	
c. Beoordeling continuering GH-behandeling	
d. Forum	
e. Beslisschema: Beoordeling GH aanvragen	
f. Doelmatigheid en kwaliteit	
II Indicatiegebieden GH-behandeling bij kinderen	8
III Richtlijnen voor diagnostiek groeistoornissen en GH-behandeling	9
1. Richtlijn diagnostiek te kleine lichaamslengte	
2. Richtlijnen GH-behandeling bij kinderen met een groeistoornis	
3. Richtlijnen met positief advies GH-behandeling	
4. Richtlijnen met negatief advies GH-behandeling	
IV Waarborgen kwaliteit goede zorg voor kinderen met GH-behandeling	10
1. Langetermijn veiligheid	
2. Voorwaarden kwaliteit goede medische zorg bij GH-behandeling	
V Praktische uitvoering aanvragen GH-behandeling	10
VI Aanbevelingen door Adviesgroep Groeihormoon	10
1. Geregistreerde kinderarts-endocrinoloog is hoofdbehandelaar	
2. Landelijke toetsing indicatie GH-behandeling door Kind en Groei	
3. Landelijke Registratie GH-behandeling bij kinderen (LRG) door Kind en Groei	
4. Landelijke toetsing en LRG horen bij elkaar	
5. Hoofdbehandelaar bepaalt type GH-preparaat en toedieningssysteem	
6. Therapietrouw zo goed mogelijk ondersteunen	
VII Tenslotte	12
VIII Referenties en Algoritmen	13
■ Referenties	13
■ Algoritme 1: Beslisschema toetsing indicatie GH-behandeling	14
■ Algoritme 2: Evidenced-based richtlijn voor kinderen met een kleine lengte van 0-10 jaar: Verwijscriteria	15
IX Bijlagen	16
■ Bijlage 1: Algemene informatie over richtlijnen	16
■ Bijlage 2: Voorwaarden GH gebruik kinderen per indicatiegebied	17

LEESWIJZER

Deze 'Richtlijn Groeihormoon (GH) behandeling bij kinderen in Nederland' is opgesteld door en voor kinderarts-endocrinologen die kinderen met groeistoornissen met groeihormoon behandelen. Daarnaast kan de richtlijn als voorlichting worden gebruikt door andere betrokken zorgverleners, patiënten, patiëntenverenigingen, overheid en zorgverzekeraars.

Deze richtlijn betreft met name de organisatie van groeihormoonbehandeling bij kinderen in Nederland. De zorginhoudelijke aspecten worden beschreven in de behandelrichtlijnen per indicatie voor groeihormoonbehandeling.

AFBAKENING EN UITGANGSVRAGEN

De richtlijn beperkt zich tot het beschrijven van goede kwaliteit van zorg in het kader van GH-behandeling bij kinderen, zowel de indicatiestelling van de behandeling, het al of niet continueren van de behandeling alsmede de advisering ten aanzien van aanpassingen in de behandeling. Tevens wordt het belang van de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling bij Kinderen beschreven, waarin alle medische gegevens zijn opgenomen van kinderen die met groeihormoon worden of in verleden werden behandeld. Ten slotte worden voorwaarden voor kwalitatief goed zorg voor kinderen met groeihormoonbehandeling genoemd en aanbevelingen gegeven.

I INLEIDING

1. Historie

a. Menselijk groeihormoon, Stichting Kind en Groei en ziekte van Creutzfeldt-Jacob

In 1969 verenigden zich een aantal kinderartsen met een grote belangstelling voor groeistoornissen in de Nederlandse Groeistichting (NGS), tegenwoordig (en in het vervolg van deze richtlijn) Stichting Kind en Groei genaamd. In de beginperiode hield Stichting Kind en Groei zich vooral bezig met het organiseren van het verzamelen van humane hypofyses, toezicht houden op veilig extraheren van humaan groeihormoon (GH) uit de hypofyses en het selecteren van kinderen met een ernstige groeistoornis die met humaan groeihormoon werden behandeld (per injectie GH uit 5 menselijke hypofyses, 1-2 keer per week). In 1985 werd in het buitenland bij patiënten die met humaan GH waren behandeld, de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) vastgesteld. CJD is een hersenziekte veroorzaakt door prionen die uiteindelijk tot de dood leidt. CJD werd veroorzaakt door besmet humaan GH uit hypofysen. Direct werden in Nederland alle behandelingen stilgelegd. Aangezien er in Nederland altijd een uitgebreide procedure was gevolgd in het zuiveren van het humane groeihormoon, heeft er in Nederland nooit een patiënt CJD gekregen door Nederlands humaan groeihormoon.

b. Biosynthetisch groeihormoon (GH) en Adviesgroep Groeihormoon

In 1986 kwam voor het eerst biosynthetisch groeihormoon (GH) op de markt en konden kinderen met een tekort aan GH weer met de behandeling starten. De kinderarts-endocrinologen en de NGS realiseerden zich dat de kennis van de effecten van behandeling met (biosynthetisch) GH minimaal was. De kinderarts-endocrinologen besloten de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde op te richten teneinde tezamen meer kennis over GH-behandeling te verwerven bij kinderen die een ernstige groeistoornis hebben, maar geen tekort aan groeihormoon. Multicenter studies werden gestart om de effectiviteit en veiligheid van GH-behandeling te bestuderen

2. Landelijke registratie groeihormoonbehandeling (LRG)

a. Achtergrond

Door de komst van biosynthetisch GH kwam het hormoon onbeperkt beschikbaar. Aangezien er weinig gegevens bekend waren betreffende de lange-termijn effectiviteit en de veiligheid voor patiënten en gezien de hoge kosten van de behandeling, werd in 1990 met een subsidie van het Ministerie van VWS de Landelijke Registratie Groeihormoon behandeling bij Kinderen (LRG Kinderen) opgezet. Na een positieve evaluatie, werd in 1991 door het Ministerie van VWS besloten om een jaarlijkse subsidie te verstrekken voor de LRG, via het dichtstbijzijnde academische ziekenhuis. In 1992 werd het oude archief van de NGS in de LRG opgenomen.

