CONSENSUSDOCUMENT
GROEIHORMOONBEHANDELING KINDEREN IN NEDERLAND

Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

HERZIENING 11-2023

INHOUDSOPGAVE

Leeswijzer 3
Afbakening en Uitgangsvragen 3

I Inleiding 3
1. **Historie** 3
   - **a.** Menselijk groeihormoon, Stichting Kind en Groei en ziekte van Creutzfeldt-Jacob
   - **b.** Biosynthetisch groeihormoon en Adviesgroep Groeihormoon
2. **Landelijke registratie groeihormoonbehandeling (LRG)** 3
   - **a.** Achtergrond
   - **b.** Gegevens in de LRG
   - **c.** Belang van de LRG
   - **d.** Structurele bekostiging activiteiten Stichting Kind en Groei-LRG
3. **Landelijke toetsing indicatie groeihormoonbehandeling bij kinderen** 4
   - **a.** Achtergrond
   - **b.** Beoordeling start groeihormoonbehandeling
   - **c.** Beoordeling continuering groeihormoonbehandeling
   - **d.** Forum
   - **e.** Beslisschema: Beoordeling groeihormoon aanvragen
   - **f.** Doelmatigheid en kwaliteit

II Indicatiegebieden groeihormoonbehandeling bij kinderen 6

III Consensusdocumenten voor diagnostiek groeistoornissen en groeihormoonbehandeling 6
1. Richtlijn diagnostiek te kleine lichaamslengte
2. Consensusdocumenten groeihormoonbehandeling bij kinderen met een groeistoornis
3. Consensusdocumenten met positief advies groeihormoonbehandeling

IV Waarborgen kwaliteit goede zorg voor kinderen met groeihormoonbehandeling 7
1. Langetermijn veiligheid
2. Voorwaarden kwaliteit goede medische zorg bij groeihormoonbehandeling

V Praktische uitvoering aanvragen GH-behandeling 7

VI Aanbevelingen door Adviesgroep Groeihormoon 7
1. Geregistreerde kinderarts-endocrinoloog is hoofdbehandelaar
2. Landelijke toetsing indicatie groeihormoonbehandeling door Kind en Groei-LRG
3. Landelijke Registratie groeihormoonbehandeling bij kinderen door Kind en Groei-LRG
4. Landelijke toetsing en LRG horen bij elkaar
5. Hoofdbehandelaar bepaalt type groeihormoonpreparaat en toedieningssysteem
6. Therapietrouw zo goed mogelijk ondersteunen

VII Tenslotte 9

VIII Referenties en Algoritmen 9
- Referenties 9
- **Algoritme 1:** Beslisschema toetsing indicatie GH-behandeling 11
- **Algoritme 2:** Evidenced-based richtlijn Triage en Diagnostiek van Groeistoornissen bij Kinderen: stroomdiagram 12

IX Bijlage 13
- Voorwaarden GH gebruik kinderen per indicatiegebied 13

LEESWIJZER

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

Het consensusdocument betreft met name de organisatie van groeihormoonbehandeling bij kinderen in Nederland. De zorginhoudelijke aspecten worden beschreven in de behandelprotocollen per indicatie voor groeihormoonbehandeling.

AFBAKENING EN UITGANGSVRAGEN

Het consensusdocument 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 (LRG) bij Kinderen beschreven, waarin de medische gegevens zijn opgenomen van kinderen die met GH worden of in verleden werden behandeld. Ten slotte worden voorwaarden voor kwalitatief goede zorg voor kinderen met GH-behandeling 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 dit document) 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 GH uit de hypofyses en het selecteren van kinderen met een ernstige groeistoornis die met humaan GH 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 GH, heeft er in Nederland nooit een patiënt CJD gekregen door Nederlands humaan GH.

b. Biosynthetisch groeihormoon en Adviesgroep Groeihormoon

In 1986 kwam voor het eerst biosynthetisch GH op de markt en konden kinderen met een tekort aan GH weer met de behandeling starten. De kinderarts-endocrinologen en de Stichting Kind en Groei 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 te verwerven over GH-behandeling bij kinderen die een ernstige groeistoornis hebben, maar geen tekort aan GH. 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 Stichting Kind en Groei erkend als onafhankelijk expertisecentrum. Stichting Kind en Groei kreeg de opdracht GH-aanvragen voor kinderen centraal te beoordelen en zorg te dragen voor de kwaliteit. In 2018 werd de LRG geregistreerd als zelfstandige stichting: Stichting Kind en Groei-LRG. De beroepsgroep heeft zich in 2018 unaniem gesteld achter de centrale indicatiestelling voor GH-behandeling en de controle van deze indicatiestelling door onafhankelijke experts van Stichting Kind en Groei-LRG.

