

Evaluatie groeihormoon-IGF-I as in het eerste levensjaar

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

Vastgesteld: juni 2001, laatste revisie 26 mei 2024

Consensusdocument voor diagnostiek en behandeling van groeihormoon deficiëntie in het eerste levensjaar bij kinderen met verdenking op hypothalame/hypofysaire uitval.

Inhoudsopgave

- 1. Groeihormoon**
 - 1.1 Inleiding
 - 1.1.1 Normaalwaarden groeihormoon en IGF-I
 - 1.1.2 Stimulatietesten
 - 1.2 Diagnostiek
 - 1.2.1 Indicaties en criteria voor verder onderzoek
 - 1.2.2 IGF-I en IGFBP-3
 - 1.2.3 Random groeihormoon bepalingen
 - 1.2.4 Groeihormoon stimulatietesten
 - 1.3 Behandeling
 - 1.4 Follow-up
 - 1.5 Samenvatting / Beslisboom
 - 1.6 Verantwoording

Bijlage: toxiciteit van benzylalcohol in groeihormoonpreparaten

1. Groeihormoon

1.1 Inleiding

In de literatuur zijn weinig leeftijdsgerelateerde normaalwaarden voorhanden wat betreft de spontane groeihormoonsecretie in de leeftijd tot één jaar. Studies beschrijven heterogene groepen waarin zowel à terme, premature als dysmature kinderen geïnccludeerd zijn. Uit enkele studies is duidelijk geworden dat er aanzienlijke verschillen bestaan in de spontane groeihormoonsecretie bij à terme, premature en dysmature kinderen.

Wat betreft de groeihormoonstimulatietesten bestaan er nog minder gegevens over deze leeftijdsgroep. Met betrekking tot de in Nederland meest gebruikte tests (Clonidine en Arginine) zijn vrijwel geen studies bekend die de waarde hiervan in deze leeftijdsgroep hebben onderzocht. Toch worden deze tests ook in deze leeftijdsgroep gebruikt.

1.1.1 Normaalwaarden groeihormoon en IGF-I

Het is bekend dat de serum groeihormoon (GH) waarden bij à terme neonaten en jonge zuigelingen gemiddeld hoger liggen dan bij oudere kinderen (1-6). Behoudens de eerste 3-4 weken na de geboorte, hebben random GH bepalingen weinig toegevoegde waarde.

Random GH waarden stijgen tot dag 2 en blijven hoog tot dag 5 postpartum. Deze hoge waarden nemen geleidelijk af in de eerste maanden postpartum en zijn vergelijkbaar met oudere kinderen vanaf de leeftijd van 1-2 maanden. Vanaf 3 maanden postpartum ontstaat een dag-nacht ritme met hogere waarden 's nachts. Variabiliteit in GH assays maakt vergelijking tussen verschillende studies moeilijk, maar de hiervoor genoemde trend is altijd zichtbaar.

Miller et al. bijvoorbeeld bestudeerden 14 à terme neonaten en deden hierbij GH bepalingen à 30 minuten gedurende twaalf uur. Zij bestudeerden hierbij een vroege groep (gemiddeld 28 uur oud) en een late groep (gemiddeld 75 uur oud). De GH-pulsfrequentie was significant groter in de vroege groep. Tevens was de maximale pulse amplitude in de vroege groep groter dan in de late groep. De gemiddelde GH-waarde was ruim 60 mU/l in de vroege groep en 40 mU/l in de late groep (5). Ook De Zegher et al. zagen een versterkte pulsatiele GH-afgifte en gemiddeld 2x frequentere pieken dan bij oudere kinderen.

De halfwaardetijd van GH lijkt bij neonaten hetzelfde als bij oudere kinderen, nl 18 minuten (4). Op dag 5 postpartum worden random gemiddelde groeihormoonwaarden van 55-65 mU/l gevonden en op de leeftijd van 1 maand van ongeveer 18 mU/l (1,2). Bozzola et al. gebruikten bij dezelfde groepen kinderen tevens bio-assays op GH. Deze assays lieten een zelfde beeld zien, waaruit geconcludeerd mag worden, dat de hoge GH waarden bio-actief GH betreffen (2).

Binder et al. lieten zien dat in de eerste week postpartum een random afgenomen GH een hoge sensitiviteit (100%) en specificiteit (98%) heeft ten aanzien van de diagnose groeihormoondeficiëntie (GHD) (GH <20 mU/l). Hiervoor gebruikten zij materiaal van de neonatale screeningskaarten. Het betrof hier pasgeborenen met klinische en biochemische kenmerken van hypothalamische/hypofysaire deficiëntie en een afwijkende MRI. Gesteld wordt dat in deze groep een GH waarde van <20 mU/l in de eerste levensweek al voldoende is om de diagnose GHD te stellen (6).

