
Somatropine voor een viertal indicaties, waaronder kinderen met een groeistoornis als gevolg van totale lichaamsbestraling in verband met stamceltransplantatie

Vraagstelling

Behandelaren vragen het CVZ om een vrijwillig advies betreffende gebruik van groeihormoon bij een viertal groepen kinderen. Gevraagd wordt om aanpassing van de beoordelingsrichtlijn "Aanspraak Somatropine" omdat naar het oordeel van de Adviesgroep Groeihormoon deze vier groepen kinderen thans niet in aanmerking komen voor vergoeding van behandeling met groeihormoon (eenvoudigheidshalve wordt de meestal toegepaste term groeihormoon gebruikt; de officiële naam is somatropine) terwijl er volgens de genoemde Adviesgroep voldoende bewijs van het nut van de behandeling met groeihormoon bij deze groepen kinderen voorhanden is. Een zorgverzekeraar heeft daarnaast om een vrijwillig advies gevraagd over de eerste van de hieronder genoemde indicatie.

Het betreft de volgende vier groepen kinderen/indicaties:

- Kinderen met groeistoornis als gevolg van totale lichaamsbestraling in verband met stamceltransplantatie;
- Kinderen met een SHOX haploinsufficiëntie;
- Kinderen die 'small for gestational age' zijn op de á terme leeftijd maar bij de te vroege geboorte een normale lengte en gewicht hadden;
- Kinderen die 'small for gestational age' zijn geboren en op een leeftijd jonger dan 4 jaar een disproportioneel groot hoofd hebben bij een zeer korte lichaamslengte (-3 SDS [standaard deviatie score]).

Regelgeving

De toepassing van groeihormoon bij de bovenvermelde vier indicaties betreft niet geregistreerde indicaties; het gaat dus om een voor deze indicaties niet geregistreerd geneesmiddel dat opgenomen is op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Betreffende de toepassing van groeihormoon bij de genoemde vier indicaties zijn dus telkens drie vragen aan de orde:

1. Komt de betreffende ziekte in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?
2. Is de toepassing groeihormoon bij de betreffende ziekte een rationele farmacotherapie?
3. Is behandeling met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding mogelijk?

Eén van de fabrikanten van groeihormoon heeft onlangs een registratiedossier bij de EMEA ingediend ter registratie van de **indicatie SHOX haploinsufficiëntie**. Hangende de registratieprocedure doet de CFH thans geen uitspraak over de vraag of de werkzaamheid van groeihormoon bij deze indicatie voldoende wetenschappelijk is onderbouwd. Deze indicatie blijft verder buiten beschouwing.

Groeihormoon

Groeihormoon wordt bij kinderen en volwassenen bij bepaalde indicaties toegepast. Zie hieronder. Niet onvermeld mag blijven dat de toepassing bij kinderen voor de indicatie 'small for gestational age' (SGA) in Nederland aanleiding heeft gegeven tot meningsverschillen over de noodzaak van deze behandeling en over de veiligheid ervan

op lange termijn (bijv. van Gool et al., 2007; Visser-van Baalen et al., 2006; Visser-van Baalen et al., 2005).

Groeihormoon is in Nederland geregistreerd voor de volgende indicaties (1B tekst):

Kinderen

Groeistoornissen tengevolge van insufficiënte productie van groeihormoon en groeistoornissen als gevolg van Turnersyndroom of chronische nierinsufficiëntie.

Groeistoornissen bij kleine kinderen (huidige lengte SDS < -2,5 en met een voor de ouderlengte gecorrigeerde lengte SDS < -1), die bij de geboorte te klein of te licht waren voor de duur van de zwangerschap (geboortegewicht en/of -lengte < -2 SD) (SGA / small for gestational age) en die op een leeftijd van 4 jaar nog geen inhaalgroei hebben vertoond (groeisnelheid SDS < 0 gedurende het laatste jaar).

Prader-Willi-syndroom (PWS) ter verbetering van groei en lichaamssamenstelling. De diagnose PWS dient te worden bevestigd door middel van geschikte genetische tests.

Volwassenen

Substitutie therapie bij volwassenen met een duidelijke groeihormoondeficiëntie.

Patiënten met een ernstige groeihormoondeficiëntie op volwassen leeftijd zijn gedefinieerd als patiënten met bekend hypothalamisch of hypofysair lijden met daarnaast tenminste één andere deficiëntie van een hypofysehormoon, behoudens prolactine.