In 1997 werd de LRG kinderen verplicht gesteld door de Minister van VWS, nadat zij Kind en Groei had erkend als onafhankelijk expertisecentrum. Kind en Groei kreeg de opdracht om de verplichte LRG uit te voeren en zorg te dragen voor de kwaliteit.

b. Gegevens in de LRG

Er worden 2 categorieën medische en andere gegevens verzameld in de LRG Kinderen, basale en follow-up gegevens. Voorbeelden van basale gegevens zijn lengte van de ouders, gegevens rond zwangerschap en geboorte, voorgaande groeigegevens en laboratoriumonderzoek. De follow-up gegevens hebben betrekking op de periode vanaf de start van de behandeling, zoals lengte, gewicht, dosis groeihormoon, co-medicatie en eventuele bijwerkingen. Aangezien de gegevens van alle kinderen worden vastgelegd met standaardformulieren, is het mogelijk de effectiviteit en de veiligheid van de behandeling met groeihormoon objectief te beoordelen.

c. Belang van de LRG

De LRG is een actieve database. De gegevens worden regelmatig gebruikt om vragen vanuit de beroepsgroep te beantwoorden. Ook wordt de LRG gebruikt om bestaande behandelprotocollen te toetsen en om via die weg de doelmatigheid van het gebruik van GH verder te optimaliseren. Op basis van de analyse van LRG gegevens zijn de Consensus richtlijnen op een aantal punten bijgesteld (Aanvullingen:

Consensus Richtlijnen inzake o.a. diagnostiek bij pasgeborenen, neurosecretoire dysfunctie, SHOX haploinsufficiëntie) en zijn responscriteria ontwikkeld om te bepalen wanneer GH-behandeling effectief is. De LRG wordt ook dagelijks gebruikt om de effectiviteit van de behandeling van de individuele patiënten te toetsen. Bovendien levert de LRG gegevens over de veiligheid van GH-behandeling, ook op (zeer) lange termijn.

d. Bedreiging bestaan LRG

Anno 2015 bevat de LRG Kinderen de gegevens van 5800 kinderen. De unieke combinatie met de centrale toetsing van de indicatie GH-behandeling bij kinderen door Stichting Kind en Groei garandeert dat alle kinderen met GH-behandeling in Nederland daar bekend zijn en al hun gegevens in de LRG worden opgenomen. Op die manier ontstaat er een reëel beeld van de effectiviteit en veiligheid van GH-behandeling bij kinderen.

De centrale toetsing van de GH indicatie kinderen is echter afhankelijk van financiering uit middelen van de zorgverzekeraars. Sinds 2013 wordt de indicatiestelling door Kind en Groei niet meer ondersteund door alle zorgverzekeraars waardoor de LRG sinds 2013 niet meer compleet is. Door die gaten in de database zijn belangrijke functionaliteiten niet meer uitvoerbaar, zoals benchmarking. Voor het garanderen van een compleet systeem van centrale toetsing en bijbehorende kwaliteitsregistratie is structurele financiering vereist.

3. Landelijke toetsing indicatie GH-behandeling bij kinderen

a. Achtergrond

In 1997 gaf de Minister van VWS, op advies van de Ziekenfondsraad, Stichting Kind en Groei (SKG) de opdracht om als onafhankelijk expertisecentrum de aanvragen voor GH-behandeling voor kinderen te beoordelen.

Sindsdien beoordeelt de SKG alle aanvragen voor GH-behandeling voor kinderen in Nederland, zowel de aanvragen om te kunnen starten met GH als de jaarlijkse verzoeken om GH-behandeling te continueren. Daarnaast adviseert SKG behandelend artsen ten aanzien van benodigde aanvullende diagnostiek, controles en behandelopties.

b. Beoordeling start GH-behandeling

Om in aanmerking te komen voor het starten van de behandeling moet een kind aan bepaalde voorwaarden voldoen. De SKG controleert of de noodzakelijke diagnostiek is verricht en beoordeelt daarna of een kind aan de voorwaarden voldoet en met een behandeling mag starten of niet. Het protocol "Beoordelingsrichtlijn aanspraak somatotrofine" opgesteld door het College voor zorgverzekeringen (CVZ, thans Zorginstituut Nederland) vormt samen met de door de Adviesgroep Groeihormoon ontwikkelde richtlijnen de basis voor de beoordeling van de GH aanvragen, waarbij de SKG de expertise heeft die nodig is om meer complexe beoordelingen uit te voeren.

Vele aanvragen zijn complexer dan de relatief simpele voorwaarden doen vermoeden. Uitslagen van groeihormoontests moeten in combinatie met andere klinische factoren door onafhankelijke experts worden beoordeeld. Aanvragen die niet voldoen worden afgewezen en aanvragen die niet geheel aan de criteria voldoen of juist wel, maar waarvan experts binnen Kind en Groei menen dat behandeling respectievelijk wel of niet zinvol zou zijn, worden geanonimiseerd voorgelegd aan het Forum (Algoritme 1, blz 17).

Binnen 2 weken na ontvangst van de GH aanvraag wordt advies uitgebracht aan de zorgverzekeraar, waarbij de behandelend kinderarts-endocrinoloog een kopie van het advies ontvangt. Uitzonderingen: de termijn kan langer worden indien aanvullende gegevens zijn opgevraagd en nog niet ontvangen of indien een aanvraag door het Forum of in de Adviesgroep Groeihormoon moet worden beoordeeld.

c. Beoordeling continuering GH-behandeling

Beoordeling of GH-behandeling kan worden gecontinueerd. Jaarlijks dient door de SKG te worden geëvalueerd of een kind voldoende is gegroeid, bijwerkingen heeft gehad en de juiste GH dosis krijgt. De SKG hanteert voor het beoordelen van het effect van de behandeling de groeiresponscriteria, die

door SKG ontwikkeld zijn op basis van gegevens in de LRG. Indien de groei minder is dan verwacht voor de leeftijd en conditie of als de groei onvoldoende is, dan zal een negatief advies worden gegeven aan de zorgverzekeraar (GH-behandeling stoppen). Tevens wordt vaak ook bij goede groei aanvullende informatie gevraagd aan de behandelaar en advies gegeven over verandering van GH dosis, eventuele andere medicatie, evalueren van andere hormonale assen etc.

d. Forum

Zeer complexe GH aanvragen voor starten of continuering die door de experts binnen de SKG zijn beoordeeld, kunnen door hen worden voorgelegd aan de leden van het Forum die de aanvragen dan mede beoordelen. Het Forum bestaat uit drie ervaren kinderartsen, gespecialiseerd in kinderendocrinologie. Het forumlidmaatschap duurt anderhalf jaar. Ieder half jaar wordt één van de drie forumleden vervangen door een ander lid uit de Adviesgroep Groeihormoon. Het Forum kan ook advies vragen aan de Adviesgroep Groeihormoon, waarna het een definitief besluit zal nemen.

e. Beslisschema: Beoordeling GH aanvragen

In **Algoritme 1** staat het beslisschema "Beoordelingen GH aanvragen".

f. Doelmatigheid en kwaliteit

In opdracht van het College voor zorgverzekeringen verrichtte het Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg (iBMG) in 2004 een onafhankelijk onderzoek naar het functioneren en de doelmatigheid van het centrale beoordelingssysteem en de gevolgen voor de kwaliteit van zorg.

