

Jaarverslag 2018

Stichting Kind en Groei - LRG



Inhoud

Stichting Kind en Groei-LRG	3
Onze activiteiten in 2018	4
Beoordeling indicatiestelling en continuering groeihormoonbehandeling	4
Onderzoek	7
Personeel	12
Colofon	13

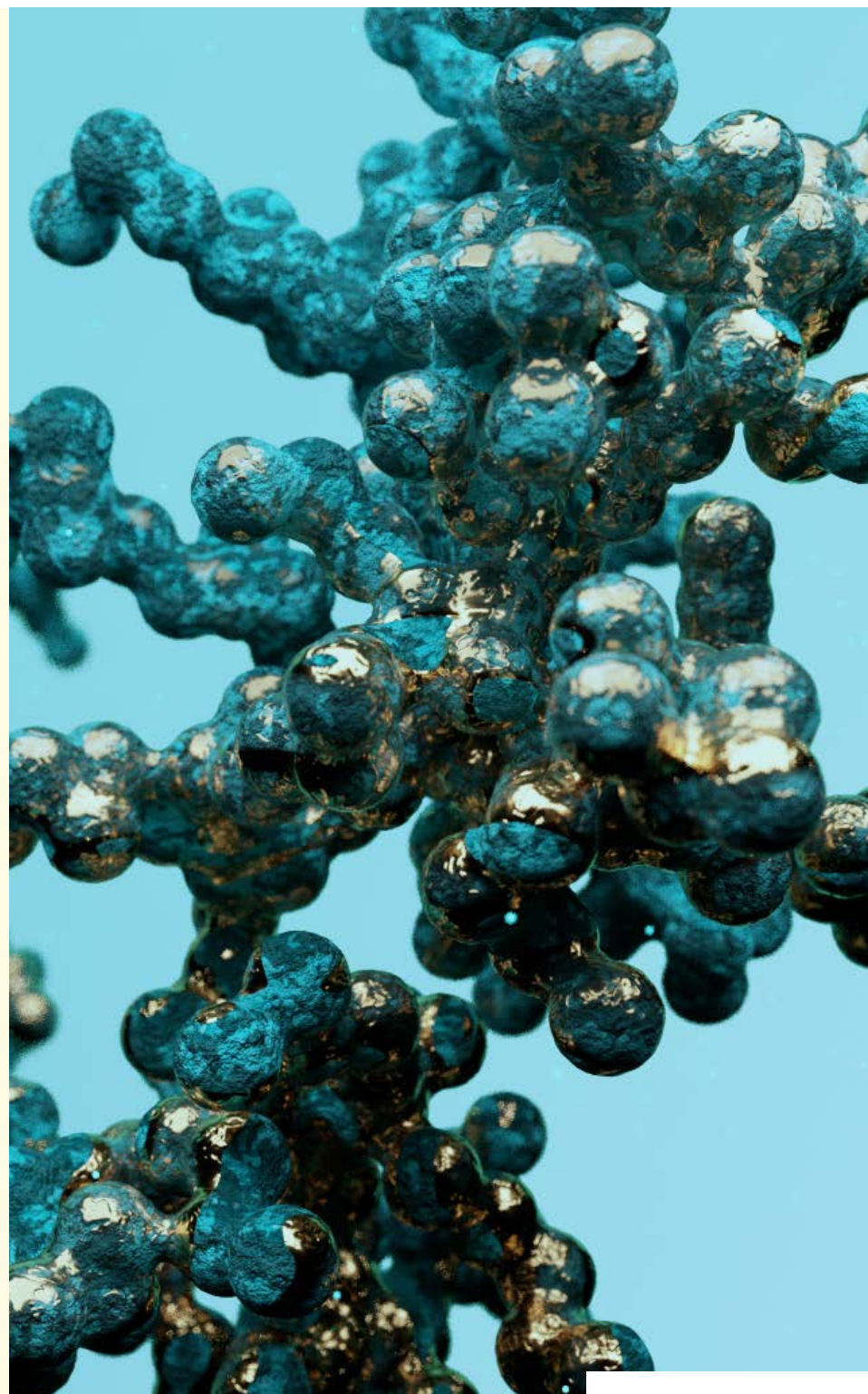


Stichting Kind en Groei-LRG

Kinderen bij wie een groeistoornis is geconstateerd kunnen, wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan, in aanmerking komen voor groeihormoonbehandeling. Stichting Kind en Groei-LRG toetst de indicatiestelling voor groeihormoonbehandeling voor kinderen in Nederland.

