RICHTLIJN BEHANDELING VAN KLEINE LENGTE BIJ HET SYNDROOM VAN TURNER

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

Vastgesteld 14-12-2012

INLEIDING

Onder het syndroom van Turner (Turner Syndroom, TS) wordt verstaan het geheel of gedeeltelijk ontbreken van één van de X-chromosomen[1]. Turner syndroom komt voor bij 1:2000 levendgeboren meisjes. Echter, ook bij fenotypische jongens kan (in mozaiekvorm) sprake zijn van het ontbreken van een X-chromosoom: het 45,X/46, XY syndroom.

Het 45,X/46,XY syndroom is een vorm van Turner syndroom en om deze reden gelden voor de behandeling met groeihormoon van jongens met het 45,X/46,XY syndroom dezelfde voorwaarden als voor meisjes met het syndroom van Turner[2,3]. In het vervolg van deze richtlijn wordt derhalve gesproken over kinderen met Turner syndroom wanneer bedoeld wordt zowel meisjes als jongens.

Doel van de behandeling is het zodanig verbeteren van de lengtegroei van kinderen met een kleine lengte door TS, dat zowel tijdens de kinderjaren als op volwassen leeftijd een sociaal acceptabele lengte wordt bereikt in vergelijking met de Nederlandse referentiewaarden betreffende normale groei[4].

DIAGNOSTIEK

Turner syndroom dient te zijn vastgesteld door middel van chromosomaal onderzoek.

Inclusiecriteria voor GH-behandeling:

- Indien de lengte SD score < -1,5 is t.o.v. de referentiewaarden voor gezonde kinderen[4]. Dus relatief grote kinderen met TS, die een voorspelde volwassen lengte hebben binnen de referentiewaarden voor gezonde kinderen, worden niet met GH behandeld. Ook bij de diagnose TS zal met het verrichten van de diagnostiek behorend bij de NVK richtlijn kleine lichaamslengte een eventueel andere oorzaak die bijdraagt aan de kleine lengte uitgesloten moeten worden vóór de start van de behandeling met GH.
- Botleeftijd < 13 jaar voor meisjes of < 15 jaar voor jongens.

Starten van GH-behandeling:

- Vanaf een leeftijd van 6,0 jaar bij een lengte SD score < -1.5 SD, liefst vóór de leeftijd van 9,0 jaar.
- Uitzondering: indien er een zeer kleine lengte bestaat (lengte SD score < -2,5 t.o.v. referentiewaarden gezonde kinderen) moet de mogelijkheid bestaan vóór de leeftijd van 6 jaar te starten met GH-behandeling, namelijk vanaf een leeftijd van 4 jaar.

BEHANDELING

- Start en onderhoudsdosis voor kinderen jonger dan 12 jaar

Er wordt gestart met een GH dosis van 1,4 mg per m² lichaamsoppervlak per dag[5], toegediend via subcutane injecties 's avonds vóór het slapen.
De totale dosis GH wordt 3 tot 6 maandelijks aangepast aan het lichaamsoppervlak.
Bij langdurig hoge IGF-I waarden is het advies om de dosis GH te verlagen, met het doel om de IGF-I waarden binnen het leeftijdsspecifieke gebied (< +2SD) te krijgen en te houden.

- Start en onderhoudsdosis voor kinderen met de leeftijd 12 jaar en ouder

Voor laat gediagnosticeerde, dus oudere kinderen met TS (leeftijd 12 jaar en ouder) met een lengte < -2,0 SD score geldt een speciale regeling. Voor hen is het mogelijk om een GH dosis van 2 mg/m² per dag voor te schrijven. Het is wetenschappelijk aangetoond dat deze hogere dosis ook leidt tot een hogere eindlengte[5]. De behandeling dient verder geheel te verlopen volgens de richtlijnen voor behandeling van kinderen met TS. Dit betekent o.a. dat voor deze kinderen dezelfde stopcriteria dienen te worden gehanteerd als bij de jongere kinderen. In de praktijk betreft dit dat ongeveer 1-2 nieuwe patiënten per jaar voor de hogere GH dosis in aanmerking zullen komen.