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 GH, comedicatie 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 GH objectief te beoordelen.

c. Belang van de LRG

De LRG is een actieve registratie. 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 worden de behandelprotocollen op een aantal punten bijgesteld (protocollen 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. Structurele bekostiging activiteiten Stichting Kind en Groei-LRG

De Stichting Kind en Groei-LRG is een landelijk erkend expertisecentrum voor de beoordeling van aanvragen voor het starten of continueren van GH-behandeling bij kinderen. In mei 2019 heeft de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) goedkeuring gegeven voor een OZP tarief voor de beoordeling van GH-behandeling, voor zowel de indicatiestelling als de jaarlijkse beoordeling. Het is een bindende beslissing voor alle zorgverzekeraars. De structurele bekostiging van de LRG is daarmee een feit. Anno 2023 bevat de LRG de gegevens van +/- 7500 kinderen. De unieke combinatie met de centrale toetsing van de indicatie GH-behandeling bij kinderen door Stichting Kind en Groei-LRG garandeert dat alle kinderen met GH-behandeling in Nederland daar bekend zijn en 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.

3. Landelijke toetsing indicatie groeihormoonbehandeling bij kinderen

a. Achtergrond

In 1997 gaf de Minister van VWS, op advies van de Ziekenfondsraad, Stichting Kind en Groei de opdracht om als onafhankelijk expertisecentrum de aanvragen voor GH-behandeling voor kinderen te beoordelen. Sindsdien beoordeelt de Stichting Kind en Groei-LRG 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-LRG behandelend artsen ten aanzien van benodigde aanvullende diagnostiek, controles en behandelopties.

b. Beoordeling start groeihormoonbehandeling

Om in aanmerking te komen voor het starten van de behandeling moet een kind aan bepaalde voorwaarden voldoen. De Stichting Kind en Groei-LRG 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 somatropine" opgesteld door het College voor Zorgverzekeringen (CVZ, thans Zorginstituut Nederland) vormt samen met de door de Adviesgroep Groeihormoon ontwikkelde consensusdocumenten de basis voor de beoordeling van de GH aanvragen, waarbij de Stichting Kind en Groei-LRG 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 GH-tests 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-LRG menen dat behandeling respectievelijk wel of niet zinvol zou zijn, worden geanonimiseerd voorgelegd aan het Forum (Algoritme 1, blz 11). Aanvragen met als indicatie zeldzame aandoening worden eerst voorgelegd aan de Commissie Zeldzame Aandoeningen (CZA).

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

c. Beoordeling continuering groeihormoonbehandeling

Jaarlijks dient door de Stichting Kind en Groei-LRG te worden geëvalueerd of een kind voldoende is gegroeid, bijwerkingen heeft gehad en de juiste GH dosis krijgt. De Stichting Kind en Groei-LRG hanteert voor het beoordelen van het effect van de behandeling de groeiresponscriteria, die door Stichting Kind en Groei-LRG ontwikkeld zijn op basis van gegevens in de database. Indien de groei minder is dan verwacht voor de leeftijd en conditie of als de groei onvoldoende is, dan zal een negatief advies worden uitgebracht (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. Commissie Zeldzame Aandoeningen

Door beschikbaarheid van beter genetisch onderzoek worden vaker genetische varianten gevonden bij kinderen met voorheen idiopathisch kleine lengte. Bij een kind met een zeer kleine lengte op basis van een zeldzame genetische aandoening zal vaker de vraag gesteld worden of het kind behandeld kan worden met GH. De kinderarts-endocrinologen van de Adviesgroep Groeihormoon kijken kritisch naar de huidige en toekomstige indicaties voor behandeling met GH. Er wordt actief gekeken naar mogelijkheden om GH efficiënt in te zetten. Deze kritische en efficiëntie manier van behandelen heeft geleid tot de discussie over het behandelen van kinderen met kleine lengte t.g.v. een zeldzame aandoening. De kinderarts-endocrinologen in NL staan open voor het opdoen van ervaring in de behandeling van kinderen met zeldzame aandoeningen. Aanvragen worden beoordeeld door de Commissie Zeldzame Aandoeningen (CZA), bestaande uit drie ervaren kinderartsen, gespecialiseerd in kinderendocrinologie.

f. Beslisschema: Beoordeling GH aanvragen

In **Algoritme 1** staat het beslisschema “Beoordelingen GH aanvragen”.