Een groeihormoonbehandeling bij kinderen duurt vele jaren. De effectiviteit en veiligheid van de behandeling worden jaarlijks door Stichting Kind en Groei-LRG beoordeeld. De beoordeling vindt plaats op basis van voortgangsgegevens die verzameld worden via behandelend kinderarts-endocrinologen. De stichting adviseert zo nodig de behandelaars ten aanzien van aanvullende diagnostiek en behandeling.

Daarnaast beheert Stichting Kind en Groei-LRG als enige organisatie in Nederland, en als een van de weinige in de wereld, zorgdossiers met gegevens van kinderen die met groeihormoon behandeld worden. Gegevens uit het zorgdossier worden opgenomen in de database van de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG) bij kinderen. Op deze manier ontstaat er inzicht in de korte- en langetermijneffectiviteit en -veiligheid van groeihormoonbehandeling bij kinderen.





Onze activiteiten

in 2018

Beoordeling indicatiestelling en continuering groeihormoonbehandeling

Indicatiestelling

Groeihormoonbehandeling bij kinderen wordt toegestaan onder bepaalde voorwaarden. Voor een aantal aandoeningen geldt dat de behandeling wordt vergoed door de zorgverzekeraar, indien aan de voorwaarden wordt voldaan. Deze aandoeningen zijn:

- Groeistoornissen door een tekort aan groeihormoon (groeihormoondeficiëntie, GHD)
- Groeistoornissen door slecht of niet-functionerende nieren (chronische nierinsufficiëntie, CNI)
- Te kleine lengte bij meisjes met Turner syndroom (TS)
- Te kleine lengte bij SHOX haploinsufficiëntie
- Kinderen met Prader-Willi syndroom (PWS)
- Te kleine kinderen die te klein waren bij de geboorte (Small for Gestational Age, SGA)
- Groeistoornis na een stamceltransplantatie (SCT)
- Te kleine lengte t.g.v. een zeldzame aandoening.

Onder deze laatste categorie vallen kinderen met een te kleine lengte door een zeldzame aandoening waarvan de werkzaamheid van groeihormoon bij die aandoening wetenschappelijk is onderbouwd en er voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

Aanvragen voor groeihormoonbehandeling worden ingediend door de behandelend kinderarts-endocrinoloog of kinderarts-nefroloog. Na beoordeling door Stichting Kind en Groei-LRG wordt een advies uitgebracht aan de zorgverzekeraars. De behandelend arts (de aanvrager) ontvangt een kopie van het advies. Stichting Kind en Groei-LRG bracht in 2018 startadviezen uit voor alle zorgverzekeraars met uitzondering van Menzis, VGZ en Achmea.

In 2018 heeft Stichting Kind en Groei-LRG 320 aanvragen voor het starten van groeihormoonbehandeling bij kinderen beoordeeld.



In Tabel 1 wordt de onderverdeling naar de aandoening getoond waarvoor de behandeling werd aangevraagd. Er zijn in 2018 geen nieuwe indicaties voor groeihormoonbehandeling bijgekomen.

Tabel 1.

Aantal aanvragen voor start groeihormoonbehandeling, naar indicatie.

Indicatie	Aantal aanvragen
Groeihormoontekort (GHD)	100
Small for gestational age (SGA)	114
Turner syndroom (TS)	34
SHOX haploinsufficiëntie	24
Chronische nierinsufficiëntie (CNI)	11
Prader-Willi syndroom (PWS)	13
Groeistoornis na stamceltransplantatie (SCT)	6
Overig*	18
Totaal	320

* Dit zijn bijvoorbeeld zeldzame groeistoornissen die besproken zijn in het Forum.