Deze patiënten dienen een enkele dynamische test te ondergaan om de groeihormoondeficiëntie vast te stellen of uit te sluiten. In patiënten met geïsoleerde groeihormoondeficiëntie stammend uit de kindertijd (zonder bewijs van hypothalamisch of hypofysair lijden of van craniale bestraling) dienen twee dynamische testen te worden aangeraden. Wanneer er echter ook sprake is van lage IGF-1 concentraties (< 2 Standaard Deviatie Score), mag overwogen worden één test uit te voeren. De grenswaarde van de dynamische test dient goed gedefinieerd te zijn.

Aan de vergoeding van groeihormoon zijn beperkingen opgelegd die zijn bepaald in de nadere voorwaarden (zie www.medicijnkosten.nl):

Voorwaarden:

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. met een somatropinedeficiëntie, waarbij de groeischijven zijn gesloten.
- b. met een lengtegroei stoornis ten gevolge van een somatropinedeficiëntie, een chronische nierinsufficiëntie of het syndroom van Turner, waarbij de groeischijven nog niet zijn gesloten.
- c. met een Prader-Willi-syndroom, waarbij de groeischijven nog niet zijn gesloten, of
- d. met een groei stoornis bij kinderen met een kleine gestalte die bij geboorte 'small for gestational age' waren en die op een leeftijd van 4 jaar of ouder geen inhaalgroei meer vertonen bij een lengte < -2,5 SDS, waarbij de groeischijven nog niet zijn gesloten.

Deze voorwaarden zijn uitgewerkt in de 'Beoordelingsrichtlijn aanspraak somatropine'. Zie Bijlage 1.

Kinderen met groei stoornis als gevolg van totale lichaamsbestraling in verband met stamceltransplantatie

Komt de betreffende ziekte in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?

De Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde schat het aantal kinderen met de indicatie *groeistoornis als gevolg van totale lichaamsbestraling in verband met stamceltransplantatie* dat voor behandeling met groeihormoon in aanmerking zou komen op minder dan vijf nieuwe patiënten per jaar. Dit is dus minder dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland.

Is de toepassing groeihormoon bij de betreffende ziekte een rationele farmacotherapie?

Reeds sinds de jaren negentig (Bozzola et al., 1993; Brauner et al., 1993) is bekend dat na totale lichaamsbestraling in verband met beenmergtransplantatie de groei van

kinderen vertraagd kan zijn (voor recente gegevens zie bijv. Bakker et al., 2006). Ook hoge doses cytostatica kunnen tot een groeivertraging leiden (Bakker et al., 2004). Hoewel al vrij snel behandeling met groeihormoon werd onderzocht en bleek dat groeihormoon de groei bij deze kinderen kan bevorderen (Papadimitriou et al., 1991) zijn pas de laatste jaren de resultaten van grotere onderzoeken naar de werkzaamheid van groeihormoon bij deze patiënten beschikbaar gekomen.

Papadimitriou et al. (1991) behandelden 13 kinderen (9 jongens, 4 meisjes) die in verband met acute leukemie behandeling met cyclofosfamide en totale lichaamsbestraling hadden ondergaan voordat beenmergtransplantatie werd verricht met groeihormoon (13 E/m²/dag, opklimmend tot 18 E/m²/dag in het tweede en derde jaar). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de totale lichaamsbestraling en beenmergtransplantatie was 9,0 (bereik 3,7 – 15,8) jaar. Gemiddeld 2 (bereik 0,4 tot 4) jaar na de beenmergtransplantatie werd endocrinologisch onderzoek uitgevoerd waarbij een duidelijk verminderde verhoging van de groeihormoonconcentraties na hypoglykemie werd vastgesteld. De gemiddelde leeftijd waarop behandeling met groeihormoon werd begonnen was 12,2 (5,8 – 18,2) jaar; de gemiddelde tijd tussen de totale lichaamsbestraling en beenmergtransplantatie en het begin van de behandeling met groeihormoon was 3,2 (bereik 1,1 – 5,0) jaar. De resultaten zijn vermeld in onderstaande tabel.