Deze studie werd 10 jaar later herhaald en bevestigde de afkapwaarde van 20 mU/l als passend bij GHD (mediane GH waarde van 11.7 (range 3.3-35.4) mU/l; sensitiviteit 90% en specificiteit 98.7%) (7). Daarnaast werd prospectief GH gemeten in neonatale screeningskaarten in gezonde prematuur geboren neonaten (zwangerschapsduur tussen 34 en 36.9 weken). Deze gezonde prematuren hadden iets hogere GH waarden (95^e referentie interval 22.8-141.3 mU/l; mediaan 60.9 mU/l) met een ondergrens van het referentie interval die 1.8 mU/l hoger was vergeleken met a terme pasgeborenen. Dezelfde GH grenswaarde van <20 mU/l kan dus in deze groep worden aangehouden als passend bij GHD.

Een retrospectieve studie uit 2020 bij opgenomen premature en a terme neonaten liet zien dat een GH serumwaarde van <13.5 mU/l een 100% sensitiviteit en 83% specificiteit voor de diagnose GHD heeft (8). Indicaties voor GH bepaling waren hypoglycaemie, afwijkingen op de MRI, micropenis en verlengde icterus. Er werd geen onderscheid tussen de premature en a terme neonaten gemaakt.

Diverse studies beschrijven postpartum lage IGF-I spiegels, die geleidelijk toenemen. Miller et al. vonden gemiddelde IGF-I waarden van 2.3 nmol/l in de vroege groep van gemiddeld 28 uur oud en 4.3 nmol/l in de late groep van gemiddeld 75 uur oud. Ditzelfde beeld wordt in andere studies ook gevonden en wordt wel omschreven als een “GH resistentie bij foetus en neonaat”. De waarde van IGF-I metingen als diagnosticum wordt in deze leeftijdscategorie om voornoemde reden laag geacht.

De Jong et al. vonden op de leeftijd van 3 maanden en 1 jaar gemiddelde IGF-I waarden van respectievelijk 7.7 (3.7-14.4) nmol/l (mediaan $\pm$ 2 SD) en 6.8 (2.0-19.0) nmol/l. IGF-I waarden tonen een significante positieve associatie met lengte en gewichtstoename, alsmede vetmassa, BMI en hoofdomtrek (9). Kinderen die SGA geboren zijn, hebben significant lagere IGF-1 waarden dan AGA geboren kinderen.

Bidlingmaier et al. vonden in de loop van het eerste jaar geleidelijk oplopende IGF-1 waarden: bij jongens van 10.1 (3.4-20.8) nmol/l (navelstreng), 10.2 (3.5-21.0) (3 mnd), 10.4 (3.6-21.3) (6 mnd), 10.6 (3.7-21.7) (9mnd) tot 10.9 (3.8-22.1) (12 mnd); bij meisjes van 7.7 (2.3-16.7) nmol/l (navelstreng), 7.8 (2.3-16.8) (3 mnd), 7.9 (2.4-17.0) (6 mnd), 8.0 (2.4-17.3) (9 mnd) tot 8.2 (2.5-17.6) (12 mnd) (16).

1.1.2. Stimulatietesten

Cornblath et al. toonden reeds in 1964 aan dat GH-afgifte bij pasgeborenen stimuleerbaar is met Insuline Tolerantie Testen ondanks de reeds hoge basale GH waarden (3). De risico's van deze test zijn algemeen bekend, zeker in deze leeftijdscategorie.

Over de waarde van growth-hormone-releasing hormone (GHRH)-testen bestaan tegenstrijdige berichten. Shimano et al. vonden een goede stimuleerbaarheid na GHRH, maar gebruikte een zeer heterogene groep kinderen (11). Lanes et al. daarentegen zagen geen toename na GHRH en schreef dit toe aan de reeds hoge basale waarde (12). GHRH is sinds 2023 niet meer beschikbaar.

Chanoine et al. deden bij een groep gezonde kinderen van 0.5 – 12 maanden oud glucagontesten en vonden daarbij geen significante oploop van het GH. Dit werd eveneens verklaard uit de zeer hoge basale GH-waarden (> 30 mU/l), die bij het begin van de testen gevonden werden (13).