Beoordeling continuering GH-behandeling

Jaarlijks evalueert Stichting Kind en Groei-LRG of een kind voldoende is gegroeid, bijwerkingen heeft gehad en de juiste GH dosis krijgt. SKG-LRG hanteert voor het beoordelen van het effect van de behandeling de groeiresponscriteria die ontwikkeld zijn op basis van gegevens in de LRG.

Deze jaarlijkse beoordeling vindt plaats op basis van follow-up gegevens die Stichting Kind en Groei-LRG ontvangt van de behandelend arts. De arts hoeft voor de beoordeling niet zelf een aanvraag in te dienen. Soms wordt een advies gegeven om de behandeling voor een kortere periode dan 12 maanden te continueren, bijvoorbeeld omdat de groeirespons slechter is dan verwacht, of om het effect van aanpassingen in de behandeling, zoals een verhoging van de dosering, te kunnen evalueren. Stichting Kind en Groei-LRG bracht in 2018 adviezen voor continueren van de behandeling uit aan alle zorgverzekeraars met uitzondering van Menzis, VGZ en Achmea. De behandelaar ontvangt altijd een kopie van het advies.

In 2018 werden 965 beoordelingen voor het continueren van de behandeling verricht. In Tabel 2 wordt de onderverdeling naar indicatie getoond.



Tabel 2.

Aantal beoordelingen voor continueren van groeihormoonbehandeling, naar indicatie

Indicatie	Aantal adviezen
Groeihormoontekort (GHD)	445
Small for gestational age (SGA)	295
Turner syndroom (TS)	94
SHOX haploinsufficiëntie	41
Chronische nierinsufficiëntie (CNI)	20
Prader-Willi syndroom (PWS)	54
Groeistoornis na stamceltransplantatie (SCT)	11
Overig*	5
Totaal	965

* Dit zijn bijvoorbeeld zeldzame groeistoornissen die besproken zijn in het Forum.

Forum

Aanvragen worden door één van de deskundigen binnen Stichting Kind en Groei-LRG beoordeeld. Zeer moeilijke of complexe aanvragen kunnen worden voorgelegd aan een forum van drie ervaren kinderarts-endocrinologen, waarvan de leden regelmatig rouleren. Zo nodig krijgt de behandelaar adviezen ten aanzien van diagnostiek en behandeling.

In 2018 besprak het forum de gegevens van 42 patiënten voor wie een aanvraag voor starten van de behandeling was ingediend en 8 patiënten die al met groeihormoon werden behandeld.

Van de patiënten die in het forum werden besproken was groeihormoontekort de belangrijkste reden voor groeihormoonbehandeling. Van de 42 aanvragen voor starten van de behandeling betrof 55% (23 patiënten) een aanvraag op basis van groeihormoontekort.

Adviesgroep Groeihormoon

De Adviesgroep Groeihormoon is een adviesgroep van de Sectie Endocrinologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Leden zijn de kinderarts-endocrinologen in Nederland. De Adviesgroep komt vier keer per jaar bijeen. Stichting Kind en Groei-LRG voert het secretariaat van de Adviesgroep.

Stichting Kind en Groei-LRG toetst groeihormoonaanvragen aan de richtlijnen van de Adviesgroep, zowel de indicatiestelling (de startadviezen) als de beoordeling van de behandeling (de continueringadviezen).

De richtlijnen van de Adviesgroep zijn gepubliceerd op www.nvk.nl. Ga naar: Kennismiddelen > Richtlijnen: Filter kennismiddelen op: Selecteer > Endocrinologie.

Zorgdossier

De gegevens van de indicatiestelling en de behandeling vormen samen het zorgdossier van het kind. De gegevens uit het zorgdossier worden gebruikt om het effect en de veiligheid van de individuele behandeling te evalueren en jaarlijks een advies uit te brengen ten aanzien van het al of niet continueren van de behandeling.



Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling bij kinderen

De gegevens van kinderen met groeihormoonbehandeling worden geregistreerd in de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling bij kinderen (LRG).