- Oxandrolon

Recent is aangetoond dat de groeisnelheid en de eindlengte van meisjes met het syndroom van Turner hoger is met het toevoegen van oxandrolon 0.03 mg/kg/dag aan de GH behandeling[6]. De effectiviteit is aangetoond bij meisjes die startten met oxandrolon tussen de 8 en 16 jaar. Op dit moment wordt deze

behandeling nog niet gezien als de standaardbehandeling van kleine lengte bij kinderen met TS. Mogelijk zal dit in de aankomende jaren aangepast worden en de beschikbaarheid van oxandrolon in Nederland worden verbeterd.

- Oestrogeen behandeling

Bij de meeste meisjes met TS is er sprake van ovarieel falen en moet de puberteit geïnduceerd worden met oestrogeenbehandeling. Het algemene advies is om met een lage dosis oestrogenen te starten vanaf de leeftijd van 11-12 jaar, vervolgens de dosis in de jaren daarna langzaam op te hogen tot volwassen dosis[7]. Op deze manier zal de lengtegroei niet negatief worden beïnvloed. De voorkeur gaat uit naar transdermale oestrogeen behandeling (Systen®) dan wel orale behandeling met 17 beta-oestradiol (Cetura®)[8]. Voor details betreffende oestrogeen behandeling wordt verwezen naar de Klinische Richtlijn Turner syndroom[9].

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 TS 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 de spuitplaatsen
- lengtemeting (m.b.v. een gestandaardiseerde Harpenden stadiometer)
- gewichtsmeting (m.b.v. een gestandaardiseerde weegschaal)
- beoordeling puberteitsstadium (volgens Tanner score)

Plus elke 12 maanden:

- bloedonderzoek volgens de Klinische Richtlijn Turner Syndroom waaronder schildklierfunctie en IGF-1 waarde
- bloeddrukmeting
- zithoogtemeting (m.b.v. een gestandaardiseerde zithoogtemeter)

Op indicatie of elke 2 à 3 jaar

- handfoto ter beoordeling van de botrijping

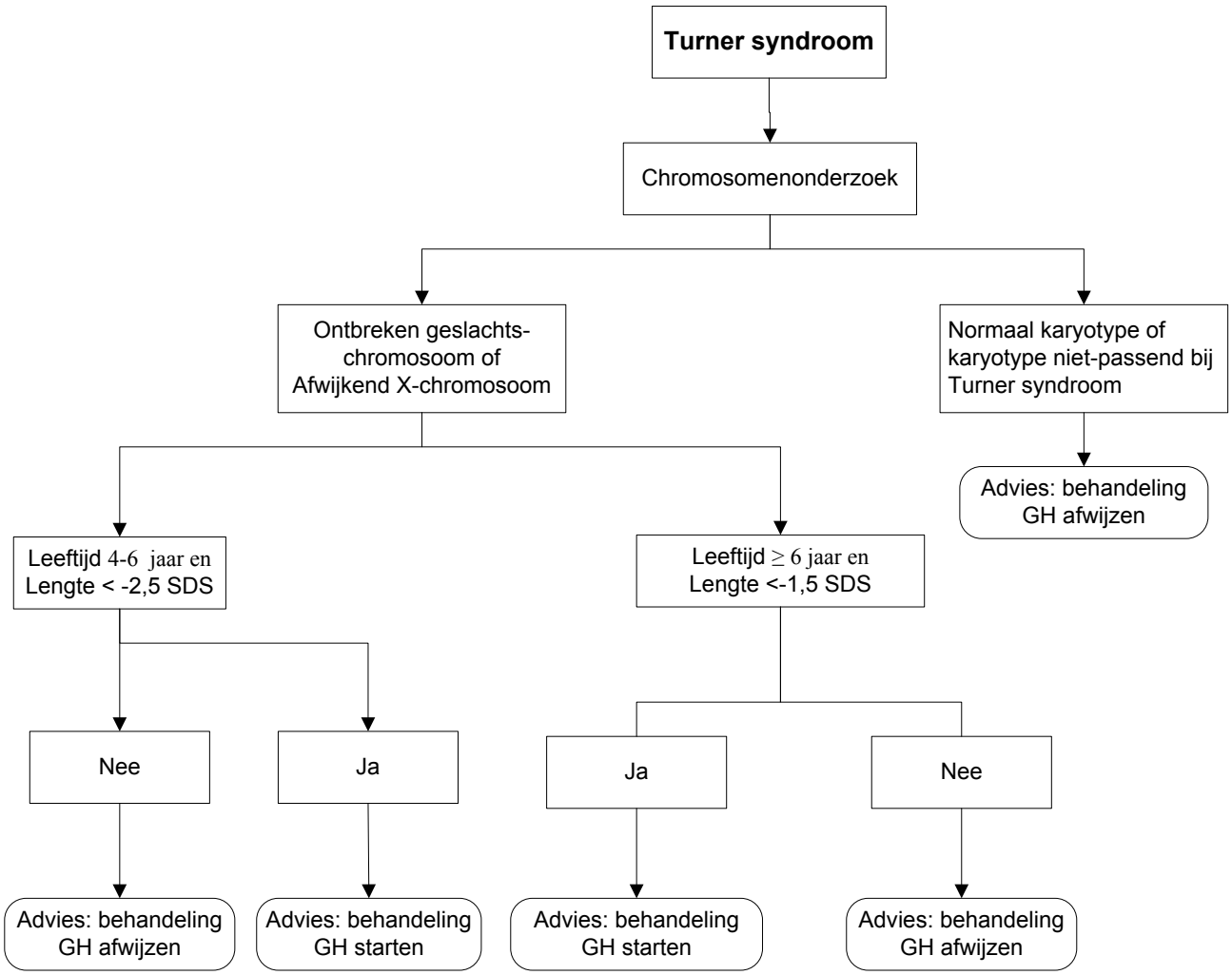
Voor een uitgebreidere beschrijving van de noodzakelijke poliklinische follow-up controles van kinderen met TS verwijzen we naar de Klinische Richtlijn Turner syndroom[9].