Er zijn ons geen studies bekend die de sensitiviteit en specificiteit van de diverse testen op deze leeftijd hebben onderzocht. Wel zijn er meerdere studies waarin de uitslagen van

stimulatie met Arginine en Clonidine worden gegeven bij klinische tekenen van panhypopituitarisme.

In een publicatie van Wit en Van Unen wordt een groep kinderen beschreven met neonataal panhypopituitarisme, waarbij gekeken werd naar het moment van groeiafbuiging (vroeg of laat). Al deze kinderen ondergingen een ATT en een Clonidine- of slaapttest op het moment van groeiafbuiging. De hoogst gemeten GH-piek na stimulatie bedroeg 19 mU/l. Bij twee kinderen uit de “late afbuiggroep” werden testen gedaan op zeer jonge leeftijd, die op dát moment (dus vóór afbuiging) nog een goede GH-respons lieten zien. Herhaling van deze testen op het latere moment van groeiafbuiging liet een deficiënte oploop zien. Hieruit kan geconcludeerd worden dat aanvankelijk incomplete GHD mogelijk is, ook bij andere tekenen van congenitaal panhypopituitarisme, die later evolueert naar een complete GHD (14).

Probleem bij enkele andere studies is dat een slechte oploop bij de diverse testen gebruikt wordt als inclusie criterium of als bewijs voor GHD. Op basis hiervan kan niets gezegd worden over de bruikbaarheid van de testen op deze leeftijd.

Van Tijn deed bij 19 kinderen, die als congenitaal TSH-deficiëntie-syndroom uit de CHT-screening waren gekomen, een ATT op de leeftijd van 3 maanden. Hierbij werd een significant verschil gevonden tussen de gemiddelde piek-GH uitslagen tussen de kinderen met afbuigende groei op de leeftijd van 3 jaar en normale groei op leeftijd van 3 jaar. Er bestond vrijwel geen overlap tussen beide groepen (piek GH 0 – 23,4 mU/l bij groeigeretardeerde kinderen en 21,2 – 41,4 mU/l bij normaal groeiende kinderen) (15). Het IGF-I gehalte liet een significant verschil zien tussen beide groepen, maar er was grote overlap. Bij 3 kinderen werd naast de ATT ook een GHRH-test verricht. Alle drie kinderen toonden afbuigende groei. Stimulatie met GHRH liet een hoge piek GH zien bij zeer lage responsen op tijdens de ATT. Hieruit wordt geconcludeerd dat de interpretatie van de GHRH-test moeilijk is en de waarde voor de klinische praktijk waarschijnlijk klein is.

1.2 Diagnostiek

1.2.1 Indicaties en criteria voor verder onderzoek

Verdergaand onderzoek naar een mogelijke GHD dient plaats te vinden indien er klinische symptomen bestaan van een GHD of indien er andere symptomen bestaan die geassocieerd zijn met een eventuele GHD, zoals tekenen van een panhypopituitarisme.

Indicaties voor aanvullend onderzoek naar de groeihormoon-IGF-1 as:

1 of meer van de volgende criteria:

- Congenitaal TSH-deficiëntie-syndroom blijkend uit hielprikscreening
- Persisterende hypoglycaemieën (glucose <2.6 mmol/l ondanks adequate glucose intake van meer dan 10 mg/kg/minuut)
- Afbuigende lengtegroei-curve, met name na de eerste 6 levensmaanden.
- Andere klinische aanwijzingen voor panhypopituitarisme zoals micropenis, icterus prolongatus en midline defecten (schizis, hypertelorisme, congenitale blindheid of fundusafwijkingen, corpus callosum agenesie)
- Afwijkingen bij beeldvormend onderzoek van de hypothalamus/hypofyse regio

Genetische diagnostiek kan overwogen worden bij familiale vormen van GHD, panhypopituitarisme en bij anatomische afwijkingen op de MRI.

1.2.2 IGF-I en IGFBP-3

De diagnostische waarde van IGF-I bepalingen lijkt voor deze leeftijdsgroep gering als eerste screening op een GHD (zie hoofdstuk 1.1.1). Een bovengemiddeld IGF-I (>0 SDS) maakt echter een GHD minder waarschijnlijk. Daarom wordt een IGF-I bepaling wel geadviseerd.