Gegevens uit het zorgdossier worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek op het gebied van groeihormoonbehandeling bij kinderen met als doel de kwaliteit en doelmatigheid van de behandeling verder te verbeteren

Eind 2018 waren in de LRG de gegevens van ruim 6500 kinderen geregistreerd.

Medewerkers Stichting Kind en Groei-LRG

Mw prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog

Mw G.R.J. Zandwijken, arts-epidemioloog, coördinator

Mw C. Snickers, research assistent

Mw dr. S. de Zeeuw, datamanager

Onderzoek

SAGhE studie

Safety and Appropriateness of Growth hormone treatment in Europe
Europese studie naar de langetermijnveiligheid van groeihormoonbehandeling op de kinderleeftijd

Algemeen

In juni 2009 ging officieel een groot onderzoek in Europees verband in 8 landen van start: de SAGhE studie. De studie wordt gecoördineerd door Prof. Jean Claude Carel in Parijs. De studie wordt gefinancierd door de Europese Unie in het kader van Health 2007.

Doelstelling

De doelstelling van deze Europese studie is om te onderzoeken wat de gezondheidssituatie op de lange termijn is van volwassenen die op de kinderleeftijd zijn behandeld met groeihormoon. De studie bestaat uit 4 onderdelen: in het eerste onderdeel wordt de werkzaamheid van groeihormoonbehandeling op de kinderleeftijd onderzocht. In het tweede deel worden mortaliteit en doodsoorzaken bestudeerd en in het derde deel het mogelijk vóórkomen van kwaadaardige aandoeningen op de lange termijn. Uiteindelijk worden de gevonden resultaten vertaald naar klinische aanbevelingen met betrekking tot groeihormoonbehandeling bij kinderen.



Methode

Het onderzoek wordt uitgevoerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder die op de kinderleeftijd zijn behandeld met biosynthetisch groeihormoon. Gegevens van patiënten uit de deelnemende landen worden gecombineerd tot één grote onderzoeksdatabase, die gegevens meer dan 20.000 personen bevat.

In Nederland werden gegevens gebruikt uit de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG). Ook ex-deelnemers uit een aantal studies naar het effect van groeihormoonbehandeling bij kinderen die te klein waren bij de geboorte werden benaderd om deel te nemen aan de studie.

Van alle personen is allereerst vastgesteld of de persoon nog in leven was en zo ja, wat het laatst bekende adres was. De geselecteerde deelnemers kregen een schriftelijke vragenlijst over de periode waarin men werd behandeld met groeihormoon, maar ook over de huidige gezondheidstoestand en kwaliteit van leven. De Nederlandse studiegroep bestond in totaal uit 1770 personen, aan 1641 personen is een vragenlijst gestuurd. De redenen om geen vragenlijst te sturen waren overlijden van de betrokkene, emigratie of het ontbreken van een recent adres.

Patiënten in de studiegroep worden geëvalueerd in 3 categorieën, om een onderverdeling te kunnen maken naar het overlijdensrisico op de lange termijn. De classificatie vond plaats aan de hand van de informatie die bekend was bij starten van de behandeling en is gebaseerd op de aandoening waarvoor groeihormoon behandeling op de kinderleeftijd is gestart of op een eventueel onderliggende aandoening of ziekte. Onderscheiden worden laag, gemiddeld en hoog risico.

Laag risico:

bijvoorbeeld geïsoleerde groeihormoondeficiëntie met onbekende oorzaak, familiale kleine lengte, idiopathische kleine lengte, te klein voor de zwangerschapsduur.

Gemiddeld risico:

gecombineerde hypofyse-uitval, syndromen, zoals Turner syndroom, ernstige chronische aandoeningen op de kinderleeftijd zoals hartafwijkingen en longaandoeningen.

Hoog risico:

kwaadaardige aandoeningen zoals hersentumoren of leukemie.



Resultaten

In 2015 werden de verzamelde gegevens van alle Europese centra gepubliceerd. Het betrof in totaal 24.232 patiënten. Veel aandacht werd besteed aan het beschrijven van de methodologie, de wijze waarop de verschillende centra de gegevens van patiënten hadden verzameld en de bronnen voor de algemene populatiegegevens in de verschillende landen.