II INDICATIEGEBIEDEN GROEIHORMOONBEHANDELING 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.

De aandoeningen waarvoor GH-behandeling is toegestaan zijn:

- Groeihormoondeficiëntie
- Turner syndroom (sinds 1992)
- SHOX deficiëntie
- Chronisch nierfalen (sinds 1995)
- Te kleine lengte na SGA geboorte (te klein voor zwangerschapsduur) (sinds 2005)
- Noonan syndroom (sinds 2020)
- Prader-Willi syndroom (sinds 2002)
- *ACAN* deficiëntie
- Silver-Russell syndroom
- Kabuki syndroom
- Groeistoornis na stamceltransplantatie
- Zeldzame aandoening waarvan de werkzaamheid van GH wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel. Gehanteerd wordt de internationaal gebruikelijke definitie voor zeldzame aandoening, namelijk minder dan 1:2000 inwoners.

III CONSENSUSDOCUMENTEN VOOR DIAGNOSTIEK GROEISTOORNISSEN EN GROEIHORMOON-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. In 2018 werd de multidisciplinaire evidence-based klinische Richtlijn “Triage en Diagnostiek van Groeistoornissen bij kinderen” ontwikkeld. Deze richtlijn is een revisie van de Richtlijn “Kleine lengte” uit 2008. Een belangrijke verandering is dat de richtlijn nu van toepassing is voor alle kinderen van 0 tot 18 jaar met een kleine maar ook een grote lengte, c.q. groeiafbuiging of -versnelling. In de Richtlijn is een beslisschema opgenomen voor verwijzing van kinderen met een te kleine lengte. De criteria zijn samengevat in een stroomdiagram (Algoritme 2, blz 12).

2. Consensusdocumenten groeihormoonbehandeling bij kinderen met een groeistoornis

De Adviesgroep Groeihormoon heeft in samenwerking met Stichting Kind en Groei voor elk indicatiegebied voor GH-behandeling bij kinderen consensusdocumenten voor behandeling ontwikkeld, gebaseerd op Nederlandse en internationale studieresultaten. Deze consensusdocumenten vermelden de in- en exclusiecriteria voor GH-behandeling binnen de specifieke indicatie, de te verrichten poliklinische controles, GH dosering en stopcriteria van behandeling. De consensusdocumenten worden regelmatig geëvalueerd naar aanleiding van analyses met gegevens uit de LRG en nieuwe gegevens uit de literatuur en dan zo nodig aangevuld of herzien.

3. Consensusdocumenten GH-behandeling sectie kinderendocrinologie

- Diagnostiek en behandeling kinderen met groeihormoondeficiëntie
- GH-behandeling groeihormoondeficiëntie bij zeer jonge kinderen
- GH-behandeling kinderen met Turner syndroom
- GH-behandeling kinderen met *SHOX* deficiëntie
- GH-behandeling kinderen met chronisch nierfalen
- GH-behandeling kinderen met te kleine lengte na SGA geboorte, incl. Silver-Russell syndroom
- GH-behandeling kinderen met Noonan syndroom
- GH-behandeling kinderen met Prader-Willi syndroom
- GH-behandeling kinderen met *ACAN* deficiëntie
- GH-behandeling kinderen met Kabuki syndroom
- GH-behandeling na hematopoetische stam celtransplantatie
- GH-behandeling kinderen met een zeldzame aandoening
- IGF-I Generatietest in de diagnostiek van GH ongevoeligheid

IV WAARBORGEN KWALITEIT GOEDE ZORG VOOR KINDEREN MET GROEIHORMOON-BEHANDELING

1. Lange termijn veiligheid

Het is zeer belangrijk dat kinderen alleen met GH behandeld worden indien zij echt baat hebben bij de 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 lange termijn veiligheid van de behandeling essentieel; de eerste kinderen kregen vanaf 1986 biosynthetisch GH, dus de langste ervaring is nu pas +/- 35 jaar. Juiste indicatiestelling en controle op de behandeling zijn daarom essentieel.

