

GROEIHORMOONBEHANDELING NA HEMATOPOIETISCHE STAMCELTRANSPLANTATIE

RICHTLIJN opgesteld door de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, bedoeld voor kinderarts-endocrinologen

Vastgesteld 10-06-2016

INLEIDING

Het doel van de behandeling is het beperken van het verlies aan lengte-SDS na hematopoietische stamceltransplantatie (SCT).

Bij de conditionering voor hematopoietische stamceltransplantatie (SCT) wordt gebruik gemaakt van hoge doses cytostatica, veelal in combinatie met totale lichaamsbestraling (TBI) (laatste jaren in Nederland steeds minder toegepast). Deze zeer intensieve behandeling heeft een grote endocriene toxiciteit, waarbij vooral de gonaden en de schildklier worden aangedaan. Bij kinderen treedt daarnaast afbuiging van de groei op, wat resulteert in een verminderde eindlengte (gemiddeld ongeveer 1.5 SDS onder de lengte bij transplantatie, individuele gevallen > 3 SDS verlies). Een belangrijke bijdrage aan het verlies in lengte-SDS wordt geleverd door de zeer beperkte pubertaire groeisput. De groeivertraging wordt vooral gezien na totale lichaamsbestraling, maar ook na conditionering met alleen cytostatica (bijvoorbeeld de combinatie busulfan en cyclofosfamide) kan de groei in een klein aantal gevallen ernstig gestoord zijn.

De gestoorde groei wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt door schade aan de epifyse groeischijven. De mate van schade aan de groeischijf verschilt per individu en is een belangrijke determinant van de ernst van de groeistoornis. Daarnaast is bij een belangrijk deel van de patiënten de groeihormoonsecretie gestoord, waarbij zowel klassieke groeihormoon-deficiëntie (GHD) als neurosecretoire dysfunctie (NSD) worden beschreven.

INDICATIESTELLING

Kinderen met een afbuigende groei na SCT ongeacht GH-secretiestatus, komen in aanmerking voor GH-behandeling mits zij voldoen aan een aantal voorwaarden.

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 (een relatieve contra-indicatie (niet bewezen) vormt een genetisch verhoogd risico op tumoren, zoals bij Li Fraumeni en Fanconi anemie).
- Een botleeftijd <13 jaar bij meisjes en <15 jaar bij jongens.

BEHANDELING

Groeihormoonbehandeling starten met een dosis van 1,4 mg/m² (0,033 mg/kg/dag), toegediend via subcutane injecties 's avonds voor het slapen.

FOLLOW-UP

Hoofdbehandelaar is de kinderarts-endocrinoloog (zie Richtlijn GH-behandeling bij kinderen). Zoals gebruikelijk bij alle kinderen die worden behandeld met GH zullen ook de kinderen met kleine lengte na SCT bij de start en vervolgens elke 3 à 4 maanden op de polikliniek worden gecontroleerd, waarbij minimaal het volgende zal worden verricht:

Elke 3 à 4 maanden:

- anamnese
- lichamelijk onderzoek met controle van spuitplaatsen
- lengtemeting (m.b.v. een gestandaardiseerde Harpenden stadiometer)
- gewichtsmeting (m.b.v. een gestandaardiseerde weegschaal)
- beoordeling puberteitsstadium (volgens Tanner score, inclusief testisvolume) bij jongens >9 jaar en meisjes >8
- bloeddrukmeting
- IGF-I en IGFBP3 bepaling 3 maanden na start