Parameter	Uitgangswaarde	Na 1 jaar	Na 2 jaar	Na 3 jaar
Groeisnelheid SDS	-1,27 ± 0,65	+0,22 ± 0,65	+0,16 ± 1,11	+0,42 ± 0,71
Lengte SDS	-1,52 ± 0,42	-1,50 ± 0,47	-1,50 ± 0,46	-1,74 ± 0,92
Subischiale beenlengte SDS	-0,87 ± 0,67	-0,63 ± 0,65	-0,58 ± 0,70	-0,80 ± 1,14

Deze gegevens wijzen erop dat kinderen die totale lichaamsbestraling hebben ondergaan en als gevolg daarvan een verminderde groeihormoonafgifte hebben bij behandeling met groeihormoon een verbeterde groei laten zien. De groeisnelheid kan daarbij min of meer normaal worden maar er heeft geen inhaalgroei plaats.

Forsberg et al. (2002) verrichtten een onderzoek naar de effecten van behandeling met groeihormoon van kinderen die als gevolg van totale lichaamsbestraling in verband met beenmergtransplantatie een sterk verminderde groei vertoonden. Het onderzoek betrof negen meisjes en één jongen (tussen 7,3 en 16 jaar oud) en richtte zich uitsluitend op de craniomandibulaire ontwikkeling. Naar bleek aan de hand van laterale röntgenopnamen gemaakt voor de aanvang van de behandeling en gemiddeld 6 maanden later (na staking van de behandeling met groeihormoon) had behandeling met groeihormoon weinig invloed op de afmetingen van de schedelbasis. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de voltooiing van de ontwikkeling van deze structuren op een betrekkelijk jonge leeftijd. Het effect op de groei van de mandibula was zeer duidelijk. De ontwikkeling van de mandibula ging soms zelfs die bij gezonde kinderen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht te boven. Waarschijnlijk heeft er een normalisering plaats van de anatomische betrekkingen tussen de condylen en de fossae door versnelde groei van de condylen. Dit zou uiteindelijk de functie van het craniomandibulaire complex ten goede moeten komen.

Frisk et al. (2004) beschrijven de ontwikkeling in de puberteit en de groei van 17 kinderen die in verband met acute lymfatische leukemie totale lichaamsbestraling en beenmergtransplantatie ondergingen. Zeven kinderen kregen daarnaast bestraling van de schedel en vijf jongens bestraling van de testes. Alle patiënten ondergingen transplantatie voor (n=15) of bij het begin van (n=2) de puberteit en bereikten hun definitieve lengte. De puberteit zette spontaan in bij alle jongens die geen bestraling van de testes hadden gekregen; de jongens die wel bestraling van de testes hadden gekregen ontwikkelden hypergonadotrofisch hypogonadisme. Bij twee meisjes begon de puberteit spontaan, bij twee andere gaf men een langzaam stijgende dosering van ethinyloestradiol totdat menarche optrad. Bij één meisje met een vroeg optredend begin van de puberteit en een kleine lengte werd de puberteit onderbroken met de toediening van een GnRH analogon. De SDS nam af vanaf het tijdstip van de beenmergtransplantatie

totdat de definitieve lengte was bereikt. Tien van de kinderen werden behandeld met groeihormoon. Schedelbestraling, jonge leeftijd ten tijde van de beenmergtransplantatie en een korte duur van de behandeling met groeihormoon bleken voorspellende waarde te hebben voor verminderde groei na beenmergtransplantatie. De onderzoekers concluderen dat deze resultaten verkregen bij een heterogene reeks patiënten steun verlenen aan de toepassing van groeihormoon bij kinderen die een verminderde groei en lage concentraties van groeihormoon tonen na een beenmergtransplantatie.