Over de toegevoegde waarde van het bepalen van IGFBP-3 is veel gediscussieerd in de literatuur. Er is onvoldoende bewijs dat deze meting toegevoegde waarde heeft in screenend onderzoek naar GHD (17, 18), maar er zijn wel aanwijzingen dat de specificiteit van IGFBP-3 hoger is dan van IGF-1. Dit is de reden dat in richtlijn “Triage en diagnostiek van groeistoornissen bij kinderen” wordt aanbevolen om bij kinderen jonger dan 3 jaar behalve IGF-1 ook IGFBP-3 te meten tijdens de screeningsperiode (19). Ook wordt aanbevolen om bij een IGF-I waarde <0 SDS en klinische verdenking op GHD, IGF-I te herhalen in combinatie met IGFBP-3. Als de IGFBP-3 waarde zeer laag is bij een lage IGF-1 waarde, maakt dit een mutatie in het IGFALS gen meer waarschijnlijk (18).

Ook meer recente (voorlopige) data suggereren de mogelijke meerwaarde van IGFBP-3 in deze jonge groep:

- Data van de LRG van de afgelopen 20 jaar toonden bij 34 van de 45 zuigelingen met een GHD (leeftijd <1 jaar) een te laag IGFBP-3.
- Data van Ballerini et al. (poster ESPE meeting 2019) toonden de mogelijke meerwaarde van de combinatie van een random GH (<-1 SDS) + IGF-I waarde (<-1.1 SDS) of IGFBP-3 waarde (<-1.1 SDS) met een specificiteit van respectievelijk 0.97 (0.84-0.99) en 1 (0.88-1.0) (20) bij een overigens lage sensitiviteit (respectievelijk 0.5 en 0.42).

1.2.3 Random groeihormoon bepalingen

Gezien de in de literatuur genoemde hoge basale, gemiddelde en piek GH waarden in de eerste weken postpartum acht de werkgroep het zinvol als screening eerst een aantal random GH bepalingen te verrichten, bij voorkeur binnen de eerste levensdagen.

Naast de random bloedafnames zijn ook andere momenten waarop een oploep van GH verwacht mag worden (hypoglycaemie, stress, ziekte) geschikte momenten om GH bepalingen te doen. Indien bij deze afnames hoge groeihormoonwaarden gevonden worden is het onwaarschijnlijk dat er sprake is van GHD. Verdere GH stimulatietesten zijn dan niet geïndiceerd.

De meeste studies rapporteren dat de kinderen met een evidente panhypopituitarisme, waarbij tevens verdenking is op GHD, de piek GH waarden na stimulatie niet boven de 20 mU/l liggen. Het voorstel van de werkgroep is dan ook als afkapgrens voor een random serum GH waarde 20 mU/l aan te houden voor zowel de random of basale GH afnames als de piekwaarde bij een GH stimulatietest. Een voorbehoud dient gemaakt te worden voor die patiënten, waarin er zeer sterke klinische verdenking bestaat op GHD. Dit is bijvoorbeeld het

geval bij het bestaan van multiple as-afwijkingen, persisterende hypoglycaemieën ondanks adequate behandeling van een eventuele bijnierinsufficiëntie of zeer duidelijke afwijkingen in het hypofyse/hypothalamus gebied bij beeldvormend onderzoek. In deze gevallen lijkt een afkapgrens van 30 mU/l reëel.

1.2.4 Groeihormoon stimulatietesten

Het is in de literatuur onduidelijk of in deze leeftijdsgroep het primair verrichten van GH stimulatietesten nodig en wenselijk is. Naar de mening van de werkgroep kan van verdere stimulatietesten worden afgezien indien voldoende hoge “losse” GH waarden worden gevonden, zoals hierboven beschreven.

Indien er bij herhaling (meer dan 2x) suboptimale groeihormoonwaarden (< 30 mE/l) worden gevonden met blijvende verdenking op een mogelijke GHD, zal een stimulatietest dienen plaats te vinden.

Bij een random GH < 20 mU/l in combinatie met multiple as-afwijkingen kan de diagnose GHD direct gesteld worden zonder het verrichten van een stimulatietest. Afwijkingen in het hypothalaam-hypofysair gebied op de MRI kunnen bijdragen aan de diagnose.

Gezien de rapportages in enkele artikelen en de ervaring in eigen land, gaat de voorkeur daarbij uit naar een argininetest of eventueel een glucagontest. De clonidinetest wordt op deze leeftijd afgeraden vanwege het verhoogde risico op lage bloeddruk. Voor deze testen is de werkgroep van mening dat een nuchtere periode van maximaal 3 tot 4 uur voldoende is. Tot de leeftijd van ongeveer 3 maanden maakt het tijdstip van de dag niet zoveel uit, vanwege het nog ontbreken van een dag-nachtritme.