Het iBMG concludeerde dat de landelijke toetsing en registratie van GH-behandeling bij kinderen door Stichting Kind en Groei goed verloopt:

- De behandelend artsen accepteren de toetsing die door de SKG wordt verricht omdat zij vertrouwen hebben in de expertise, de onafhankelijke beoordelingen en de zorgvuldige en toch snelle afhandeling van de aanvragen.
- De kwaliteit van de GH-behandeling bij kinderen is sterk verbeterd.
- Het systeem wordt zeer op prijs gesteld door kinderartsen en (ouders van) patiënten.
- In 2004 werd in 1 jaar ruim 4 miljoen euro aan kosten voor de gezondheidszorg bespaard.

Het iBMG concludeerde dat het centrale systeem bijdraagt aan een doelmatiger gebruik van groeihormoon en verbetering van de kwaliteit van zorg. Het is "het enige bewezen doelmatige systeem in de gezondheidszorg". Anno 2012, na de invoering van de nieuwe indicatie SGA, levert de centrale beoordeling de samenleving een jaarlijkse besparing op van 6 miljoen euro.

II INDICATIEGEBIEDEN GH-BEHANDELING BIJ KINDEREN

Op basis van Nederlandse en internationale studieresultaten bleek GH-behandeling ook effectief en veilig voor bepaalde groepen kinderen met een ernstige groeistoornis zonder onderliggende GH insufficiëntie. In Nederland valt GH onder de geneesmiddelen die alleen vergoed worden wanneer wordt voldaan aan bepaalde criteria (Regeling zorgverzekering, Farmaceutische Zorg, art. 2.5).

Het College voor zorgverzekeringen heeft de voorwaarden voor vergoeding opgenomen in de “Beoordelingsrichtlijn aanspraak somatropine”. Daarin worden de aandoeningen genoemd en de voorwaarden waaraan moet worden voldaan.

De aandoeningen zijn:

- Groeihormoondeficiëntie
- Turner Syndroom (sinds 1992)
- Chronische nierinsufficiëntie (sinds 1995)
- Prader-Willi Syndroom (sinds 2002)
- Te kleine lengte na SGA geboorte (te klein voor zwangerschapsduur) (sinds 2005)
- Zeldzame aandoening (minder dan 1 op 150.000 inwoners) waarvan de werkzaamheid van GH wetenschappelijk is bewezen

Daarnaast heeft het CVZ de behandeling met somatropine geaccordeerd in geval van een ernstige groeistoornis door:

- Neurosecretoire dysfunctie
- Groeihormoonresistentie of biologische inactiviteit groeihormoon
- Groeistoornis na stamceltransfusie
- SHOX haploinsufficiëntie

III RICHTLIJNEN VOOR DIAGNOSTIEK GROEISTOORNISSEN EN GH-BEHANDELING

1. Richtlijn diagnostiek te kleine lichaamslengte

In 1996 werd door de Adviesgroep Groeihormoon, in samenwerking met Stichting Kind en Groei de Consensus Richtlijn “Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen” ontwikkeld, welke in een CBO Consensusbijeenkomst werd vastgesteld. Deze Consensus Richtlijn fungeert nog steeds als een belangrijke richtlijn voor diagnostiek en verwijzingscriteria bij kinderen met een groeistoornis.

F.K. Grote et al hebben in 2008 in een studie de verwijspatronen bij kleine lengte, op basis van de consensus richtlijn, geëvalueerd. Dit heeft geresulteerd in een nieuwe “evidence based” richtlijn voor verwijzing en aanvullende diagnostiek bij kinderen met kleine lengte. De criteria zijn samengevat in een stroomdiagram (Algoritme 2).

2. Richtlijnen GH-behandeling bij kinderen met een groeistoornis

De Adviesgroep Groeihormoon (AGH) heeft in samenwerking met Kind en Groei voor elk indicatiegebied voor GH-behandeling bij kinderen een richtlijn voor behandeling ontwikkeld, gebaseerd op Nederlandse en internationale studieresultaten. Deze richtlijnen vermelden de startcriteria en exclusies voor GH-behandeling binnen de specifieke indicatie, de te verrichten poliklinische controles, GH dosering en stopcriteria van behandeling.

De richtlijnen worden regelmatig geherëvalueerd naar aanleiding van analyses met gegevens uit de LRG en nieuwe gegevens uit de literatuur en dan zo nodig aangevuld of herzien. Tevens zijn er richtlijnen opgesteld voor een aantal groeistoornissen die elders in de wereld een indicatie zijn voor GH-behandeling bij kinderen, maar door de AGH niet als indicatie voor GH-behandeling geaccepteerd worden omdat de effectiviteit nog niet is bewezen of omdat de behandeling of het preparaat nog onvoldoende lang is onderzocht om de effectiviteit en/of veiligheid te kunnen garanderen.

3. Richtlijnen met positief advies GH-behandeling

- Richtlijn GH-behandeling Kinderen met Groeihormoondeficiëntie
- Richtlijn GH-behandeling Groeihormoondeficiëntie bij zeer jonge kinderen
- Richtlijn diagnostiek Neurosecretore Dysfunctie en GH-resistentie
- Richtlijn GH-behandeling kleine lengte na stamceltransplantatie
- Richtlijn GH-behandeling Kinderen met Turner Syndroom en SHOX
- Richtlijn GH-behandeling Kinderen met chronische nierinsufficiëntie
- Richtlijn GH-behandeling Kinderen met Prader-Willi Syndroom
- Richtlijn GH-behandeling Kinderen met te kleine lengte na SGA geboorte

4. Richtlijnen met negatief advies GH-behandeling

- Richtlijn Groeistoornis door skeletdysplasie (o.a. Achondroplasie, Hypochondroplasie)
- Richtlijn Idiopathic Short Stature (in ontwikkeling)

IV WAARBORGEN KWALITEIT GOEDE ZORG VOOR KINDEREN MET GH-BEHANDELING

1. Langetermijn veiligheid

Het is zeer belangrijk dat kinderen alleen met groeihormoon behandeld worden indien zij echt baat hebben bij GH-behandeling en de behandeling veilig is.