In 2017 werden de resultaten gepubliceerd over het risico op het optreden en overlijden aan kanker. De gegevens lieten zien dat er geen duidelijk verhoogd risico was op het ontstaan van kanker bij patiënten die met groeihormoon waren behandeld voor kleine lengte zonder dat er sprake was van een andere ziekte. Alleen bot- en blaastumoren leken iets vaker voor te komen dan verwacht. In de groep patiënten uit Nederland waren geen patiënten overleden aan kanker. Bij twee patiënten met een geïsoleerde groeistoornis (d.w.z. dat er naast een groeistoornis geen andere aandoeningen waren bij het starten van groeihormoonbehandeling) werd een vorm van kanker vastgesteld. Voor patiënten die werden behandeld met groeihormoon na een voorafgaande kanker, bleek het risico op overlijden aan kanker wel verhoogd te zijn en werd een relatie gevonden met de dosis groeihormoon. Niet duidelijk is of dit een oorzakelijk verband is. Er zijn grote verschillen gevonden tussen de diverse landen. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de manier waarop de gegevens werden verzameld. In sommige landen zijn de gegevens uit bestaande databases gebruikt, andere landen hebben

de gegevens pas bij de start van de studie verzameld, waardoor mogelijk oude informatie niet meer volledig was te achterhalen. In 2018 verschenen de resultaten van onderzoek naar het risico op het voorkomen van meningioom.

De resultaten van het SAGhE cohort bevestigen het hoge risico op meningioom bij patiënten die op de kinderleeftijd behandeld zijn met groeihormoon na schedelbestraling. Er zijn echter geen aanwijzingen dat groeihormoonbehandeling zelf het risico gerelateerd aan schedelbestraling beïnvloedt. Er lijkt geen verhoogd risico op meningioom bij patiënten die geen schedelbestraling kregen.

Gepubliceerde artikelen van de SAGhE studie

Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Butler G, Carel JC, Cianfarani S, Clayton P, Coste J, Deodati A, Ecosse E, **Hokken-Koelega ACS**, Khan AJ, Kiess W, Kuehni CE, Flück CE, Pfaffle R, Sävendahl L, Sommer G, Thomas M, Tidblad A, Tollerfield S, **Zandwijken GRJ**. Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 1;104(3):658-664. First Published Online 17 August 2018

Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel J-C, Cianfarani S, Clayton P, Coste J, Deodati A, Ecosse E, Gausche R, Giacomozzi C, **Hokken-Koelega ACS**, Khan AJ, Kiess W, Kuehni CE, Mullis P-E, Pfaffle R, Sävendahl L, Sommer G, Thomas M, Tidblad A, Tollerfield S, Van Eycken L, **Zandwijken GRJ**. Cancer Risks in Patients



Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(5):1661-72.

Swerdlow AJ, Cooke R, Albertsson-Wikland K, Borgstrom B, Butler G, Cianfarani S, Clayton P, Coste J, Deodati A, Ecosse E, Gausche R, Giacomozzi C, Kiess W, **Hokken-Koelega ACS**, Kuehni CE, Landier F, Maes M, Mullis PE, Pfaffle R, Savendahl L, Sommer G, Thomas M, Tollerfield S, **Zandwijken GRJ**, Carel JC. Description of the SAGhE Cohort: A Large European Study of Mortality and Cancer Incidence Risks after Childhood Treatment with Recombinant Growth Hormone. *Hormone research in paediatrics*. 2015;84(3):172-83. Epub 2015/08/01.

Sävendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel J-C, Henrard S, Speybroeck N, Thomas M, **Zandwijken G**, **Hokken-Koelega ACS**. 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):E213-E7

Medewerkers SAGhE studie

Mw. prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog

Mw. drs G.R.J. Zandwijken, arts-epidemioloog

Mw. dr. S. de Zeeuw

SEENEZ

Evaluatie van de kosteneffectiviteit van het stoppen van groeihormoonbehandeling na de mid-puberteit in adolescenten met idiopathische geïsoleerde groeihormoondeficiëntie

Dit onderzoek heeft als onderwerp de evaluatie van de kosteneffectiviteit van het staken van groeihormoonbehandeling in mid-puberteit. Het doel is om na te gaan of het staken van de behandeling bij adolescenten die worden behandeld vanwege Idiopathische groeihormoondeficiëntie (IGHD) en die in mid-puberteit een normale aanmaak van groeihormoon hebben, even effectief is als continueren van de behandeling tot eindlengte.