2. Voorwaarden kwaliteit goede medische zorg bij groeihormoonbehandeling

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. onafhankelijke indicatiestelling en controle van effectiviteit door Stichting Kind en Groei-LRG
3. Behandeling vindt plaats door een geregistreerde kinderarts-endocrinoloog of kinderarts-nefroloog in geval van CNI
4. Tijdens behandeling worden effectiviteit en veiligheid landelijk geregistreerd en zowel op individueel als op groepsniveau door experts geëvalueerd
5. Optimaal toedieningssysteem en goede instructie van wijze van toedienen

V PRAKTISCHE UITVOERING AANVRAGEN GROEIHORMOONBEHANDELING

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-LRG worden gezonden, in geval van de startaanvraag dient ook een kopie van de groeicurve te worden meegestuurd en de uitslag van genetisch onderzoek indien van toepassing.

VI AANBEVELINGEN DOOR ADVIESGROEP GROEIHORMOON

1. Geregistreerde kinderarts-endocrinoloog is hoofdbehandelaar

De Adviesgroep Groeihormoon 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 CNI 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-LRG.

Indien een aangevraagde GH-behandeling positief is beoordeeld door Stichting Kind en Groei-LRG, 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 groeihormoonbehandeling door Kind en Groei-LRG
De diagnostiek van groeistoornissen en de indicatiestelling voor GH-behandeling bij kinderen is complex. Daarom zijn de leden van de Adviesgroep Groeihormoon unaniem van mening dat Stichting Kind en Groei-LRG 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-LRG wordt gezien als essentieel onderdeel van kwalitatief goed medisch handelen.

3. Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling bij kinderen (LRG) door Kind en Groei-LRG
De Adviesgroep Groeihormoon is van mening dat de medische gegevens van alle kinderen die met GH worden behandeld moeten worden geregistreerd in de database van de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG). Alle bij de behandeling betrokken kinderartsen dienen de medische gegevens te sturen naar Stichting Kind en Groei-LRG. De Adviesgroep Groeihormoon 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 de ontwikkeling van consensusdocumenten, 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 Groeihormoon is van mening dat de beoordelingen door Stichting Kind en Groei-LRG 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 >25 jaar haar waarde heeft bewezen. De continue evaluatie van de effectiviteit en bijstelling van de consensusdocumenten zorgt voor een hoge standaard van zorg. Tevens wordt hiermee doelmatig gebruik van GH bij kinderen bereikt.

5. Hoofdbehandelaar bepaalt type groeihormoonpreparaat en toedieningssysteem
De Adviesgroep Groeihormoon is van mening dat alleen de hoofdbehandelaar (geregistreerde kinderarts-endocrinoloog of kinderarts-nefroloog) van het kind het type GH-preparaat 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. Stichting Kind en Groei-LRG heeft geen rol in het bepalen met welk GH-preparaat de behandeling zal plaatsvinden. 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 Groeihormoon adviseert om bij goed responderende kinderen tijdens de behandeling niet te switchen van type GH-preparaat (onafhankelijk of het hier een origineel of een biosimilar preparaat betreft), tenzij daarvoor zwaarwegende redenen bestaan. Het

is aan de behandelend arts om te beslissen wat zwaarwegend is. Van belang is dat 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 Groeihormoon 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 aan 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 GH.

VII TENSLOTTE

De landelijke toetsing en registratie van GH-behandeling bij kinderen door Stichting Kind en Groei-LRG 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 als Stichting Kind en Groei-LRG een positief advies geeft en dat de veiligheid van de behandeling nauwlettend wordt gevolgd.

- De zorgverzekeraars zijn ervan verzekerd dat GH 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 worden 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

Nationaal Plan Zeldzame Ziekten NPZZ. ZonMw 10 oktober 2013

Van Dommelen, P. et al. Guideline for referring short or tall children in preventive child health care. Acta Paediatr. 2021 Apr;110(4):1231-1238

Richtlijn Triage en diagnostiek van groeistoornissen bij kinderen. NVK 2018, Revisie oktober 2019

Wit, J. et al. Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Growth Failure to the General Paediatrician. Horm Res Paediatr 2019;91:223-240