GH-behandeling is voor een kind belastend, aangezien GH jarenlang dagelijks via subcutane injecties moet worden toegediend. Bovendien is GH een hormoon dat allerlei weefselgroei stimuleert en wordt toegediend op de kinderleeftijd, een periode waarin allerlei organen zich nog ontwikkelen voor de rest van het leven. Aangezien zeer lange-termijn gegevens nog steeds ontbreken, is controle op de langetermijn veiligheid van de behandeling essentieel; de eerste kinderen kregen vanaf 1986 biosynthetisch GH, dus de langste ervaring is nu pas 29 jaar. Bovendien is GH-behandeling kostbaar, afhankelijk van de leeftijd en grootte van kind ligt het bedrag tussen de 11.000 en 36.000 Euro per jaar, gedurende gemiddeld 8-10 jaar. Juiste indicatiestelling en controle op de behandeling zijn daarom essentieel. Helaas is de indicatiestelling voor GH-behandeling bij kinderen nog steeds zeer gecompliceerd.

2. Voorwaarden kwaliteit goede medische zorg bij GH-behandeling

De Adviesgroep Groeihormoon is van mening dat voor een goede kwaliteit van zorg voor kinderen, de volgende aspecten cruciaal zijn:

1. Alle kinderen hebben dezelfde toegang tot goede zorg
2. Alleen kinderen die daarvoor in aanmerking komen krijgen GH-behandeling ("juiste behandeling voor juiste kind"), c.q. goede indicatiestelling en controle van effectiviteit door Stichting Kind en Groei
3. Behandeling vindt plaats door een geregistreerde kinderarts-endocrinoloog
4. Tijdens behandeling worden effectiviteit en veiligheid landelijk geregistreerd en zowel op individueel als op groepsniveau door experts geëvalueerd
5. Alleen die GH preparaten voorschrijven waarvan langere-termijn resultaten bekend zijn
6. Optimaal toedieningssysteem en goede instructie van wijze van toedienen

V PRAKTISCHE UITVOERING AANVRAGEN GH-BEHANDELING

Er zijn standaard aanvraagformulieren voor het starten van GH-behandeling en een standaard follow-up formulier dat tijdens elk polibezoek moet worden ingevuld.

De ingevulde formulieren moeten naar Stichting Kind en Groei worden gezonden, in geval van de startaanvraag dient ook een kopie van de groeicurve te worden meegestuurd.

VI AANBEVELINGEN DOOR ADVIESGROEP GROEIHORMOON

1. Geregistreerde kinderarts-endocrinoloog is hoofdbehandelaar

De Adviesgroep is van mening dat een kind met een groeistoornis dat mogelijk in aanmerking komt voor GH-behandeling door zijn/haar kinderarts moet worden verwezen naar een geregistreerde kinderarts-endocrinoloog, die zo nodig aanvullende diagnostiek verricht. Alleen een geregistreerde kinderarts-endocrinoloog of voor kinderen met een chronische nierinsufficiëntie een geregistreerde kinderarts-nefroloog, besluit of een kind naar haar/zijn mening in aanmerking zou kunnen komen voor GH-behandeling en stuurt dan een aanvraag voor starten van GH-behandeling naar Stichting Kind en Groei.

Indien een aangevraagde GH-behandeling positief is beoordeeld door Stichting Kind en Groei en door de zorgverzekeraar een machtiging voor behandeling wordt afgegeven, dan wordt de kinderarts-endocrinoloog of kinderarts-nefroloog de hoofdbehandelaar van het kind. Eventueel kunnen de tussentijdse poliklinische controles, na overleg en in samenwerking met de hoofdbehandelaar, door een collega kinderarts in een regionaal ziekenhuis worden verricht, maar het kind moet minimaal 1x per jaar door de kinderarts-endocrinoloog worden gecontroleerd.

2. Landelijke toetsing indicatie GH-behandeling door Kind en Groei

De diagnostiek van groeistoornissen en de indicatiestelling voor GH-behandeling bij kinderen is complex. Daarom zijn de leden van de Adviesgroep unaniem van mening dat Stichting Kind en Groei het

onafhankelijke en deskundige controleorgaan is en dient te blijven dat de indicatie voor starten van GH-behandeling bij kinderen en het al of niet continueren van de behandeling beoordeelt. Deze toetsing door Stichting kind en Groei wordt gezien als essentieel onderdeel van kwalitatief goed medisch handelen.

3. Landelijke Registratie GH-behandeling bij kinderen (LRG) door Kind en Groei

De Adviesgroep is van mening dat de medische gegevens van alle kinderen die met GH worden behandeld moeten worden geregistreerd in de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG).

Alle bij de behandeling betrokken kinderartsen zijn verplicht om de medische gegevens te sturen naar de LRG in Stichting Kind en Groei.

De Adviesgroep ondersteunt de LRG omdat de lange termijn effecten van GH-behandeling (m.n. veiligheidsaspecten) kunnen worden geëvalueerd en zo nodig gericht actie kan worden ondernomen. De gegevens zijn ook belangrijk voor richtlijnontwikkeling, hetgeen weer een belangrijke basis is voor de controle op de indicatiestelling (registreren > protocolleren > beoordelen > registreren etc).

4. Landelijke toetsing en LRG horen bij elkaar

De Adviesgroep is van mening dat de beoordelingen door Stichting Kind en Groei in combinatie met de registratie van de medische gegevens van kinderen binnen de LRG, dient plaats te vinden. Het is een goedlopend en door de beroepsgroep geaccepteerd en zeer waardevol systeem dat al meer dan 18 jaar haar waarde heeft bewezen.

De continue evaluatie van de effectiviteit en bijstelling van de richtlijnen zorgt voor een hoge standaard van zorg. Tevens wordt hiermee doelmatig gebruik van groeihormoon bij kinderen bereikt.

5. Hoofdbehandelaar bepaalt type GH-preparaat en toedieningssysteem

De Adviesgroep is van mening dat alleen de hoofdbehandelaar (geregistreeerde kinderarts-endocrinoloog of kinderarts-nefroloog) van het kind het type groeihormoonpreparaat en toedieningssysteem bepaalt dat hij/zij voorschrijft. Dit is afhankelijk van de indicatie, leeftijd en medische gegevens van het kind en het meest geschikte toedieningssysteem voor het betreffende kind.

Er is meer dan 25 jaar ervaring in behandelen van kinderen met de originele GH preparaten.

Een door de EMA geregistreerd biosimilar GH kan voorgeschreven worden indien er positieve langere termijn resultaten over effectiviteit en veiligheid bekend zijn. Omnitrope is geregistreerd voor GH deficiëntie (bij kinderen en volwassenen), nierinsufficiëntie, Turner syndroom, SGA en Prader-Willi syndroom en kan derhalve worden voorgeschreven voor deze indicaties.