Een GH stimulatietest zal eveneens alsnog dienen te worden verricht indien er op latere leeftijd afbuiging van de groei optreedt, ondanks aanvankelijk normale GH waarden, bij een kind met andere aanwijzingen voor hypothalamus-hypofyse dysfunctie.

Indien er voldoende klinische verdenking is op GHD, zoals boven beschreven (alinea 1.2.1), acht de werkgroep het verrichten van één stimulatietest voldoende om bij een afwijkend testresultaat in aanmerking te komen voor GH verstrekking.

Als afkapgrenzen voor de piek GH concentratie na stimulatie kunnen dezelfde waarden gehanteerd worden als in paragraaf 1.2.3 vermeld.

1.3 Diagnose en Behandeling

Criteria voor GHD in het eerste jaar:

1. Klinische verdenking op GHD of panhypopituitarisme zoals hierboven beschreven.
EN
2. random GH < 20 mU/l met multiple as-afwijkingen.
OF
3. gestimuleerde GH waarde < 30 mU/l in 1 test bij duidelijke klinische verdenking.

Afwijkingen in het hypothalaam-hypofysair gebied op de MRI kunnen bijdragen aan de diagnose groeihormoondeficiëntie.

Zie tevens hoofdstuk 1.5: samenvatting/beslisboom

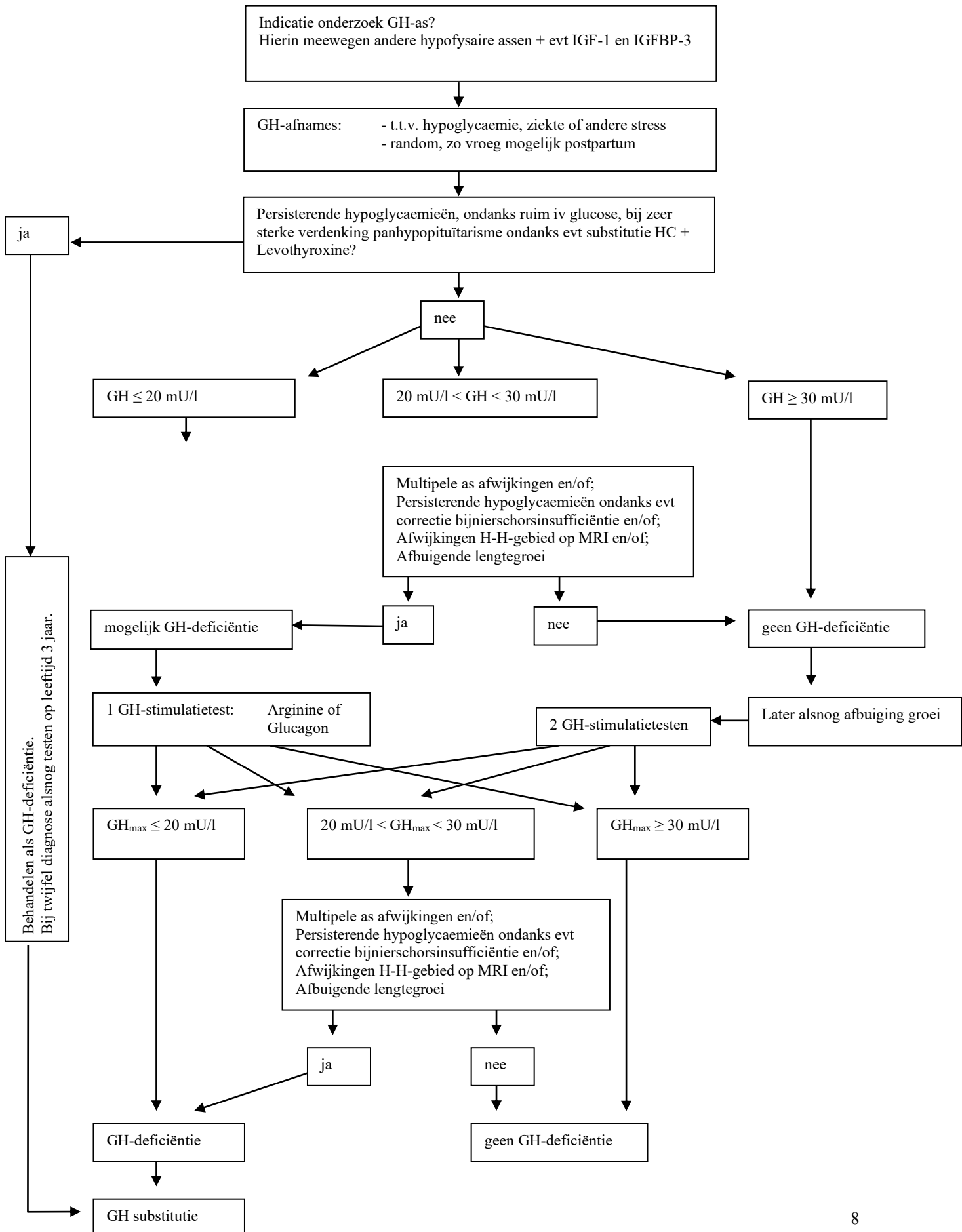
Indien voldaan is aan bovenstaande criteria bestaat er een indicatie voor GH behandeling. Gestart kan worden met een normale substitutiedosis GH van 0,7-1,0 mg/m²/dag. Belangrijk voor deze leeftijdsgroep is te realiseren dat enkele GH preparaten benzylalcohol bevatten (zie bijlage “toxiciteit van benzylalcohol in groeihormoonpreparaten”). Kinderen tot ongeveer 3 jaar kunnen benzylalcohol minder goed afbreken waardoor mogelijk toxiciteit ontstaat. De veiligheid van kleine hoeveelheden benzylalcohol is niet voldoende onderzocht bij zeer jonge kinderen. Daarom wordt geadviseerd om alleen GH preparaten zonder benzylalcohol aan kinderen jonger dan 3 jaar voor te schrijven.