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

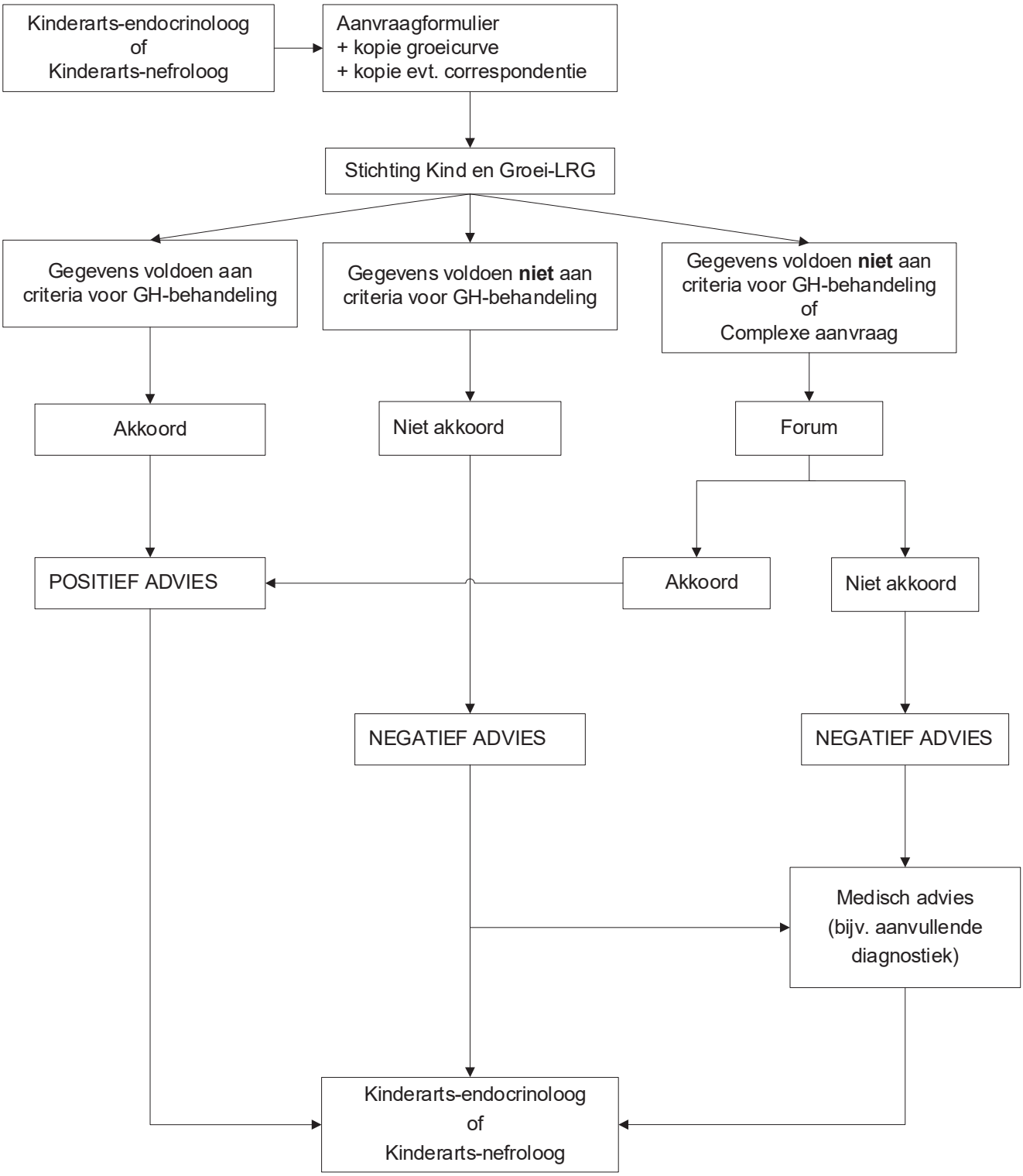
Bakker B, Oostdijk W, Geskus R, Stokvis-Brantsma-Stokvis WH, Vossen JJ, Wit JM. Growth hormone (GH) secretion and response to GH therapy after total body irradiation and haematopoietic stem cell transplantation during childhood. Clin Endocrinol 2007; 67: 589-97