Aangezien er nog geen langere-termijn veiligheidsdata bekend zijn van Omnitrope behandeling met een dosis > 1 mg/m²/dag is de Adviesgroep GH vooralsnog terughoudend om Omnitrope voor te schrijven aan kinderen die met een hogere GH dosis moeten worden behandeld. De Adviesgroep GH zal zich jaarlijks op de hoogte stellen van de actuele langetermijn veiligheidsdata van hogere dosering Omnitrope en de richtlijn zo nodig aanpassen.

Kinderen met GH-behandeling krijgen of geven zichzelf gedurende vele jaren, vaak tijdens hun gehele jeugd, elke dag een injectie met GH. Voor de compliance, is het daarom essentieel dat GH bij kinderen wordt toegediend via een voor het kind geschikt toedieningssysteem. De Adviesgroep GH adviseert om bij goed responderende kinderen tijdens de behandeling niet te switchen van type groeihormoonpreparaat (onafhankelijk of het hier een origineel of een biosimilar preparaat betreft), tenzij daarvoor zwaarwegende redenen bestaan (zoals prikangst) en dan alleen indien de ouders en het kind goed zijn geïnformeerd en akkoord gaan, en alle medische informatie op detail niveau wordt vastgelegd.

6. Therapietrouw zo goed mogelijk ondersteunen

De Adviesgroep meent dat de toediening van GH zo min mogelijk pijn moet veroorzaken. Het is belangrijk dat het toedieningssysteem (pen) goed kan worden gehanteerd door kinderhanden en niet lekt. De keuze voor een bepaald toedieningssysteem verschilt per indicatiegebied en kind. Goede instructie hoe het GH moet worden toegediend is essentieel, zowel aan ouders als kinderen indien zij dit kunnen en willen. Indien niet aan die voorwaarden wordt voldaan zal dit leiden tot gebrekkige of slechte therapietrouw (zoals spuiten van GH in poppen en beren) en daardoor verspilling van groeihormoon.

VII TENSLOTTE

De landelijke toetsing en registratie van GH-behandeling bij kinderen door Stichting Kind en Groei verbetert niet alleen de doelmatigheid van de behandeling, maar levert ook voor andere belanghebbenden voordeel op:

- Patiënten kunnen ervan uitgaan dat hun aanvraag door een onafhankelijke expert wordt beoordeeld, dat zij zeer waarschijnlijk baat zullen hebben bij de behandeling en dat de veiligheid van de behandeling nauwlettend wordt gevolgd.
- De zorgverzekeraars zijn ervan verzekerd dat groeihormoon alleen aan diegenen wordt toegekend die er baat bij hebben. Zij bieden hun verzekerden daardoor kwaliteit, terwijl er tegelijkertijd efficiënt met kosten wordt omgegaan, en oneigenlijk gebruik en misbruik wordt verhinderd.
- De jaarlijkse besparing door een juiste indicatiestelling komt ten goede aan iedereen in de samenleving, omdat het bijdraagt aan een minder snelle stijging van de zorgkosten.

VIII REFERENTIES EN ALGORITMEN

■ Referenties

De Muinck Keizer-Schrama, S.M. Consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen'. Ned Tijdschr Geneeskd, 1998. 142(46): p. 2519-25

Grote FK et al. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. Archives of disease in childhood 2008;93(3):212-7

NVK Richtlijn Kleine Lengte. Een evidence-based richtlijn. Mei 2008

De Bont, A. et al. Evaluatie landelijke beoordeling en registratie groeihormoon. Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, 2004

De Bont, A. et al. Prioritisation by physicians in the Netherlands--The growth hormone example in drug reimbursement decisions. Health Policy, 2007. 80(3): p. 369-377

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(11):3990-3

Clayton PE et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):804-10

Carel J-C et al. Long-Term Mortality after Recombinant Growth Hormone Treatment for Isolated Growth Hormone Deficiency or Childhood Short Stature: Preliminary Report of the French SAGhE Study. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012;97(2):416-25

Savendahl L et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary report of 3 countries participating in the EU saghe study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E213-217

Clayton PE, et al. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. Nat Rev Endocrinology 2011; 7 (1): 11-24

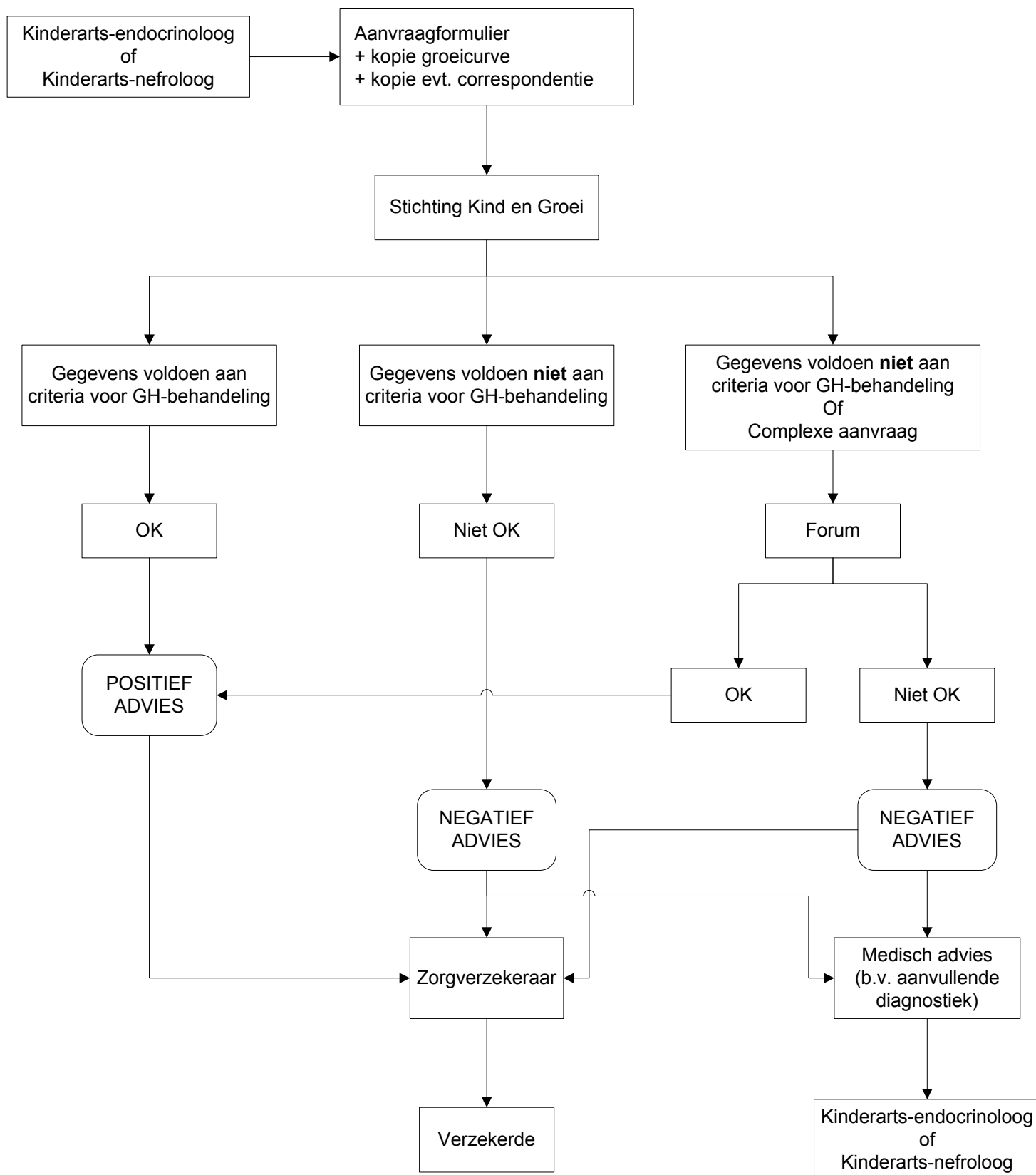
Bakker B, Oostdijk W, Geskus R, Stokvis-Brantsma-Stokvis WH, Vossen JJ, Wit JM. Growth hormone (GH) secretion and response to GH therapy after total body irradiation and haematopoietic stem cell transplantation during childhood. Clin Endocrinol 2007; 67: 589-97

Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. Horm Res 2009;72:206-217

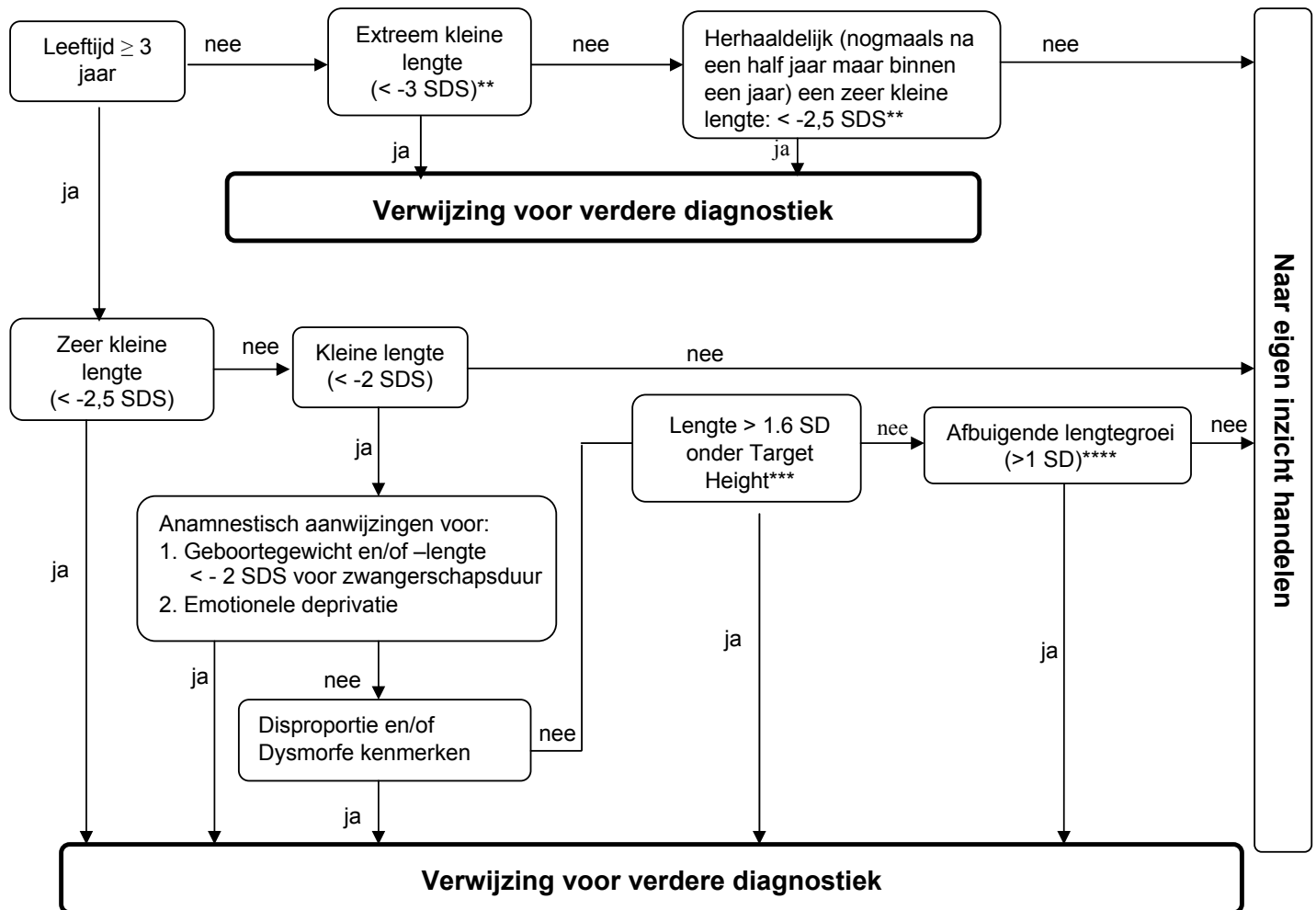
Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. Best practice & Research: Clin Endocrinol & Metabolism 2015 Jun;29(3):353-366. doi: 0.1016/j.beem.2015.01.003. Epub 2015 Feb 7. Review

Donze SH, Meijer CR, Kant SG, Zandwijken GRJ, van der Hout AH, van Spaendonk RML, van den Ouweland AMW, Wit JM, Losekoot M, Oostdijk W. The growth response to growth hormone treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects. Eur J Endocrinol 2015;173:611-21

■ **Algoritme 1:** Beslisschema toetsing indicatie GH-behandeling



Algoritme 2: Evidenced-based richtlijn voor kinderen met een kleine lengte van 0-10 jaar:
Verwijscriteria



OPMERKINGEN bij Algoritme 2

- * Dit stroomdiagram is opgesteld voor kinderen tot de leeftijd van 10 jaar. Er zijn onvoldoende data om een evidence-based uitspraak te doen over kinderen > 10 jaar, al dan niet in puberteit. Vanaf de leeftijd van 10 jaar kan verwijzing en nader onderzoek plaatsvinden als de lengte < -2,5 SDS is.
- ** Deze verwijsriteria gelden alleen voor kinderen met een geboortegewicht ≥ 2500 gram.
- *** Kinderen met een groeistoornis, die lange ouders hebben, kunnen worden gemist: indien het kind ≥ 3 jaar is en de lengte meer dan 2,5 SD onder de Target Height ligt, kunnen die kinderen ongeacht de lengte-SDS worden verwezen en kan nader onderzoek worden verricht.
- **** Bovenstaande verwijsriteria zijn ontwikkeld ten behoeve van de screening op klinisch relevante groeistoornissen. In individuele gevallen, vooral als er sprake is van een recente afbuiging, moet verwijzing overwogen worden ondanks het feit dat een kind niet aan de verwijsriteria voldoet.