Sanders et al. (2005) onderzochten de werkzaamheid van groeihormoon betreffende de lengtegroei bij in totaal 90 kinderen die gefractioneerde totale lichaamsbestraling en hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan hadden in verband met maligne aandoeningen. Zij vergeleken in een open, prospectief en niet gerandomiseerd onderzoek de veranderingen van de lengte SDS vanaf het tijdstip van de diagnose van groeihormoondeficiëntie tot het tijdstip waarop de uiteindelijke lengte was bereikt van de kinderen die met groeihormoon werden behandeld (n=42) met die van de kinderen die niet met groeihormoon werden behandeld (n=48). Op het tijdstip van de transplantatie waren de patiënten die met groeihormoon werden behandeld jonger ($p < 0,001$), vaker behandeld met bestraling van het centrale zenuwstelsel en kleiner dan de patiënten die niet met groeihormoon werden behandeld. Na de beenmergtransplantatie werd groeihormoondeficiëntie na gemiddeld 1,5 (bereik 0,8 – 9,5) jaar vastgesteld bij degenen die met groeihormoon werden behandeld en na gemiddeld 1,2 (bereik 0,9 – 8,8) jaar bij degenen die niet met groeihormoon werden behandeld. Behandeling met groeihormoon (0,4 tot 0,6 E/kg per week, verspreid over tenminste 5 tot 6 dagen) leidde tot een statistisch significant verbeterde lengtegroei bij kinderen die ten tijde van de transplantatie jonger dan 10 jaar waren maar niet bij oudere kinderen. Meisjes en kinderen met acute myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen toonden een betere groei bij behandeling met groeihormoon dan kinderen met acute lymfoblastische leukemie of non-Hodgkin lymfoom. Deze gegevens wijzen erop dat behandeling met groeihormoon de uiteindelijke lengte van jonge kinderen die gefractioneerde totale lichaamsbestraling ondergaan in positieve zin kan beïnvloeden.

Conclusie betreffende de toepassing van groeihormoon bij kinderen met groeistoornis als gevolg van totale lichaamsbestraling in verband met stamceltransplantatie

Er zijn belangrijke aanwijzingen (categorie 2b; Offringa et al., 2003) dat bij bepaalde kinderen die in verband met maligniteiten totale lichaamsbestraling en beenmergtransplantatie hebben ondergaan behandeling met groeihormoon leidt tot een verbetering van de lengtegroei. Deze toepassing kan daarom worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

Kinderen die 'small for gestational age' zijn op de á terme leeftijd maar bij de te vroege geboorte een normale lengte en gewicht hadden

Komt de betreffende ziekte in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?

De Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde schat het aantal kinderen met de indicatie '*small for gestational age' op de á terme leeftijd maar bij de te vroege geboorte een normale lengte en gewicht* dat voor behandeling met groeihormoon in aanmerking zou komen op 10 tot 20 nieuwe patiënten per jaar. Dit is dus minder dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland.

Is de toepassing groeihormoon bij de betreffende ziekte een rationele farmacotherapie?

Kinderen die 'small for gestational age' zijn op de á terme leeftijd maar bij de te vroege geboorte een normale lengte en gewicht hadden worden te vroeg geboren met een normale lengte en gewicht voor de zwangerschapsduur. Als gevolg van een moeilijke neonatale periode zijn zij echter op de à terme leeftijd te klein. In de literatuur spreekt men van extra-uteriene groeivertraging ('extra-uteriene growth retardation'; EUGR). Deze toestand is verwant aan maar niet geheel hetzelfde als twee andere toestanden, namelijk

a. kinderen die à terme zijn geboren maar 'small for gestational age' (SGA) zijn als gevolg van intra-uteriene groeivertraging ('intrauterine growth retardation'; IUGR) en b. kinderen die te vroeg werden geboren en IUGR doormaakten (en dus SGA) zijn én EUGR ondervinden. Deze twee laatste groepen kinderen komen volgens de huidige regelgeving in aanmerking voor vergoeding van de behandeling met groeihormoon terwijl dit voor de eerste groep niet geldt. Om deze reden pleit de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde er thans voor ook deze kinderen met EUGR in aanmerking te laten komen voor vergoeding van behandeling met groeihormoon. Wetenschappelijke gegevens ontbreken maar er beginnen gegevens beschikbaar te komen die erop duiden dat er waarschijnlijk geen belangrijke endocrinologische verschillen bestaan tussen de drie genoemde groepen kinderen (d.w.z. IUGR/SAG, EUGR en IUGR/SAG/EUGR). Deze gegevens betreffen thans de lichaamssamenstelling, gevoeligheid voor insuline en bloeddruk (zie **Wit et al., 2006**, voor literatuurverwijzingen). **Finken et al. (2006)** vergeleken onlangs gegevens over de groei van te vroeg geboren kinderen (< 32 weken zwangerschapsduur) met EUGR (zonder SAG te zijn) met die van kinderen die geboren werden als SGA. De groei en de volwassen lengte van beide groepen waren gelijk. Op grond hiervan zijn de onderzoekers van mening dat beide groepen in aanmerking moeten komen voor behandeling met groeihormoon als verzekerde zorg.