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

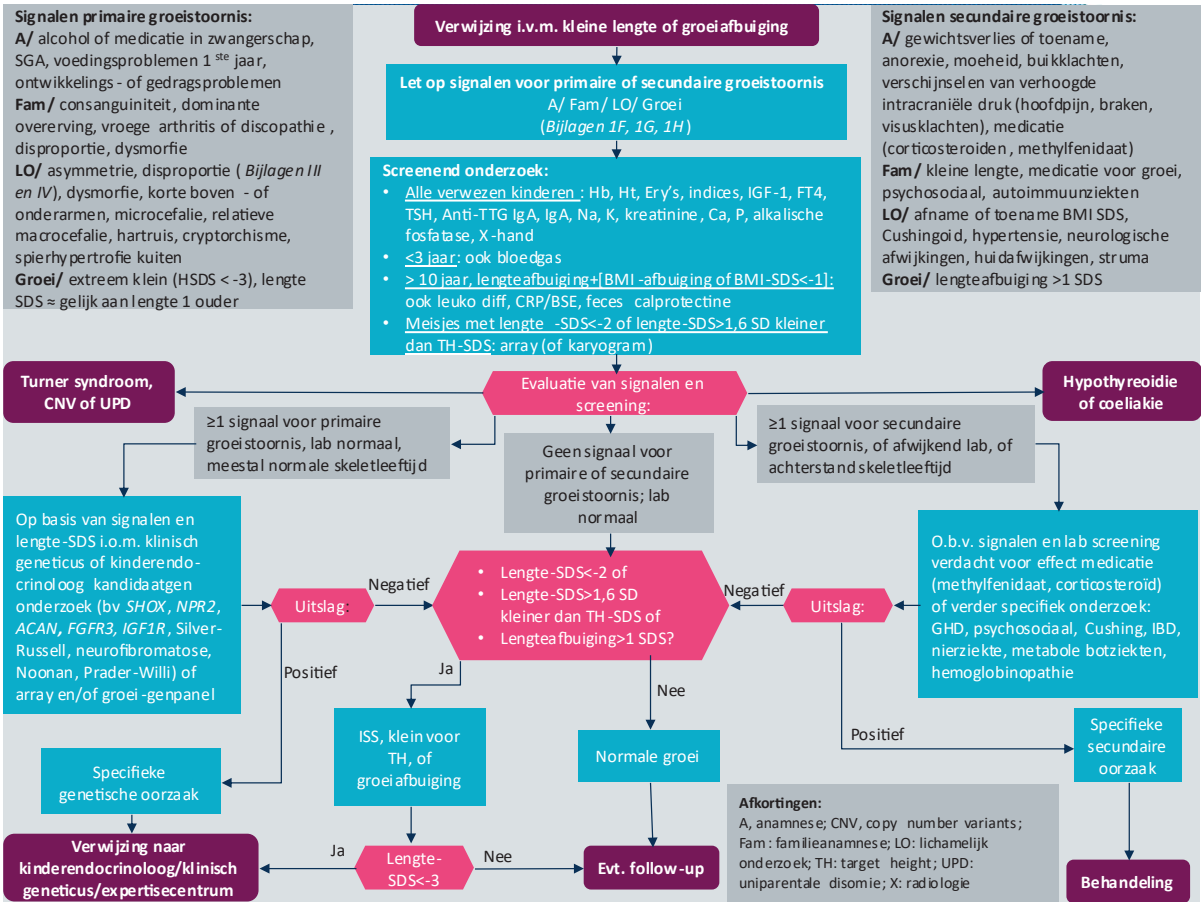
Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. Best practice & Research: Clin Endocrinol & Metabolism 2015 Jun;29(3):353-366. doi: 0.1016/j.beem.2015.01.003. Epub 2015 Feb 7. Review

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: Beslisschema verwijzing kleine lengte/groeiafbuiging



Bijlage: Voorwaarden GH gebruik kinderen per indicatiegebied

Consensusdocumenten aanspraak somatropine

1. Kinderen met groeistoornissen door groeihormoondeficiëntie

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:

- Lengtegroeiachterstand (lengte SDS <-2 SDS en/of >1.6 SDS onder TH) en/of afbuigende groeicurve (afname lengte >0.5 SDS, tenzij andere verklaring zoals prepubertaire groeivertraging).
- Laag serum IGF-I voor leeftijd, geslacht en puberteitsstaium.
- Een vertraagde skeletrijping.
- Uitsluiting van andere oorzaken van groeiachterstand dan een tekort aan GH.
- Tekort aan GH volgens de hieronder beschreven categorieën na uitvoeren van 2 verschillende provocatietests, waarbij soms voorbehandeling met geslachtshormonen ('priming') dient te worden toegepast.