IX BIJLAGEN

■ Bijlage 1: Algemene informatie over richtlijnen

Doelstelling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals* en zorggebruikers** (Brummen 2010).

Het uiteindelijke doel hierbij is betere, uniforme advisering, correcte verwijzing en hulp aan ouders en kinderen.

- * Onder zorgprofessionals worden alle Big-geregistreerde zorgverleners verstaan, onder wie artsen, verpleegkundigen, apothekers, fysiotherapeuten, psychotherapeuten, gezondheidszorgpsychologen, tandartsen, verloskundigen en verpleegkundig specialisten.
- ** Onder zorggebruikers worden patiënten, cliënten, familie van patiënten en cliënten, en mantelzorgers verstaan.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde cliënt/patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Herziening

In principe heeft de richtlijn een geldigheidsduur van vijf jaar. Uiterlijk in 2020 wordt bepaald of actualisering noodzakelijk is. De geldigheid van deze richtlijn verloopt eerder indien resultaten uit wetenschappelijk onderzoek of nieuwe ontwikkelingen een eerdere aanpassing vereisen.

Beoordelingsrichtlijn aanspraak somatropine¹

1. Kinderen met groeistoornissen door groeihormoondeficiëntie

De aanvragend specialist is een kinderarts-endocrinoloog.

De groeischijven van de verzekerde zijn nog niet gesloten.

De verzekerde heeft een groeistoornis ten gevolge van een aangeboren of verkregen (bijv. na hersenchirurgie, bestraling of trauma) tekort aan groeihormoon (GH). Dit tekort is aangetoond met laboratoriumonderzoek (GH-concentraties, insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-concentraties).

De diagnose is gesteld op grond van vier criteria:

1. lengtegroeiachterstand en/of afbuigende groeicurve (zoals vastgelegd in de CBO-consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen');
2. een vertraagde skeletrijping;
3. uitsluiting van andere oorzaken van groeiachterstand dan een tekort aan GH;
4. tekort aan GH volgens de hieronder beschreven categorieën na uitvoeren van 2 verschillende provocatietests, waarbij voorbehandeling met geslachtshormonen ('priming') bij prepuberale kinderen in de puberale leeftijd dient te worden toegepast.

Voor het stellen van de diagnose moet zijn voldaan aan de criteria 1, 2 en 3. Op grond van het criterium 4 kunnen vervolgens zeven categorieën worden onderscheiden naar de mate van waarschijnlijkheid voor het bestaan van een GH-deficiëntie (zoals vastgelegd in de CBO-consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen'):

Categorie 1: GH-piek <5 mE/L en IGF-1 <-2 SDS. **Zeker deficiëntie.**

Categorie 2: GH-piek <10 mE/L en IGF-1 <0 SDS. **Vrijwel zeker deficiëntie.**

Categorie 3: GH-piek <10 mE/L en IGF-1 >0 SDS of GH-piek 10-20 mE/L en IGF-1 <0 SDS. **Waarschijnlijk partiële deficiëntie.**

Categorie 4: GH-piek 20-30 mE/L en IGF-1 <-2 SDS. **Mogelijk partiële deficiëntie.**

Categorie 5: GH-piek 20-30 mE/L en IGF-1 tussen -2 SDS en 0 SDS. **Deficiëntie weinig waarschijnlijk.**

Categorie 6: GH-piek >20 mE/L en IGF-1 >0 SDS. **Deficiëntie onwaarschijnlijk.**

Categorie 7: GH-piek >60 mE/L en IGF-1 <-2 SDS. **Mogelijk GH-resistentie of bio-inactief GH.**

Indeling in de categorieën 1 t/m 4 biedt voldoende zekerheid voor de diagnose GH-deficiëntie en is als vaststaande indicatie voor behandeling met GH te beschouwen.

Indien sprake is van indeling in categorie 5, dan is behandeling alleen aangewezen in geval van sterke klinische aanwijzingen voor GH-deficiëntie of als spontane secretie van GH is verlaagd conform het protocol Neurosecretoire dysfunctie van de Adviesgroep Groeihormoon. Voor categorie 7 geldt dat behandeling met GH alleen is aangewezen indien er in de IGF-1 generatietest een voldoende oploop is van de IGF-1 concentratie (zie richtlijn van de Adviesgroep Groeihormoon).

Bij pasgeborenen wordt de diagnose gesteld in overeenstemming met de "Richtlijnen endocriene evaluatie pasgeborenen" van de Adviesgroep Groeihormoon.

Een randvoorwaarde voor de behandeling is dat er nog voldoende groeimogelijkheid moet bestaan en dat er geen andere complicerende factoren aanwezig mogen zijn die het resultaat te zeer beperken.

De werkzaamheid van de behandeling dient jaarlijks te worden beoordeeld waarbij de lengtetoeename in het voorgaande jaar dient als basis voor de beoordeling.

¹ In de tekst van de beoordelingsrichtlijn wordt om praktische redenen het algemeen gebruikelijke woord groeihormoon gebruikt in plaats van somatropine.

2. Kinderen met groeistoornissen ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie

De aanvragend specialist is een kindernefroloog.

De groeischijven van de verzekerde zijn nog niet gesloten.

De verzekerde heeft een nierfunctie die minder dan 50% van de norm is.

De groeisnelheid is gedurende tenminste 1 jaar gemeten waarbij is vastgesteld dat

- de lengte-SDS < -2 en de toename van de lengte-SDS ≤ 0 of
- de lengte-SDS < -1 en de afname van de lengte-SDS $\geq 0,25$.

De lengte-SDS is meer dan 1 eenheid lager dan de 'target height'-SDS.

De werkzaamheid van de behandeling dient jaarlijks te worden beoordeeld.

3. Syndroom van Turner

De aanvragend specialist is een kinderarts-endocrinoloog.

De groeischijven van de verzekerde zijn nog niet gesloten.