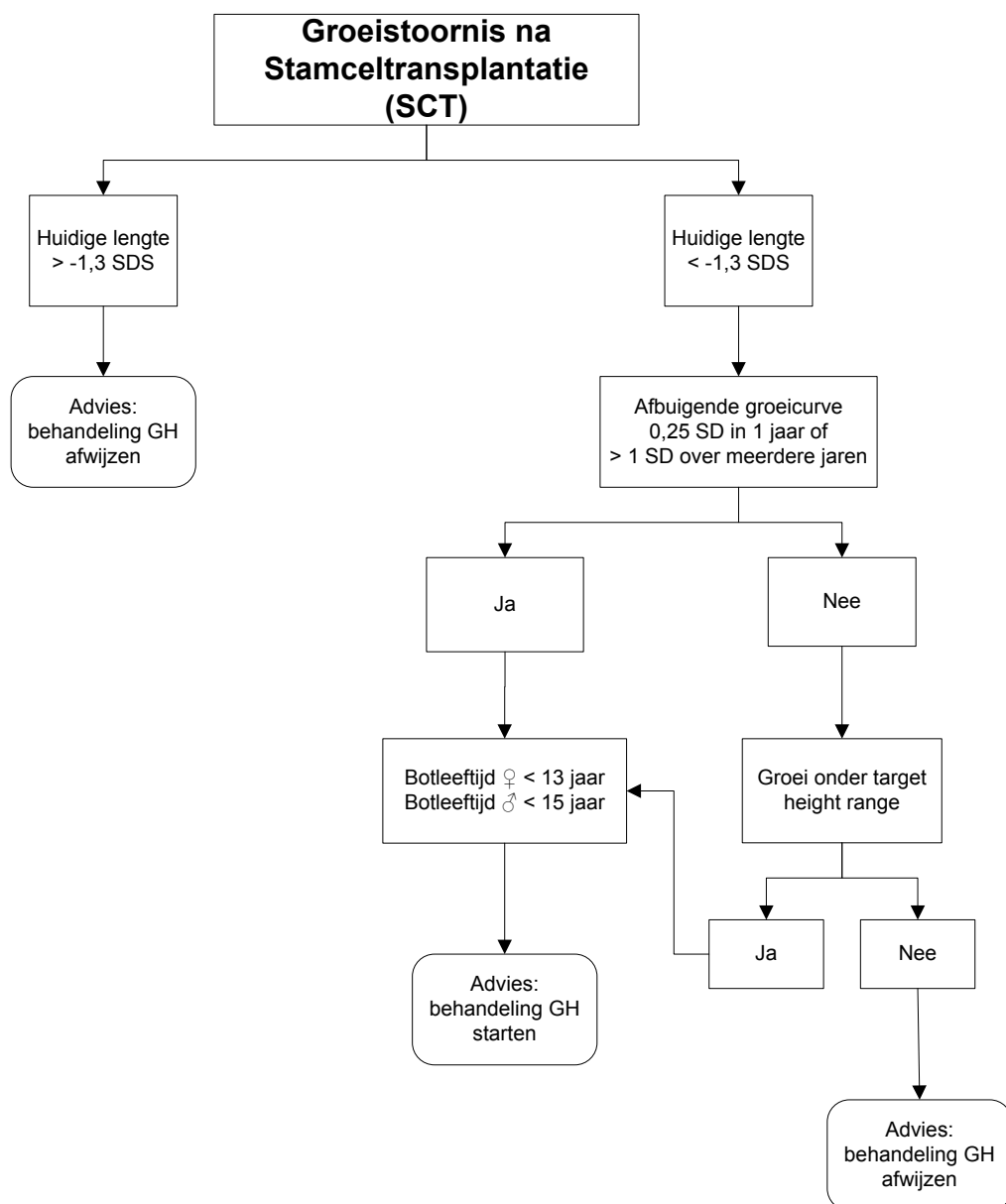
Plus elke 12 maanden:

- IGF-I en IGFBP3 bepaling

Evaluatie behandeling eerste jaar

Er is sprake van een positieve respons als de lengte-SDS niet verder afneemt (normalisatie van de groeisnelheid). Tijdens de behandeling dient gestreefd te worden naar IGF-I waarden die niet boven +2 SDS uitkomen. Indien IGF-I stijgt tot > +2SDS, dient de dosis verlaagd te worden.

BESLISBOOM AANVRAAG GH-BEHANDELING, SCT



REFERENTIES

1. Cohen A, Rovelli A, Bakker B, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood* 1999;93:4109-15.
2. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB et al. Patterns of growth and body proportions after total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Pediatr Res*. 2006;59(2): 259-64.
3. Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, et al. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1049-56.
4. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br.J.Haematol*. 2002;118(1):58-66.
5. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA et al. Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood *Blood*. 2005;105:1348-1354
6. Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J et al. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2): 205-10.
7. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB et al. Growth hormone (GH) secretion and response to GH therapy after total-body irradiation and haematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4): 589-97
8. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363(9418):1346-53.
9. Isfan F, Kanold J, Merlin E, Contet A, et al. Growth hormone treatment impact on growth rate and final height of patients who received HSCT with TBI or/and cranial irradiation in childhood: a report from the French Leukaemia Long-Term Follow-Up Study (LEA). *Bone Marrow Transplant*. 2012 May;47(5):684-93.
10. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:167-77.
11. Woodmansee WW, Zimmermann AG, Child AJ, Rong Q, Erfurth EM, Beck-Peccoz P, Blum WF, Robinson LL. Incidence of second neoplasm in childhood cancer survivors treated with growth hormone: an analysis of GeNeSIS and HypoCCS. *Eur J Endocrinol* 2013;168:565-73. ■