Staken van groeihormoonbehandeling

Als de groeisnelheid gemeten over de laatste maanden kleiner is dan 1 cm per 6 maanden (c.q. omgerekend kleiner dan 2 cm per jaar) en/of bij sluiting van de groeischijven[7,8] . Als niet spuiten vermoed wordt, moet dit probleem in de daarop volgende 6 maanden opgelost worden.

Opmerking: Het staken van de behandeling kan beter worden gedefinieerd op basis van een onvoldoende groeisnelheid dan op basis van een eindlengte. In de praktijk betekent het dat het kind met TS via behandeling met de voorgestelde dosis GH 1,4 mg/m²/dag slechts in zeer zeldzame gevallen, alleen indien de ouders de ouders zeer lang zijn, langer zal worden dan 165 cm.

BESLISBOOM AANVRAAG GH-BEHANDELING, TURNER SYNDROOM



REFERENTIES

1. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(6): E994-1003.

2. Richter-Unruh A, Knauer-Fischer S, Kaspers S, Albrecht B, Gillessen-Kaesbach G, Hauffa BP. Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. Eur J Pediatr. 2004;163(4-5):251-6.

3. College voor Zorgverzekeringen. Beoordelingsrapport somatropine (Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, Nutropinaq®, Omnitrope®, Zomacton®) bij de indicatie 45,X/46, XY syndroom. Februari 2009.

4. TNO rapport, Vijfde Landelijke Groeistudie 2010.

5. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulsma T, Stokvis-Brantsma WH, Rouwe CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SL. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:1119–1125.

6. Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Zandwijken GR, de Ridder MA, Odink RJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Stokvis-Brantsma WH, Waelkens JJ, Westerlaken C, Reeser HM, van Trotsenburg AS, Gevers EF, van Buuren S, Dejonckere PH, Hokken-Koelega AC, Otten BJ, Wit JM. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(3):1151-60.

7. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(1):10-25.

8. Mauras N, Torres-Santiago L, Taboada M, Santen R. Estrogen therapy in Turner syndrome: does the type, dose and mode of delivery matter? Pediatr Endocrinol Rev. 2012; 9 Suppl 2:718-22.

9. Klinische Richtlijn Turner Syndroom. Nederlands-Vlaams Multidisciplinair Netwerk Turner Syndroom, oktober 2012.