- De verzekerde heeft een genetisch aangetoond syndroom van Turner (afwezigheid van of afwijking aan één van de geslachtschromosomen).
- De lengte-SDS is $< -1,5$ ten opzichte van de referentiewaarde voor gezonde kinderen.
- De leeftijd van verzekerde is tenminste 6 jaar. Een uitzondering hierbij is een zeer kleine lengte (lengte-SDS $< -2,5$ ten opzichte van de referentiewaarde voor gezonde kinderen) waarbij reeds vanaf de leeftijd van 4 jaar kan worden begonnen met de behandeling.

De werkzaamheid van de behandeling dient jaarlijks te worden beoordeeld.

4. Syndroom van Prader-Willi

De aanvragend specialist is een kinderarts-endocrinoloog.

De groeischijven van de verzekerde zijn nog niet gesloten.

- De verzekerde heeft een genetisch aangetoond syndroom van Prader-Willi.
- De verzekerde heeft de leeftijd van tenminste 6 maanden.
- Voor kinderen in de leeftijd van 3 tot 18 jaar dient de lengte-SDS ≤ 0 te zijn, tenzij de gewicht-naar-lengte-SDS > 2 .
- De werkzaamheid van de behandeling dient jaarlijks te worden beoordeeld.

5. 'Small for gestational age' (SGA)

De aanvragend specialist is een kinderarts-endocrinoloog.

De groeischijven van de verzekerde zijn nog niet gesloten.

De verzekerde voldoet aan de volgende indicatievoorwaarden:

- was bij de geboorte 'small for gestational age', dat wil zeggen had een geboortelengte of geboortegewicht $< -2,0$ SDS voor de zwangerschapsduur;
- de huidige lengte is $< -2,5$ SDS en tenminste 1 SD onder de TH-SDS;

- heeft minimaal de leeftijd van 4 jaar;
- vertoont geen inhaalgroei meer, waarbij andere oorzaken voor het ontbreken van inhaalgroei zijn uitgesloten.

De werkzaamheid van de behandeling dient jaarlijks te worden beoordeeld

6. Groeistoornis na stamceltransplantatie

De aanvragend specialist is een kinderarts-endocrinoloog.

De groeischijven van de verzekerde zijn nog niet gesloten

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:

- Minimaal twee jaar na SCT.
- Huidige lengte $< -1,3$ SDS (gezien het persisterende karakter van de groeistoornis is, in analogie met het syndroom van Turner, de maximale lengte-SDS waarbij gestart wordt relatief hoog).
- Afbuigende groeicurve (0,25 SD in 1 jaar of >1 SD over meerdere jaren) en/of groei onder de target height range (mits niet uitsluitend toe te schrijven aan late puberteit).
- Geen andere oorzaak voor groeivertraging na aanvullende diagnostiek conform de NVK richtlijn kleine lengte.
- Geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon (bijv. verhoogde kans op chromosoombreuken zoals o.a. bij transplantatie i.v.m. Fanconi anemie).
- Een botleeftijd <13 jaar bij meisjes en <15 jaar bij jongens.

7. SHOX-haploïnsufficiëntie

De aanvragend specialist is een kinderarts-endocrinoloog.

De groeischijven van de verzekerde zijn nog niet gesloten

- Er is sprake van een aangetoonde SHOX mutatie of deletie, deletie van de downstream of upstream enhancer regio van SHOX, duplicatie van SHOX indien deze is geassocieerd met kleine lengte, of klinisch beeld van Leri-Weill dyschondrosteosis (bevestigd door klinisch geneticus)
- De huidige lengte is $< -1,5$ SDS (vergeleken met leeftijdsreferenties voor gezonde kinderen).
- Een botleeftijd < 13 jaar bij meisjes en < 15 jaar bij jongens.
- De leeftijd is tenminste 6,0 jaar. Uitzondering: indien er een zeer kleine lengte bestaat (lengte SDS $< -2,5$ t.o.v. referentiewaarden gezonde kinderen) kan vóór de leeftijd van 6 jaar worden gestart met GH-behandeling, vanaf een leeftijd van 4 jaar.
- Er is geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon.

8. Groeihormoondeficiëntie bij kinderen die zijn uitgegroeid/volwassenen

De aanvragend specialist is een kinderarts-endocrinoloog/internist-endocrinoloog.

De groeischijven van de verzekerde zijn gesloten.

De verzekerde heeft een aangetoond GH-deficiëntiesyndroom dat is vastgesteld aan de hand van anamnestiche gegevens, klachten en symptomen en laboratoriumonderzoek.

Een op kinderleeftijd gestelde diagnose van idiopathische GH-deficiëntie dient op volwassen leeftijd opnieuw te worden bevestigd. De behandeling met GH dient hiervoor gedurende tenminste drie maanden te worden gestaakt, zodat een mogelijke teruggang in klinische effecten kan worden geobjectiveerd. De noodzaak tot herbevestiging van de GH-deficiëntie geldt niet in geval van panhypopituitarisme met een aangetoonde organische oorzaak.

De diagnose is gesteld op grond van de volgende criteria:

Anamnestiche gegevens:

- een reeds op kinderleeftijd gestelde diagnose GH-deficiëntie;
- aanwezigheid van een al dan niet behandeld hypofyse-adenoom;
- radiotherapie van de schedelregio;
- schedelbasistrauma;
- andere pathologie van de hypothalamus en/of hypofyse (zoals ontsteking, bloeding, tumor, etc.);
- aangetoonde deficiëntie van één van de andere hypofysehormonen.

Laboratoriumonderzoek:

- Bepaling van IGF-1 in serum;
- Indien de gevonden waarde kleiner is dan tweemaal de standaarddeviatie onder het normale gemiddelde is nadere diagnostiek niet noodzakelijk indien ook uitval bestaat van tenminste twee andere hypofysevoorkwabhormonen;
- indien dit niet het geval is, dient bepaling van de piekconcentraties van GH na stimulering met de insuline-tolerantietest (ITT) plaats te vinden; voor een goede ITT is het van groot belang dat een voldoende mate van hypoglycaemie wordt bereikt (bloedglucosewaarde $\leq 2,2$ mMol/L en klinische verschijnselen van hypoglycaemie). Indien de hoogste gemeten concentratie ≤ 9 mE/L blijft is sprake van een ernstige GH-deficiëntie.
- Als alternatief voor de ITT kan de gecombineerde GHRH-arginine-test worden gebruikt.
- De normaalwaarden voor de GHRH-arginine-test zijn afhankelijk van de BMI (Corneli et al). Gesproken wordt van GH-deficiëntie indien:

BMI <25: GH piek < 34,5 mU/L

BMI 25-30: GH piek < 24 mU/L

BMI >30: GH piek < 12 mU/L

De werkzaamheid van de behandeling dient tenminste eenmaal per twee jaar te worden beoordeeld.