Op grond van het laatste criterium kunnen vervolgens zeven categorieën worden onderscheiden naar de mate van waarschijnlijkheid voor het bestaan van een GH-deficiëntie:

Categorie	Resultaat GH test			Waarschijnlijkheid GHD	Indicatie GH Rx
	GH piek (mE/L)		IGF-1 SDS		
1	<5 mE/L	én	< -2	Zeker	Ja
2	<10 mE/L	én	< 0	Vrijwel zeker	Ja
3	<10 mE/L 10-20 mE/L	én én	> 0 < 0	Waarschijnlijk partiëel	Ja
4	10-20 mE/L 20-30 mE/L	én én	> 0 < -2	Mogelijk partiëel	Ja
5	20-30 mE/L	én	-2 tot 0	Weinig waarschijnlijk	Nee*
6	> 20 mE/L	én	> 0	Onwaarschijnlijk	Nee
7	> 30 mE/L	én	< -2	Geen	Nee**

* behandeling alleen aangewezen in geval van zeer sterke klinische aanwijzingen voor GHD.

** behandeling alleen aangewezen bij positieve respons in IGF-1 generatietest (zie sectieleidraad van de Adviesgroep Groeihormoon).

Bij pasgeborenen wordt de diagnose gesteld in overeenstemming met het consensusdocument endocriene evaluatie GH/IGF-1 as in het eerste levensjaar" 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.

2. Syndroom van Turner

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:

- Er is sprake van een genetisch bewezen (pathogene variant) syndroom van Turner.
- Huidige lengte < -1,5 SDS op de Nederlandse groeicurve
- Leeftijd minimaal 6 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, namelijk vanaf een leeftijd van 4 jaar.

3. *SHOX* deficiëntie

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:

- 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 op de Nederlandse groeicurve
- Leeftijd minimaal 6 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, namelijk vanaf een leeftijd van 4 jaar.
- Skeletleeftijd (G&P) ≤ 13 jaar bij meisjes en ≤ 15 jaar bij jongens.
- Er is geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon.

4. Chronisch nierfalen

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:
- 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 ≥ 0,25.
- De lengte is minimaal 1 SD onder de target height.

5. 'Small for Gestational Age' (SGA)

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:
- Geboortelengte en/of geboortegewicht < - 2,0 SDS voor de zwangerschapsduur.
- Huidige lengte is < -2,5 SDS op de Nederlandse groeicurve.
- De lengte is minimaal 1 SD onder de target height.
- Geen tekenen van inhaalgroei in het voorgaande jaar (delta height SDS lager of gelijk aan 0 SDS, bij prepubertaire kinderen)
- Leeftijd ≥4 jaar.
- Skeletleeftijd (G&P) ≤ 13 jaar bij meisjes en ≤ 15 jaar bij jongens.
- Geen andere oorzaak voor groeivertraging na aanvullende diagnostiek conform de NVK richtlijn kleine lengte.

6. Noonan syndroom

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:
- Er is sprake van een genetisch bewezen (pathogene variant) Noonan syndroom (NS), NS-multiple Lentigines, NS-Loose Anagen Hair of Cardio-Facio-Cutaan syndroom.
- Leeftijd minimaal 4 jaar
- De huidige lengte is < -2,5 SDS op de Nederlandse groeicurve.
- De lengte is minimaal 1 SD onder de target height bij een de novo mutatie.
- Skeletleeftijd (G&P) ≤ 13 jaar bij meisjes en ≤ 15 jaar bij jongens.
- Er is geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon.

7. Syndroom van Prader-Willi

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:
- Er is sprake van een genetisch bewezen (pathogene variant) syndroom van Prader-Willi.
- BMI <+3 SDS.
- Ernstige slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen zijn uitgesloten middels een polysomnografie-onderzoek.
- Bij een scoliose van >15° heeft een evaluatie door een orthopedisch chirurg plaatsgevonden.

8. *ACAN* deficiëntie

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:
- Er is sprake van een genetisch bewezen (pathogene variant) *ACAN* deficiëntie
- Leeftijd minimaal 4 jaar
- Huidige lengte < -2,5 SDS op de Nederlandse groeicurve en/of verwachte eindlengte <-2,5 SDS en/of aangedane ouder met lengte <-2,5 SDS
- Skeletleeftijd (G&P) ≤ 13 jaar bij meisjes en ≤ 15 jaar bij jongens.
- Geen andere oorzaak voor groeivertraging na aanvullende diagnostiek conform de NVK richtlijn

kleine lengte.
- Er is geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon.