Er zijn incidentele gevallen waarin het direct starten van GH noodzakelijk blijkt te zijn, zonder voorafgaande aanvullende diagnostiek (wel bij voorkeur na het afnemen van GH-samples tijdens hypoglycaemie). Hiermee wordt met name bedoeld op kinderen met persisterende hypoglycaemieën ondanks adequate substitutie met hydrocortison en thyrox. De adviesgroep is van mening dat in deze gevallen direct gestart kan worden met GH. Bij twijfel over de diagnose dient op de leeftijd van 3 jaar alsnog een GH stimulatietest plaats te vinden nadat de GH behandeling gedurende 4 weken gestaakt is.

1.4 Follow-up

Voor de follow-up van de GH behandeling wordt verwezen naar de sectie leidraad "diagnostiek en behandeling van groeihormoondeficiëntie bij kinderen".

1.5 Samenvatting / Beslisboom



1.6 Verantwoording

Referenties

1. Hawkes CP and Grimberg A. **Measuring Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-I in Infants: What is Normal?** *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 11(2): 126–146.
2. Bozzola M, Tettoni K, Locatelli F, Radetti G, Belloni C, Autelli M et al. **Postnatal variations of growth hormone bioactivity and of growth hormone-dependent factors.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(10):1068-1071.
3. Cornblath M, Parker ML, Reisner H, Forbes AE, Daughaday WH. **Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full-term infants.** *J Clin Endocrinol* 1965; 25:209-218.
4. de Zegher F, Devlieger H, Veldhuis JD. **Properties of growth hormone and prolactin hypersecretion by the human infant on the day of birth.** *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(5):1177-1181.
5. Miller JD, Esparza A, Wright NM, Garimella V, Lai J, Lester SE et al. **Spontaneous growth hormone release in term infants: changes during the first four days of life.** *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(4):1058-1062.
6. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. **Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5):2219-2226.
7. Binder G, Weber K, Rieflin N, Steinruck L, Blumenstock G, Janzen N, Franz AR. **Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn.** *Clin Endocrinol* 2020 Sep; 93(3): 305-311. DOI: 10.1111.
8. Mamilly L, Pyle-Eilola AL, Chaudhari M, Henry RK. **The utility of a random growth hormone level in determining neonatal growth hormone sufficiency.** *Clin Endocrinol* 2021 Mar; 94(3): 392-398. DOI: 10.1111.
9. de Jong M, Cranendonk A, Twisk JWR, van Weissenbruch MM. **IGF-I and relation to growth in infancy and early childhood in very-low-birth-weight infants and term born infants.** *PLOS ONE* 2017; DOI:10.1371
10. Crofton PM, Midgley PC. **Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in infants and children.** *Arch Dis Child* 2004;89:472-478.
11. Shimano S, Suzuki S, Nagashima K, Yagi H, Sakaguchi M, Kuroume T. **Growth hormone responses to growth hormone releasing factor in neonates.** *Biol Neonate* 1985; 47(6):367-370.
12. Lanes R, Nieto C, Bruguera C, Moncada G, Moret LA, Lifshitz F. **Growth hormone release in response to growth hormone-releasing hormone in term and preterm neonates.** *Biol Neonate* 1989; 56(5):252-256.
13. Chanoine JP, Rebuffat E, Kahn A, Bergmann P, Van Vliet G. **Glucose, growth hormone, cortisol, and insulin responses to glucagon injection in normal infants, aged 0.5-12 months.** *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(10):3032-3035.
14. Wit JM, van Unen H. **Growth of infants with neonatal growth hormone deficiency.** *Arch Dis Child* 1992; 67(7):920-924.
15. Van Tijn DA. **Early diagnosis of growth hormone/IGF-I deficiency in infants with congenital hypothyroidism of central origin: clues and pitfalls.** Chapter 6 in: *Neonatal screening for hypothyroidism of central origin. Early detection and follow up of hypothalamic-pituitary disorders. Thesis, Amsterdam, 2008.*
16. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J et al. **Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New**

Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5):1712-1721.

17. Kayemba-Kay's S, Epstein S, Hindmarsh P et al. **Does plasma IGF-BP3 measurement contribute to the diagnosis of growth hormone deficiency in children?** *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72(3):218-223.
18. Oostdijk W, Wit JM, Bakker B, Kamp GA, Odink RJ. **Richtlijn Triage en diagnostiek van groeistoornissen bij kinderen.** NVK Richtlijn 2018.
19. Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W; on behalf of the Dutch Working Group on Triage and Diagnosis of Growth Disorders in Children. **Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Growth Failure to the General Paediatrician.** *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):223-240.
20. Ballerini MG, Braslavsky D, Freire AV, Keselman A, Rodriquez ME, Altube M, Scaglia PA, Bergadá I, Ropelato MG. **Diagnostic value of random serum growth hormone, IGF-I and IGFBP-3 concentrations for the diagnosis of growth hormone deficiency in patients below one year of life.** Poster P1-72 ESPE 2019.

Bijlage: Toxiciteit van benzylalcohol in groeihormoonpreparaten (versie 3)

Benzylalcohol wordt gebruikt als conserveermiddel in injectiepreparaten, waaronder een aantal groeihormoonpreparaten. Jonge kinderen (tot ca. 3 jaar) kunnen benzylalcohol niet afbreken via benzoëzuur tot hippuurzuur, waardoor cumulatie kan ontstaan van vooral benzoëzuur. Door ophoping van deze stof in het centraal zenuwstelsel zijn de volgende bijwerkingen beschreven: metabole acidose, vasodilatatie, paralyse, epileptische aanvallen, ademhalingsdepressie ('gaspingsyndroom') en dood. [1]

Welke groeihormoonpreparaten op de Nederlandse markt bevatten (benzyl)alcohol?

Op 23/02/2024 zijn er 12 somatropine preparaten geregistreerd in Nederland, waarvan 3 preparaten het conserveermiddel benzylalcohol bevatten (tabel 1). Dit zijn allen lagere sterktes van 4 en 5 mg somatropine per injectie. Echter, er zijn ook lagere sterktes geregistreerd zonder benzylalcohol. Er is 1 mecasermine preparaat geregistreerd en dit preparaat bevat benzylalcohol.

Zijn deze hoeveelheden relevant bij toediening aan kinderen <1 jaar (inclusief zeer jonge zuigelingen)?

In 1982 zijn twintig premature zuigelingen overleden aan de gevolgen van benzylalcohol toxiciteit. Zij werden blootgesteld aan een dosering van 99-234 mg/kg/dag. De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend en het effect van kleinere hoeveelheden benzylalcohol is onvoldoende onderzocht. Op basis van bovenstaande hebben verschillende registratieautoriteiten uiteenlopende adviezen opgesteld omtrent de maximale dagdosering benzylalcohol bij kinderen:

- CBG: tot 3 jaar gecontraïndiceerd [1]p
- EMA: bij neonaten gecontraïndiceerd; 4 weken-3 jaar: 90 mg/kg (niet langer gebruiken dan 1 week) [1]
- FDA: 5 mg/kg [1]

Welke hoeveelheid benzylalcohol krijgen kinderen binnen via groeihormoonpreparaten? Somatropine wordt gedoseerd in de dosering 0,7-1,4 mg/m²/dag. Een neonaat heeft een lichaamsoppervlak van ongeveer 0,25 m². Bij een dosering van 1 mg/m²/dag komt dit neer op 0,25 mg somatropine per dag. Wordt hiervoor het preparaat van Omnitrope 5 mg (grootste hoeveelheid benzylalcohol) gebruikt, dan krijgt de neonaat $15/(5/0,25) = 0,75$ mg benzylalcohol per dag toegediend. Dit komt neer op 0,21 mg/kg/dag bij een gewicht van 3,5 kg. Als de dagdosering benzylalcohol per kilogram per dag op dezelfde manier wordt berekend voor iets grotere kinderen blijft deze in dezelfde orde van grootte (er wordt immers gedoseerd op lichaamsoppervlakte en de benzylalcohol wordt per kg lichaamsgewicht berekend).