ZonMw financiert in het kader van doelmatigheidsonderzoek een aantal projecten onder de naam SEENEZ, Stimuleer Effectieve en Elimineer Niet-Effectieve Zorg. In de aanmeldingsfase in 2015 hebben zeven wetenschappelijke verenigingen onderzoeksvoorstellen ingediend, waaronder ook de NVK. Het onderzoeksvoorstel van de Adviesgroep Groeihormoon is in 2016 door ZonMw en de Zorgverzekeraars gekozen.

Uit de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling kinderen worden door medewerkers van Stichting Kind en Groei-LRG potentiële kandidaten voor deze studie geselecteerd. Volgens de Richtlijn Groeihormoondeficiëntie (GHD) wordt in mid-puberteit opnieuw een groeihormoon-stimulatietest verricht. Indien uit deze test blijkt dat er een normale groeihormoon-secretie is, komt de



persoon in aanmerking voor deelname aan de studie. Hij/zij kan kiezen voor stoppen van groeihormoonbehandeling of doorgaan. Deelnemers moeten schriftelijk toestemming geven. Deelnemers en hun ouders krijgen een vragenlijst voor jongeren met kleine lengte. Eerder stoppen met de behandeling zal naar verwachting leiden tot minder medicatiekosten, minder ziekenhuisbezoeken en minder laboratoriumonderzoek. Deze factoren worden betrokken bij de economische evaluatie. Ook zal gekeken worden naar reiskosten en kosten met betrekking tot productiviteitsverlies van de ouders. Medewerkers van Kind en Groei-LRG zijn betrokken bij de opzet en uitvoering van de studie.

Medewerkers SEENEZ studie

Stichting Kind en Groei-LRG

Mw. drs G.R.J. Zandwijken, arts-epidemioloog, mede-projectleider

Mw. dr. S. de Zeeuw, datamanager

Mw. E. Piso, research verpleegkundige

Growth Analyser

Drs. S. Spaans, ICT

VUmc

Dr. M.J.E. Walenkamp, kinderarts-endocrinoloog, projectleider

Hypothyreoïdie na start groeihormoonbehandeling

Stichting Kind en Groei-LRG heeft meegewerkt aan de studie hypothyreoïdie na start groeihormoonbehandeling, verricht door onderzoekers uit het AMC in Amsterdam. Groeigegevens van deelnemers aan deze studie die daarvoor schriftelijk toestemming hebben gegeven, zijn geselecteerd uit de LRG.

Publicatie

Van Iersel L, van Santen HM, **Zandwijken GRJ**,

Zwaveling-Soonawala N, **Hokken-Koelega ACS**, van Trotsenburg ASP.

Low FT4 Concentrations around the Start of Recombinant Human Growth Hormone Treatment: Predictor of Congenital Structural Hypothalamic-Pituitary Abnormalities? *Horm Res Paediatr.*

2018;89(2):98-107



Personeel



Directeur

Mw. Prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog



Adjunct-directeur

Mw. G.R.J. Zandwijken, arts-epidemioloog

Financiën

Mw. I. Beukers

Medewerkers

Mw. S. Poeran, secretaresse

Mw. C. Snickers-Storm, research assistent

Mw. dr. S. de Zeeuw, datamanager



Stichting Kind en Groei-LRG
Landelijke Registratie
Groeihormoonbehandeling



Stichting Kind en Groei - LRG

Westzeedijk 106,
3016 AH Rotterdam
Nederland

Postbus 23068
3001 KB Rotterdam
Nederland

+ (31) 10 22 515 33 (telefoon)
lrg@kindengroei-lrg.nl

KvK 65356788

www.kindengroei-lrg.nl