9. Silver-Russell syndroom
Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:
- Er is sprake van het Silver-Russell syndroom (SRS) al dan niet genetisch bevestigd. Klinisch SRS o.b.v. het Netchine-Harbinson Clinical Scoring System.
- Geboortelengte en/of geboortegewicht < - 2,0 SDS voor de zwangerschapsduur.
- Huidige lengte is < -2,5 SDS op de Nederlandse groeicurve.
- De lengte is minimaal 1 SD onder de target height.
- Geen tekenen van inhaalgroei in het voorgaande jaar (delta height SDS lager of gelijk aan 0 SDS, bij prepubertaire kinderen)
- Leeftijd ≥4 jaar.
- Skeletleeftijd (G&P) ≤ 13 jaar bij meisjes en ≤ 15 jaar bij jongens.
- Geen andere oorzaak voor groeivertraging na aanvullende diagnostiek conform de NVK richtlijn kleine lengte.

Uitzondering vóór leeftijd 4 jaar
- Zeer kleine lengte <-3 SDS met relatief groot hoofd (relatieve macrocefalie: hoofdomtrek >1,5 SDS boven de lengte SDS) waardoor disbalans met vertraagde psychomotore ontwikkeling
  OF
- Ernstige voedingsproblemen of (verdenking op) nachtelijke hypoglycaemieen.

10. Kabuki syndroom
- Aangetoonde KS-mutatie, dus een bewezen mutatie in het *KMT2D-gen* of het *KDM6A-gen.*
- Een botleeftijd (G&P) ≤13 jaar bij meisjes en ≤15 jaar bij jongens.
- Leeftijd ≥4 jaar.
- Kleine lengte < -2.5 SDS en/of obesitas volgens de definitie van de SKMS richtlijn: behandeling van kinderen met obesitas.
- Geen andere oorzaak voor groeivertraging na aanvullende diagnostiek conform de NVK richtlijn kleine lengte.
- Er is geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon.

11. Groeistoornis na stamceltransplantatie
Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:
- Minimaal twee jaar na SCT.
- Huidige lengte < -1,3 SDS op de Nederlandse groeicurve
- 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).
- Skeletleeftijd (G&P) ≤ 13 jaar bij meisjes en ≤ 15 jaar bij jongens.
- Geen andere oorzaak voor groeivertraging na aanvullende diagnostiek conform de NVK richtlijn kleine lengte.
- Er is geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon.

12. Groeihormoonbehandeling bij kinderen met een zeldzame aandoening
GH behandeling is een dure en intensieve behandeling. De kinderarts-endocrinologen van de AGH kijken kritisch naar de huidige en toekomstige indicaties voor behandeling met groeihormoon. Er wordt actief gekeken naar mogelijkheden om GH efficiënt in te zetten. Deze kritische en efficiëntie manier van behandelen heeft geleid tot de discussie over het behandelen van kinderen met kleine lengte t.g.v. een zeldzame aandoening. Men staat open voor het opdoen van ervaring in behandeling van kinderen met zeldzame aandoeningen, mits aan een aantal voorwaarden wordt voldaan.

Voldaan moet worden aan alle onderstaande criteria:

- De aandoening is zeldzaam (<1:2000).
- De indicatie voor GH behandeling bij deze aandoening is niet of niet afwijzend beoordeeld door de EMA.
- Er is sprake van zeer kleine lengte (< -2,5 SDS) op basis van lengte naar leeftijd, geslacht en etniciteit.
- De lengte is minimaal 1 SD onder de target height bij een de novo mutatie of er is sprake van een aandoening waarvan in de literatuur beschreven is dat de puberteitsgroeispurt beperkt is, waardoor de verwachte eindlengte < -2,5 SDS is of er is sprake van een aangedane ouder met een lengte <-2,5 SDS.
- Indien geen ziektespecifieke groeicurve beschikbaar is, wordt de Nederlandse groeicurve als referentie gebruikt.
- Skeletleeftijd (G&P) ≤ 13 jaar bij meisjes en ≤ 15 jaar bij jongens.
- Als er literatuur is, dan laat dit aanwijzingen zien voor een significant effect van GH-behandeling
- Er is geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon.
- NB Als de patiënt voldoet aan de criteria voor GH behandeling bij SGA zonder inhaalgroei dan gelden de criteria van de SGA document

Voor alle indicaties geldt dat de werkzaamheid van de behandeling jaarlijks dient te worden beoordeeld.