De hoeveelheid benzylalcohol die kinderen binnenkrijgen via groeihormoon preparaten is dus zeer klein. Het valt binnen de grenzen die de FDA aan het gebruik van benzylalcohol bij kinderen heeft gesteld. Het is echter niet duidelijk waar de FDA de grens van 5 mg/kg op heeft gebaseerd en het CBG en de EMA hebben vanwege het ontbreken van veiligheidsgegevens van kleine hoeveelheden benzylalcohol besloten om benzylalcohol tot een leeftijd van 3 jaar te contra-indiceren. Daarnaast is voldoende keuze uit geregistreerde preparaten zonder benzylalcohol. Ook de lagere sterktes zijn zonder benzylalcohol verkrijgbaar. Op basis van deze twee argumenten (geen gegevens veiligheid kleine hoeveelheden benzylalcohol én beschikbaarheid preparaten zonder benzylalcohol) is het advies om aan kinderen tot 3 jaar de preparaten zonder benzylalcohol toe te dienen.

Conclusie

De veiligheid van kleine hoeveelheden benzylalcohol is niet voldoende onderzocht bij jonge kinderen. Er zijn voldoende geregistreerde preparaten zonder benzylalcohol. Op basis hiervan is het advies om groeihormoon preparaten zonder benzylalcohol toe te dienen aan kinderen jonger dan 3 jaar (inclusief zeer jonge zuigelingen).

Opgesteld door Dieuwertje Geel, apotheker Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (versie 1) en Jasper Bos, AIOS ziekenhuisfarmacie

[1] Willemien Lagas-de Graaf en Yechiel Hekster, Hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen: functies en toxiciteit, Pharmaceutisch Weekblad (PW) 2011;5:a1105.

[2]: CBG-MEB. Informatie voor zorgverleners: risico's van hulpstoffen. Geraadpleegd op 23 februari 2024, van <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-overgevoeligheid-en-risicogroepen/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners> Tabel 1. Groeihormoonpreparaten geregistreerd in Nederland (22/10/2019)

Tabel 1. Groeihormoonpreparaten geregistreerd in Nederland (23/02/2024)

Naam preparaat	Farmaceutische vorm	Fabrikant	Bevat alcohol?	Bevat benzylalcohol?	Concentratie	Conserveermiddel
<i>Somatropine</i>						
Genotropin 5 mg	Poeder voor injectievloeistof + solvens 1 ml	Pfizer	Nee	Nee	-	Metacresol
Genotropin 12 mg	Poeder voor injectievloeistof + solvens 1 ml	Pfizer	Nee	Nee	-	Metacresol
Genotropin GoQuick 5 mg	Poeder voor injectievloeistof + solvens 1 ml	Pfizer	Nee	Nee	-	Metacresol
Genotropin GoQuick 12 mg	Poeder voor injectievloeistof + solvens 1 ml	Pfizer	Nee	Nee	-	Metacresol
Norditropin Flexpro 5 mg	Injectievloeistof 1,5 ml	Novo Nordisk	Nee	Nee	-	Fenol
Norditropin Flexpro 10 mg	Injectievloeistof 1,5 ml	Novo Nordisk	Nee	Nee	-	Fenol
Nutropin aq 10 mg	Injectievloeistof 2 ml	Ipsen Farmaceutica	Nee	Nee	-	Fenol
Omnitrope Surepal 5 mg	Injectievloeistof 1,5 ml	Sandoz	Nee	Ja	9 mg/ml Per injectie: 13,5 mg	Benzylalcohol
Omnitrope Surepal 10 mg	Injectievloeistof 1,5 ml	Sandoz	Nee	Nee	-	Fenol
Omnitrope Surepal 15 mg	Injectievloeistof 1,5 ml	Sandoz	Nee	Nee	-	Fenol
Omnitrope 5 mg/ml	Poeder voor injectievloeistof + solvens 1 ml	Sandoz	Nee	Ja	15 mg/ml Per injectie: 15 mg	Benzylalcohol
<i>Mecasermine</i>						
Increlex 10 mg/ml	4 ml	Ipsen Pharma	Nee	Ja	9 mg/ml Per injectie: 36 mg	Benzylalcohol