Conclusie betreffende de toepassing van groeihormoon bij kinderen die 'small for gestational age' zijn op de á terme leeftijd maar bij de te vroege geboorte een normale lengte en gewicht hadden

Er zijn onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar betreffende de toepassing van groeihormoon bij kinderen die 'small for gestational age' zijn op de á terme leeftijd maar bij de te vroege geboorte een normale lengte en gewicht hadden. Daarom kan deze indicatie niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

Kinderen die 'small for gestational age' zijn geboren en op een leeftijd jonger dan 4 jaar een disproportioneel groot hoofd hebben bij een zeer korte lichaamslengte (-3 SDS)

Komt de betreffende ziekte in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?

De Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde schat het aantal kinderen met de indicatie '*small for gestational age*' geboren en op een leeftijd jonger dan 4 jaar een disproportioneel groot hoofd bij een zeer korte lichaamslengte (-3 SDS) op vijf tot acht nieuwe patiënten per jaar. Dit is dus minder dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland.

Is de toepassing groeihormoon bij de betreffende ziekte een rationele farmacotherapie?

Volgens de Beoordelingsrichtlijn aanspraak somatropine wordt betreffende de indicatie 'Small for Gestational Age' (SGA) vermeld dat – om voor verstrekking in aanmerking te kunnen komen - de verzekerde moet voldoen aan de volgende indicatievoorwaarden:

- was bij de geboorte 'small for gestational age', dat wil zeggen, had een geboortelengte of geboortegewicht < -2,0 SDS voor de zwangerschapsduur;
- de huidige lengte is < -2,5 SDS en tenminste 1SD onder de TH-SDS;
- heeft minimaal de leeftijd van 4 jaar;
- vertoont geen inhaalgroei meer, waarbij andere oorzaken voor het ontbreken van inhaalgroei zijn uitgesloten.

De Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde stelt dat het in sommige gevallen beter zou zijn om de behandeling met groeihormoon op jongere leeftijd te beginnen. Het betreft kinderen die jonger zijn dan vier jaar en een disproportioneel groot hoofd hebben bij een zeer kleine lichaamslengte (< -3 SDS). De ontstane wanverhouding tussen hoofd en romp belemmert de motorische ontwikkeling: het hoofd is ten opzichte van het lijfje te groot en te zwaar waardoor deze kinderen lange tijd alleen maar kunnen liggen en niet kunnen zitten, staan en lopen. Dit belemmert de psychosociale ontwikkeling. Als gevolg van de behandeling met

groeihormoon zal het kind gaan groeien waardoor de bovengenoemde wanverhouding verbetering ondergaat. Samen met de verbeterde spierontwikkeling kan het kind zich aldus psychomotorisch beter ontwikkelen.

Een tweede reden om bij deze groep kinderen al op jongere leeftijd dan 4 jaar te beginnen met de behandeling met groeihormoon zou zijn dat de beoogde inhaalgroei tijd kost. Indien op deze leeftijd (jonger dan vier jaar) nog geen enkel teken van inhaalgroei waarneembaar is, zal het kind op de leeftijd van vier jaar een zeer kleine lichaamslengte hebben. Indien de behandeling met groeihormoon dan pas wordt begonnen, zal de lichaamslengte pas aan het einde van de basisschool in het normale gebied beginnen te komen. Kinderen die veel kleiner zijn dan hun klasgenootjes worden als veel jonger gezien en ook dienovereenkomstig behandeld en vaker gepest. Dit heeft belangrijke psychosociale gevolgen.

De Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde stelt daarom voor om kinderen die als SGA zijn geboren (lichaamslengte bij de geboorte < -3 SDS) en geen tekenen van inhaalgroei vertonen, reeds voor het 4^e levensjaar te behandelen met groeihormoon. De minimumleeftijd voor deze behandeling zou één jaar zijn.

Conclusie betreffende de toepassing van groeihormoon bij kinderen die 'small for gestational age' zijn geboren en op een leeftijd jonger dan 4 jaar een disproportioneel groot hoofd hebben bij een zeer korte lichaamslengte (-3 SDS)

Er zijn onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar betreffende de toepassing van groeihormoon bij kinderen die 'small for gestational age' zijn geboren en op een leeftijd jonger dan 4 jaar een disproportioneel groot hoofd hebben bij een zeer korte lichaamslengte (-3 SDS). Daarom kan deze indicatie niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

***Noot:** betreffende de laatste twee indicaties is het van belang te vermelden dat de "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de EMEA zeer onlangs (21 september 2007) heeft geadviseerd een aanvraag van een fabrikant van somatropine voor uitbreiding van de indicaties van groeihormoon voor behandeling van kinderen met een ernstige vorm van idiopathische korte lichaamslengte die niet wordt verklaard door een tekort aan groeihormoon of door de aanwezigheid van andere medische aandoeningen en met een voorspelde volwassen lichaamslengte van tenminste 1 SDS onder de 'target height', te weigeren.*

Voor alle vier de patiëntengroepen kan worden geconstateerd dat er geen behandeling met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding in Nederland beschikbaar is.

Eindconclusie

Betreffende die vier besproken groepen kinderen en de toepassing van groeihormoon worden de volgende conclusies getrokken.

Hangende de registratieprocedure van groeihormoon voor de indicatie **SHOX haploinsufficiëntie** doet de CFH thans geen uitspraak over de vraag of deze indicatie kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie..

De toepassing van groeihormoon bij kinderen met **groeistoornis als gevolg van totale lichaamsoverstraling in verband met stamceltransplantatie** is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Er kan voor deze groep patiënten gesproken worden van rationele farmacotherapie. De CFH beveelt aan om de Beoordelingsrichtlijn aanspraak groeihormoon zodanig aan te passen dat deze groep kinderen ook daadwerkelijk aanspraak krijgt op behandeling met groeihormoon. Om de betreffende verzekerden toegang te geven tot behandeling met groeihormoon wordt aanbevolen om de nadere voorwaarden van Bijlage 2, horende bij de Regeling Zorgverzekering, in die zin aan te passen.

De toepassing van groeihormoon bij kinderen die **'small for gestational age' zijn op de á terme leeftijd maar bij de te vroege geboorte een normale lengte en gewicht**

hadden, is onvoldoende wetenschappelijke onderbouwd om gebruik hierbij aan te bevelen. Er kan niet gesproken worden van rationele farmacotherapie.

De toepassing van groeihormoon bij kinderen die **'small for gestational age' zijn geboren en op een leeftijd jonger dan 4 jaar een disproportioneel groot hoofd hebben bij een zeer korte lichaamslengte (-3 SDS)**, is onvoldoende wetenschappelijke onderbouwd om gebruik hierbij aan te bevelen. Er kan niet gesproken worden van rationele farmacotherapie.

Literatuur

Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp MJ, Vossen JM, Wit JM. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1049-1056.

Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, Stokvis-Brantsma WH, Vossen JM, Wit JM. Patterns of growth and body proportions after total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Pediatr Res* 2006;59:259-264.

Bozzola M, Giogiani G, Locatelli F, Cisternino M, Gambarana D, Zecca M et al. Growth in children after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1993;39:122-126.

Brauner R, Fontoura M, Zucker JM, Devergie A, Souberbielle JC, Prevot-Saucet C et al. Growth and growth hormone secretion after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1993;68:458-463.

Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2006;118:640-643.

Forsberg CM, Krekmanova L, Dahllof G. The effect of growth hormone therapy on mandibular and cranial base development in children treated with total body irradiation. *Eur J Orthod* 2002;24:285-292.

Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lonnerholm G. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:205-210.

Gool SA van, Kamp GA, Visser-van Baalen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1402-1408.

Offringa M, Scholten RJPM, Assendelft WJJ (red). *Inleiding in evidence-based medicine*, 2^e dr. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2003.

Papadimitriou A, Urena M, Hamill G, Stanhope R, Leiper AD. Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1991;66:689-692.

Ross JL, Kowal K, Quigley CA, Blum WF, Cutler GB, Crowe B et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr* 2005;147:499-507.

Sanders JE, Guthrie KA, Hofmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood* 2005;105:1348-1354.

Visser-van Baalen H, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. Arch Dis Child 2006;91:433-439.

Visser-van Balen H, Geenen R, Moerbeek M, Stroop R, Kamp GA, Huisman J et al. Psychosocial functioning of adolescents with idiopathic short stature or persistent short stature born small for gestational age during three years of combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Horm Res 2005;64:77-87.

Wit JM, Finken MJJ, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational age indication in growth hormone therapy. Pediatrics 2006;117:e793-e795.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.